

# მეხსიერების მოლეკულური მექანიზმები წიწილებში მხედველობითი შთაბეჭდვის დროს

გიორგი მარგველანი

*სადისერტაციო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის  
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და საინჟინრო ფაკულტეტზე სიცოცხლის  
შემსწავლელ მეცნიერებათა დოქტორის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნის  
შესაბამისად*

სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა სადოქტორო პროგრამა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი რევაზ სოლომონია, პროფ. ბ.მ.დ.

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი, 2019 წელი

## 1.2. განაცხადი

როგორც ავტორი წარდგენილი სადისერტაციო ნაშრომისა, ვაცხადებ რომ ნაშრომი შედგება ჩემი ორიგინალური ნამუშევრისგან და არ შეიცავს სხვა ავტორთა მიერ აწ უკვე გამოქვეყნებულ და შემდგომში გამოსაქვეყნებელ მასალებს, რომლებიც არაა ციტირებული სანდო წყაროების შესაბამისად.

გიორგი მარგველანი. (12.04.2019)

### 1.3. აბსტრაქტი

ვიზუალური იმპრინტინგი ესაა დასწავლის პროცესი, რომლის დროსაც ახლად გამოჩეკილი წიწილა ამოიცნობს ვიზუალურ სტიმულს, აედევნება (წვრთნა) და შეიძენს უპირატესობას მის მიმართ. მრავალი მტკიცებულება მიუთითებს, რომ წინა ტვინის შემოსაზღვრული უბანი, ინტერმედიალური მეზოპალიუმი (იმმ) წარმოადგენს მახსოვრობის რეგიონს ვიზუალური იმპრინტინგისა შინაურ წიწილებში. წინარე კვლევებმა ცხადყო დასწავლა დამოკიდებული რიცხოვნების ზრდა რიგი მიტოქონდრიული ცილებისა იმმ-ში ტრენირებიდან 24 საათის შემდგომ. დასწავლა განპირობებული ცვლილებები ტრანსკრიფციული ფაქტორებისა, ჩართული მიტოქონდრიულ ბიოგენეზში აჩვენებდა არასარწმუნო ცვლილებებს მიტოქონდრიული დნმ-ს რიცხოვნების ცვლილებისა. ის, რომ მიტოქონდრიული შერწყმა/დაყოფა იცვლებოდა დასწავლასთან ერთად დაუსაბუთებელი იყო. კვლევის მიზანია წარმოაჩინოს მიტოქონდრიული შერწყმა-დაყოფის ცილები უწყობენ თუ არა ხელს იმპრინტინგის შემდგომ მეხსიერების ჩამოყალიბებას. ქსოვილები დახარისხებულ იქნა მარჯვენა და მარცხენა იმმ-ებად და მათ საკონტროლო რეგიონებად: მარჯვენა და მარცხენა პოსტერიულ ნიდოპალიუმებად (პნ) . ფარდობითი რაოდენობა ზემოხსენებული ცილებისა ტრენირებიდან 24 საათის შემდგომ, გაიზომა იმუნობლოტინგის მეშვეობით მიტოქონდრიული მიტოფუზინ 1 (მფნ 1, მიტოქონდრიული შერწყმის ინდიკატორი) მემბრანული დინამინის მსგავსი ცილა 1 (დმც1. მიტოქონდრიული დაყოფის ინდიკატორი) და ციტოპლაზმური დმც1 ნანახი იქნა ბილატერალურად იმმ-ში, მაგრამ არა პნ-ში. ციტოპლაზმური დმც1-ის სარწმუნო ცვლილება არ გამოვლენილა არცერთ რეგიონში საკვლევი ქსოვილებისა. შედეგები მიუთითებს დაბალანსებულ ცვლილებას მიტოქონდრიული შერწყმა-დაყოფისა მეხსიერების ფორმაციაში დასწავლიდან 24 საათის შემდგომ.

დასწავლა განპირობებული და დროზე დამოკიდებული მოლეკულური ცვლილებები, მიმდინარენი იმმ-ში იმპრინტინგის შემდგომ მიაწინებს მოლეკულურ რეგულაციებზე მეხსიერების ფორმირებისას. ჩვენ დავსვით საკითხი, თუ რა ფორმით

არიან კონკრეტული მიკრო რნმ-ები ჩართულნი ამ რეგულაციებში. ტრენირებიდან 24 საათის შემდგომ მიკრო რნმ-თა სპექტრი მარცხენა იმმ-ში შევადარეთ გარგად და ცუდად დამსწავლელ წიწილებს შორის, ექსპრესიათა მონაცემების საფუძველზე შევჩერდით მიკრო რნმ-130b-3p-ზე, რომლის დონეც სარწმუნოდ მცირდება უპირატესობის მაჩვენებლის პირდაპირპროპორციულად და მხოლოდ დასწავლის პროცესში. არავითარი სარწმუნო ეფექტი არ იქნა ნანახი საკონტროლო პოსტერიული ნიდოპალიუმის (პნ) უბნებში. შემდგომში ჩვენ შევისწავლეთ მიკრო რნმ-130b-3p-ს ორი სამიზნე: ციტოპლაზმური პოლიადენილირების ელემენტ მაკავშირებელი ცილა 1 (ცპემც-1) და 3 (ცპემც-3). ორ სუბუჯრედულ ფრაქციაში (P2 მემბრანულ-მიტოქონდრიული და ციტოპლაზმური). დასწავლა დამოკიდებული ცვლილებები გამოვლინდა მხოლოდ მარცხენა იმმ-ში. დადებითი კორელაცია მემბრანული ცპემც-3 სა და უპირატესობის მაჩვენებელს შორის, ცილის რაოდენობის ზრდასთან ერთად მხოლოდ დასწავლის პროცესის მიმდინარეობისას. ნაშთთა დისპერსიის ანალიზმა რეგრესიიდან უპირატესობის მაჩვენებელთან და ანალიზმა დისპერსიისა ტრენირებული და არატრენირებული წიწილებისა გამოავლინა, რომ მიკრო რნმ-130b-3p-სათვის კორელაცია დაკავშირებული იყო არა დასწავლასთან, არამედ პრედისპოზიციასთან. მეხსიერების მოცულობასთან, ტრენირებისგან დამოუკიდებლად, მაშინ როდესაც მემბრანული ცპემც-3-ის ზრდა უპირატესობის მაჩვენებელთან მიმართებით წარმოადგენდა შედეგს ტრენირებისა და დასწავლა სპეციფიკურობისა.

**ძირითადი საძიებოს იტყვები: იმპრინტინგი, დასწავლა, მიტოქონდრია, მიკრო რნმ-ები.**

## Abstract

Visual imprinting is a learning process through which young, visually naive animals come to recognize a visual stimulus by being exposed to it (training) and subsequently approach the stimulus in preference to others. A large body of evidence indicates that a restricted part of the forebrain, the intermediate medial mesopallium (IMM), is a memory region for visual imprinting in the domestic chick. Previous studies have shown learning-related up-regulation of several mitochondrial proteins in the IMM 24 h after training. Learning-related increases in transcription factors involved in mitochondrial biogenesis were found without significant change in mitochondrial DNA copy number, but the issue of whether mitochondrial fusion or fission processes change with learning was unresolved. The present study enquired whether proteins involved in mitochondrial fusion and fission contribute to memory following imprinting. Tissue was sampled from the left and right IMM, and the left and right posterior pole of the nidopallium (a control brain region not involved in imprinting). The amounts of the following proteins were measured by Western immunoblotting 24 h after training: mitochondrial mitofusin-1 (MTF-1, as indicator of mitochondrial fusion), membrane dynamin-related protein-1 (DRP-1, as indicator of mitochondrial fission) and cytoplasmic DRP-1. Learning-related increases in MTF-1 and DRP-1 were observed bilaterally in the IMM, but not in either side of the posterior pole of the nidopallium. Cytoplasmic DRP-1 was not changed significantly in any region studied. The results implicate increased, balanced levels of mitochondrial fusion and fission in memory formation up to 24 h after training. Learning-related, time-dependent molecular changes occur in the IMM after imprinting, indicating molecular regulation during memory formation. We have inquired whether certain micro-RNAs (miRNAs) are involved in such regulation. Twenty-four hours after training, miRNA spectra in the left IMM were compared between chicks termed good learners, characterised by high preference score (a measure of memory strength), and chicks with low preference scores (poor learners). Using criteria of effect size and expression level, we chose gga-miR-130b-3p for further study and have shown that in left and right IMM, amount of gga-miR-130b-3p decreased significantly with preference score, but only when learning was observed. No effects were detected in the

posterior pole of the nidopallium (PPN), a brain region not involved in imprinting. We further studied gga-miR-130b-3p two targets, cytoplasmic polyadenylation element binding proteins 1 (CPEB-1) and 3 (CPEB-3), in two subcellular fractions (P2 membrane-mitochondrial and cytoplasmic) of IMM and PPN. Only in the left IMM was a learning-related change observed: a positive correlation between amount of membrane CPEB-3 and preference score, with protein amount increasing only when learning occurred. Analysis of residual variances from the regression with preference score and analysis of variances of trained and untrained chicks revealed that for the gga-miR-130b-3p the correlations were attributable not to training but to a predisposition, i.e. capacity to learn, independent of training, whereas the increase in membrane CPEB-3 with preference score was a results of training and specific to learning.

## 1.4. მადლობა

მადლობას ვუხდით ჩემს ხელმძღვანელს - პროფესორ რევაზ სოლომონიას ამ ხნის მანძილზე სადოქტორო ნაშრომის მიმზადებაში გაწეული დახმარებასა და მხარდაჭერისათვის. მადლიერი ვარ ჩვენი ლაბორატორიის ყველა თანამშრომლისა და, ასევე, ილიას უნივერსიტეტის -დიდი ხელშეწყობისათვის.

## 1.5 სარჩევი

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| სარჩევი                                                                             | vii |
| ცხრილების, გრაფიკების და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი                             | ix  |
| აბრევიატურის ჩამონათვალი                                                            | xiv |
| შესავალი                                                                            | 1   |
| ლიტერატურული მიმოხილვა                                                              | 3   |
| თავი 1. იმპრინტინგი                                                                 | 3   |
| თავი 2. მიტოქონდრია                                                                 | 8   |
| თავი 3. მიკრო რიბონუკლეინ მჟავები                                                   | 25  |
| თავი 4. ფუნქციურად პრიონის მსგავსი ცილების დახასიათება                              | 34  |
| კვლევის მიზანი                                                                      | 50  |
| მეთოდოლოგია                                                                         | 51  |
| თავი 1. ქცევითი მეთოდები, წიწილების წვრთნა                                          | 51  |
| თავი 2. მემბრანულ-მიტოქონდრიული და ციტოპლაზმური<br>ფრაქციების პროტეომის იზოლირება   | 53  |
| თავი 3. ერთ განზომილებიანი ნდს-ელექტრო ფორეზი<br>პოლიაკრილამიდის გელზე              | 54  |
| თავი 4. ჯამური რნმ-ს მოლეკულათა იზოლაცია                                            | 56  |
| თავი 5. ჯამური რნმ-ს ნიმუშების სილრმისეული<br>მონაცემთა ანალიზი მიკროთხევად ჩიპებზე | 58  |
| თავი 6. ჯამური რნმ მოლეკულათა ნიმუშების<br>უკუ ტრანსკრიფცია TaqMan-ის მეთოდით       | 58  |
| თავი 7. რეალური დროის რაოდენობრივი პჯრ კვლევა                                       | 59  |



|                              |     |
|------------------------------|-----|
| თავი 8. სტატისტიკური ანალიზი | 62  |
| შედეგები                     | 64  |
| დისკუსია                     | 98  |
| დასკვნა                      | 109 |
| ბიბლიოგრაფია                 | 110 |
| დანართი                      | 127 |

## 1.6 ცხრილების, გრაფიკების და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

### ილუსტრაციების ჩამონათვალი

|               |                                                                    |           |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>სურათი</i> | <i>1. მიტოქონდრიის სტრუქტურა .....</i>                             | <i>8</i>  |
| <i>სურათი</i> | <i>2. მიტოქონდრიათა შერწყმა.....</i>                               | <i>12</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>3. მიტოქონდრიათა დაყოფა.....</i>                                | <i>15</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>4. მიკრო რნმ-ს ფუნქცია.....</i>                                 | <i>25</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>5. პრიონის მსგავსი ცილების</i>                                  |           |
|               | <i>ფიზიოლოგიურად განპირობებული კონფორმაციული ცვლილება.....</i>     | <i>35</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>6. Aplysia-ს პრიონის მსგავსი ცპემც ცილის ფუნქციონირება.....</i> | <i>49</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>7. წიწილის წვრთნა.....</i>                                      | <i>52</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>8. P2 და S2 ფრაქციათა იზოლაცია.....</i>                         | <i>54</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>9. ნსდ გელ ელექტროფორეზი და იმუნობლოტინგი.....</i>              | <i>55</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>10. Trizol-ის მეთოდით რნმ-ს პრეციპიტაცია.....</i>               | <i>57</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>11. Qiagen-ის მეთოდით რნმ-ს პრეციპიტაცია.....</i>               | <i>57</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>12. TaqMan-ის მეთოდის ქიმიზმი.....</i>                          | <i>61</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>13. მემბრნული მფნ1-ისა და მემბრნული დმც1-ის</i>                 |           |
|               | <i>სტანდარტული ფარდობითი რაოდენობის დამოკიდებულება.....</i>        | <i>63</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>14. ციტოპლაზმური დმც-1ის სტანდარტული</i>                        |           |
|               | <i>ფარდობითი დამოკიდებულება.....</i>                               | <i>64</i> |
| <i>სურათი</i> | <i>15. მემბრანული მფნ-1, აუტორადიოგრამა.....</i>                   | <i>66</i> |

|                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>სურათი 16.</i> მემბრანული დმც-1, აუტორადიოგრამა.....                                                                                                    | 67  |
| <i>სურათი 17.</i> ციტოპლაზმური დმც-1. აუტორადიოგრამა .....                                                                                                 | 69  |
| <i>სურათი 18.</i> მიკრო რნმ-130b-3p-ს სტანდარტიზირებული<br>რაოდენობა მარცხენა (ა) და მარჯვენა იმმ-ში(ბ).<br>მიკრო რნმ-221-3p როგორც მოუზავი მიკრო-რნმ..... | 79  |
| <i>სურათი 19.</i> მიკრო რნმ-130b-3p-ს სტანდარტიზირებული<br>რაოდენობა მარცხენა (ა) და მარჯვენა იმმ-ში(ბ).<br>მიკრო რნმ-99a როგორც მოუზავი მიკრო-რნმ.....    | 82  |
| <i>სურათი 20.</i> მემბრანული ცპემც-1 ის აუტორადიოგრამა.....                                                                                                | 85  |
| <i>სურათი 21.</i> ციტოპლაზმური ცპემც-1 ის აუტორადიოგრამა.....                                                                                              | 85  |
| <i>სურათი 22.</i> მემბრანული ცპემც-3 ის აუტორადიოგრამა.....                                                                                                | 90  |
| <i>სურათი 23.</i> ციტოპლაზმური ცპემც-3 ის აუტორადიოგრამა.....                                                                                              | 91  |
| <i>სურათი 24.</i> მემბრანული ცპემც-3-ის სტანდარტიზირებული<br>ფარდობითი რაოდენობა.....                                                                      | 92  |
| <i>სურათი 25.</i> ჰიპოთეტური დიაგრამა .....                                                                                                                | 104 |

## ცხრილების ჩამონათვალი

**ცხრილი 1.** TaqMan-ის მეთოდით უკუ ტრანსკრიფციის პარამეტრები.....64

**ცხრილი 2.** TaqMan-ის მეთოდით პჯრ-ს პარამეტრები.....65

**ცხრილი 3.** მარცხენა და მარჯვენა იმმ-ს შეჯამებული სტატისტიკა მემბრნაული მფნ-1-ის, მემბრნაული დრპ-1-ის და ციტოპლაზმური დრპ-1-ის მონაცემების მიხედვით;.....75

**ცხრილი 4** მარცხენა იმმ-დან მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი მემბრნაული მფნ-1-ის, მემბრნაული დრპ-1-ის და ციტოპლაზმური დრპ-1-ის მონაცემების მიხედვით;.....76

**ცხრილი 5.** მარჯვენა იმმ-დან მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი მემბრნაული მფნ-1-ის, მემბრნაული დრპ-1-ის და ციტოპლაზმური დრპ-1-ის მონაცემების მიხედვით;.....77

**ცხრილი 6.** მარცხენა და მარჯვენა პნ-დან მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი მემბრნაული მფნ-1-ის, მემბრნაული დმც-1-ის და ციტოპლაზმური დმც-ის მიხედვით.....78

**ცხრილი 7.** მარცხენა პნ-ს შეჯამებული სტატისტიკა მემბრნული მფნ-1-ის, მემბრანული დრპ-1-ის და ციტოპლაზმური დრპ-1-ის მონაცემების მიხედვით;.....79

**ცხრილი 8.** მარჯვენა პნ-დან მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი მემბრანული მფნ-1-ის, მემბრნული დრპ-1-ის და ციტოპლაზმური დრპ-1-ის მონაცემების მიხედვით;.....80

**ცხრილი 9.** მიკრო რნმ-თა ჩამონათვალი (ნორმალური და დაბალი ექსპრესიის დონით) აღნიშნულია სარწმუნო განსხვავება ექსპრესიაში ერთ და ორ ცვლადიან t-ტესტს შორის კარგად და ცუდად დამსწავლელ წიწილებში.....82

**ცხრილი 10.** მიკრო რნმ 130b-3p-ს სტატისტიკური ანალიზი როგორც ცალ-ცალკე მარჯვენა და მარცხენა იმ-დანმიღებული მონაცემების მიხედვით ასევე შეჯამებულად. მოურავი გენები მირ-221-3p, მირ 99a-5p.....86

**ცხრილი 11.** მიკრო რნმ 130b-3p-ს სტატისტიკური ანალიზი როგორც ცალ-ცალკე მარჯვენა და მარცხენა პნ-დან მიღებული მონაცემების მიხედვით ასევე შეჯამებულად მოურავი გენები, მირ-221-3p და მირ-99a-5p.....89

**ცხრილი 12.** მემბრანული და ციტოპლაზმური ცპემც-1-ის მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი როგორც ცალ-ცალკე მარჯვენა და მარცხენა იმ-დანმიღებული მონაცემების მიხედვით ასევე მათი შეჯამებით .....93

**ცხრილი 13.** მემბრანული და ციტოპლაზმური ცპემც-1-ის მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი როგორც ცალ-ცალკე მარჯვენა და მარცხენა პნ-დან მიღებული მონაცემების მიხედვით და მათი შეჯამებით .....96

**ცხრილი 14.** მემბრანული ცპემც-3-ის რეგრესიის შედეგების შეჯამება უპირატესობის მაჩვენებელთან მიმართებით იმმ-ში.....100

**ცხრილი 15.** მემბრანული და ციტოპლაზმური ცპემც-3-ის მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი როგორც ცალ-ცალკე მარჯვენა და მარცხენა პნ-დან მიღებული მონაცემების მიხედვით ასევე მათი შეჯამებით .....104

## 1.7. აბრევიატურის ჩამონათვალი

1. რიბონუკლეინ მჟავისა (რნმ);
2. დეოქსირიბონუკლეინის მჟავა (დნმ);
3. ინტერმედიალური და მედიალური მეზოპალიუმში (იმმ);
4. ნიდოპალიუმის პოსტერიული ნაწილი (ნპნ);
5. მიტოფუზინ1, მიტოფუზინ 2 (მფნ1, მფნ2);
6. დინამინის მსგავსი ცილა 1 (დმც 1);
7. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (ცნს);
8. ციტოპლაზმურ პოლიადენილირების ელემენტ-მაკავშირებელ ცილა (ცპემც);
9. N-მეთილ D-ასპარტატი (ნმდა);
10. კალციუმ/კალმოდულინ პროტეინ კინაზაII (კამკII);
11. ადენოზინ- სამიფოსფატი (ატფ) ;
12. მიტოქონდრიის დაყოფის ცილა 1 (მდც1);
13. მიტოქონდრიული ცილა 18 (მც18);
14. გუანოზინ - სამიფოსფატი (გტფ);
15. მიტოფუზინ მაკავშირებელი ცილა (მმც);
16. ოპტიკური ატროფიის ცილა 1 (ოაც 1);
17. მიტოქონდრიული გენომურის ხელშემწყობი ცილა 1 (მგხც1);
18. მიტოქონდრიული განაწილებისა და მორფოლოგიის 38 ცილა (მგმც 38);
19. ლეიციინით შემკვრელი EF- ხელების შემცველი ტრანსმემბრანული ცილა 1 (ლმEFმტც1) ;
20. მიტოქონდრიასთან ასოცირებული F-ყუთის ცილა 1 საფუარებში (მაFც1);
21. ლიმფოიდის თანხვედრი ცილა (ლთც);
22. მიტოქონდრიის დაყოფისა და მორფოლოგიის ცილა 30 (მდმც 30);

- 23.დაყოფის ცილა<sup>1</sup> (დც<sup>1</sup>);
- 24.მიტოქონდრიული დივიზიის ცილა 1 ისა (მდც 1);
- 25.კაფეინ რეზისტენტული ცილა 4 ისა (კრც 4);
- 26.განგლიოზიდ ინდუცირებული დიფერენციაცია ასოცირებული ცილა 1 (გიდაც 1);
- 27.გლუტათიონს -S- ტრანსფერაზას (გ-S-ტ);
- 28.ნიკოტინამიდ ადენინ დენუკლეოტიდ (ნად)
- 29.ენდოპლაზმურ რეტიკულუმი (ერ);
- 30.ბეტა უჯრედული ლიმფომა 2 (ბულ 2);
- 31.ექსტრა დიდი ბეტა უჯრედული ლიმფომა (ედბულ);
- 32.ბეტა უჯრედული ლიმფომას მსგავსი ცილა 4 (ბულმც 4);
- 33.მიკრო რნმ (მირ);
- 34.რნმ პოლიმერაზა II (პოლ II);
- 35.რნმ პოლიმერაზა III (პოლ III);
- 36.პირველადი მიკრო რნმ (პრი-მირ);
- 37.თიმიინი-ადენინი-თიმიინი-ადენინი (თათა) ;
- 38.რიბონუკლეაზა III Drosha (რნაზა III);
- 39.პრეკურსორული მიკრო რნმ (პრი-მირ);
- 40.რან-გუანოზინ - სამიფოსფორმუკვასთან (რან-გტფ);
- 41.რნაზა II-ის და Dicer (რნაზა II) ;
- 42.ორ ჯაჭვიან რნმ-მაკავშირებელ ცილა (ოჯრმც);
- 43.ტარ რნმ-დაკავშირებული ცილა (ტრდც);
- 44.რნმ-ინდუცირებული საილენსინგ კომპლექსი (რისკ);
- 45.3' ბოლო არატრანსლირებადი რეგიონი (3'ატრ);
- 46.საინფორმაციო რნმ (სრნმ);
- 47.გამა ამინოერბომუკვა (გაემ);
- 48.დაზიანებადი X მენტალური დარღვევის ცილა (მდც);



49. გლუტამატურ რეცეფტორ 2ა-ს (გრ2ა);
50. აცილ ცილა თიოესთერაზა 1 (აცთ1);
51. ციკლური ადენოზინმონოფოსფატ მოპასუხე ელემენტ მაკავშირებელი (ცამემ);
52. დომენ კინაზა 1 (ლდკ 1);
53. ტვინის წარმოებული ნეიროტროფული ფაქტორი (ტწნფ);
54. დიჯორჯის სინდრომის ქრომოსომული რეგიონ 8 (დსქრ8);
55. მეთილ ციტოზინ/გუანინ მაკავშირებელი ცილა 2- (მცგმც 2);
56. ციტოპლაზმურ პოლიადენილირების ელემენტ-მაკავშირებელი ცილა (ცპემც);
57. ადენოზინ-3-მონოფოსფატ (ამფ);
58. ციტოპლაზმური პოლიადენილირების ელემენტ მაკავშირებელი ცილა 1 (ცპემც 1);
59. ციტოპლაზმური პოლიადენილირების ელემენტ მაკავშირებელი ცილა 2 (ცპემც 2);
60. ციტოპლაზმური პოლიადენილირების ელემენტ მაკავშირებელი ცილა 3 (ცპემც 3);
61. პროტეინ კინაზა A-ს (პკA);
62. სითბური შოკის ცილა 104-ს (სშც 104) ;
63. ალფა-ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსაზოლპრიპიონის მჟავა (აჰმიმ);
64. მცირე-უბიქვიტინის მსგავსი მოდიფიკატორული ცილები (მუმმც);
65. პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (პჯრ);
66. კომპლემენტარული დნმ (კდნმ);

## 2.1. შესავალი

დღეისათვის ნეირომეცნიერებებში კვლავ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს იმ მოლეკულური თუ უჯრედული საკითხების შესწავლა, რომელიც წინაპირობაა დასწავლის პროცესში მიღებული ინფორმაციის შენახვისა. ასევე აღსანიშნავია თავის ტვინის იმ უბნების კვლევა, რომლებიც განაპირობებენ დასწავლის პროცესის უწყვეტობას. ქცევის უამრავი ასპექტისთვის მეხსიერება წარმოადგენს წამყვან მექანიზმს, მაგრამ მონაცემები, რომლებიც ეფუძვნება ნეირონალური საფუძვლების ექსპერიმენტებს, ჯერ კიდევ ბუნდოვანია. ერთ-ერთი დამაბრკოლებელი ფაქტორი ამ პროცესისა, ესაა თავის ტვინში იმ უბნების ლოკალიზაცია, რომლებიც პასუხისმგებლები არიან ინფორმაციის შენახვაზე. აქედან გამომდინარე, დასწავლისა და მეხსიერების ნეირონალური და მოლეკულური საფუძვლების შესწავლა, მნიშვნელოვანია არამხოლოდ სამეცნიერო თვალსაზრისით, არამედ შემდგომი, სამომავლო რაციონალური გამოყენებისთვის, საერთო ცოდნისათვის, რაც გონებრივი დაავადების რაციონალურ მკურნალობას ეხება.

პრობლემის გადაწყვეტის ყველაზე აპრობირებული და საუკეთესო მეთოდია იმპრინტინგის პროცესის შესწავლა წიწილებში.

არსებობს იდეა, რომ დასწავლა იწვევს ცვლილებებს ნერვულ კავშირში ამის საპასუხო ადრეული კვლევების მეშვეობით დადგინდა ცვლილებები რიბონუკლეინ მჟავისა (რნმ) და ცილების სინთეზისა იმპრინტინგის შემდგომ. წვრთნისას, იმპრინტინგ სტიმულის მიცემის შემდეგ, ჩართვა (3H) ურაცილისა რნმ-ში იყო უფრო სარწმუნო ვიდრე საკონტროლო წიწილების შემთხვევაში. ეს ეფექტი ნანახი იქნა ცერებრალური ჰემისფეროს დორსალურ წილში და მხოლოდ ნავარჯიშევ წიწილებში, ჩამოყალიბებული უპირატესობით სტიმულისადმი (Horn, 2004).

მსგავსად ამისა, ბიოქიმიური ცვლილებებიც თანმიმდევრულად იყო ლოკალიზებული წინა ტვინის შემოსაზღვრულ უბანში, ინტერმედიალურ და მედიალურ მეზოპალიუმში (იმმ). დაზიანება ამ რეგიონებისა იწვევდა იმპრინტინგის

მოშლას (McCabe, B. J., Horn, G. & Bateson, P.P.G). აქედან გამომდინარე, მეზოპალიუმის ინტერმედიალური და მედიალური წილი გარეულია იმპრინტინგის შემდგომ შეძენილი ინფორმაციის შენახვაში. მედიალური მეზოპალიუმის წინა ნაწილი მონაწილეობს სმენით იმპრინტინგში, ხოლო კაუდალური, მომდერალ ჩიტებში განაპირობებს სიმდერის დასწავლას.

იმპრინტინგ პროცესის წარმართვასთან ერთად ნანახია რიგი ბიოქიმიური ცვლილებებისა უჯრედულ დონეზე ტრენირებიდან 24 საათის შემდგომ, რაც გამოისახებოდა მიტოქონდრიული ცილების რიცხოვნების ცვალებადობაში (Margvelani et al. 2018).

მიტოქონდრია ესაა დინამიური ორგანელა, რომელიც მუდმივად განიცდის დაყოფა-შერწყმის სტადიებს, დარღვევა ამ დინამიური პროცესებისა გამოიხატება უამრავ ნეირონალურ დისფუნქციაში (Knott, A.B, Perkins, G, Schwarzenbacher, R.& Bossy-Wetzel. E. 2008). მუტაციები მიტოქონდრიულ შერწყმის გენებში (მფნ1, მფნ2) იწვევენ აუტოსომურ დომინანტურ ოპტიკურ ატროფიას (ახალშობილებისთვის დამახასიათებელი) (Alexander, C. et al 2000,). მუტაციები მფნ 2-ის მაკოდირებელ გენში იწვევენ ქარკოტ-მარის დაავადებას (Zuchner, S. et al 2004) რომელსაც მოტონეირონული ინაქტივაცია ახასიათებს გრძელი პერიფერიული ნერვის დეგენერაციით. დინამინის მსგავსი ცილა 1 (დმც 1) ის მაკოდირებელი გენის მუტაციისავის კი დამახასიათებელია მიკროენცეფალიის განვითარება (Waterham, H.R, et al. 2007).

ცვლილებები ასევე იქნა ნანახი რიბონუკლეინმჟავურ დონეზეც. მიკრო რნმ 130ზ-3ფ-ს რაოდენობა სარწმუნოდ იცვლებოდა როგორც მარცხენა, ასევე მარჯვენა იმმ-ში დასწავლასთან მიმართებით.

მიკრო-რნმ-ები (მირ) წარმოადგენენ კლასს ენდოგენური, პატარა არამაკოდირებელი რნმ-ებისა, ისინი შესაძლოა მოქმედებდნენ, როგორც პოსტ-ტრანსკრიფციული რეგულატორები გენთა ექსპრესიისა მრავლობით უჯრედულ პროცესებში (Stephen M. Eacker, Ted M. Dawson, and Valina L. Dawson 2013). მრავალი მირ ექსპრესირდება სპეციფიურად ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (ცნს), სადაც მონაწილეობენ დიფერენციაციის, ნეირონული გადარჩენის და მეხსიერების და

პლასტიურობის პროცესებში. ჩვენს ხელთ არსებული მონაცემები ცხადყოფენ, რომ მირ-ები შესაძლოა რეგულირებდნენ იმ ცილათა აქტივობებს, რომლებიც ჩართულნი არიან სპეციფიურ ფუნქციებში, მეხსიერების ფორმირების დროს. სწორედ ამდაგვარ ცილათაკატეგორიას განეკუთვნებიან პრიონების მსგავსი ცილები.

პრიონები წარმოადგენენ თვით-შაბლონირებად ამილოდოგენურ მდგომარეობას ნორმალური უჯრედული ცილებისა, როგორცაა პრიონული ცილები. ისინი იდენტიფიცირებულნი არიან როგორც პათოგენური აგენტები, წარმართავენ რა რიგ დაავადებებს ცნს-ისა: სპონიფორმული ენცეფალოპათიები (Prusiner 1994; Aguzzi and Weissmann 1998), ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზი, ალცაიმერის დაავადება, პარკინსონის დაავადება და პათინგტონის დაავადება (Polymenidou and Cleveland 2012) თუმცა აღმოჩენა იმისა, რომ ნეირონალურ რნმ-მაკავშირებელი ცილას, ციტოპლაზმურ პოლიადენილირების ელემენტ-მაკავშირებელ ცილას (ცპემც) გააჩნია პრიონის მსგავსი მდგომარეობა და ჩართულია მეხსიერების სტაბილიზაციაში, ზრდის შესაძლებლობას რომ პრიონის მსგავსი ცილები შესაძლოა მოქმედებდნენ ნორმალური ფიზიოლოგიური ფუნქციონირებისას ნერვულ სისტემაში. დროზოფილაში ცპემც 3 გარეულია ხანგრძლივი მეხსიერების ჩამოყალიბებაში (Theis et al. 2003).

## თავი 2.2 ლიტერატურული მიმოხილვა

### თავი 1. იმპრინტინგი

#### ქვეთავი 1.1 ვიზუალური იმპრინტინგი

იმპრინტინგი ესაა დასწავლის პროცესი ახლადმოვლენილ, პრესოციალურ სახეობებში. პირველადი ემპირიული კვლევა იმპრინტინგისა ეკუთვნის კონრად ლორენცს (Lorenz, 1937), რომელმაც აღწერა იმპრინტინგის პროცესი ბატებსა და იხვებში, როგორც დასწავლა გამოჩეკვიდან მყისიერად. ახლად დაჩეკილი წიწილები სწავლობენ და ამოიცნობდნენ მხედველობის არეში მოხვედრილ პირველივე ობიექტს და იღებენ გახანგრძლივებულ ექსპოზიციას, წარმოქმნიან რა ფილიალურ კავშირებს ამ სტიმულთან, დედისეულ

ობიექტთან და ანიჭებენ მათ უპირატესობას სხვა ვიზუალურ სტიმულთან შედარებით. წარმოქმნილი მეხსიერება მეტად მტკიცეა დაგრძელდება მთელი ცხოვრების განმავლობაში, გავლენას ახდენს სექსუალურ უპირატესობაზე (Bateson, 1966). დასწავლის სიძლიერე იზრდება ექსპოზიციის ხანგრძლივობასთან ერთად იმპრინტინგ ობიექტისა (Bolhuis et al., 2000a,b).

შინაური წიწილები შესაძლოა დაიჩეკოს სიბნელეში იმპრინტინგ კვლევისათვის და, აქედან გამომდინარე, არ აღენიშნებათ რაიმე ტიპის ვიზუალური ინფორმაცია ტვინში (Horn, 1985). სწორედ ამაში მდგომარეობს იმპრინტინგის, როგორც მეხსიერებისა და დასწავლის კვლევის ინსტრუმენტის უპირატესობა, ექსპერიმენტატორს შეუძლია გასწიოს ფრთხილი კონტროლი ვიზუალური გამოცდილებისა საკვლევ ობიექტში.

წიწილას ვსვამთ მოძრავ ბორბალში და წარვუდგენთ ვიზუალურ სტიმულს, რომელსაც იგი ამოიცნობს მას როგორც მშობლისეულს, ამ დროს იგი ავლენს უპირატესობას საწვრთნელი სტიმულისადმი, ატრიალებს რა მოძრავ ბორბალს და მისიწრაფვის მისკენ.

ვიზუალური იმპრინტინგი წარმოადგენს საგანს გარკვეული პრედისპოზიციისა. ვიზუალური გამოცდილების უქონელი წიწილა მეტად სენსიტიურია გარემო პირობის აღქმასა და კონფიგურაციაში (Vallortigara et al., 2005). იმპრინტინგის პროცესი უფრო ძლიერად წარიმართება, როდესაც დედისეულ სტიმულს წარმოადგენს კრუხი და არა რაიმე სხვა ხელოვნური სტიმული (Bolhuis and Honey, 1998). წიწილებში პრედისპოზიცია მიმართულია დედისეული ობიექტის თავისა და კისრის მიდამოებისაკენ.

არსებობს თანხვედრი მტკიცებულებები, რომ წინა ტვინის ინტერმედიალური მეზოპალიუმი (იმმ) გარეულია რეკოგნიციული მეხსიერების შენახვაში, რაც ეთანხვედრება იმპრინტინგს (Horn, 2004). ეს რეგიონი პოლისენსორულია, მასში შემავალია რა თითქმის ყველა სენსორული სისტემა და პროექციას ამყარებს დაღმავალ მოტორულ არესთან. . იმპრინტინგის შემდგომი ცვლილებები მოიცავს ზრდას 1)იმპრინტინგ სტიმულ დამოკიდებული ნეირონების რიცხოვნებისა, 2)აქსოსპინალურ სინაფსებში პოსტ სიანფსური სიმკვრივისა, 3)რიცხოვნებისა N-მეთილ D-ასპარტატის

(ნმდა) რეცეპტორებისა და მათი დაკავშირებებისა, 5)კლატრინის მძიმე ჯაჭვების ცილათა რიცხოვნებისა 6) ამილოიდის პრეკურსორულ ცილათა რიცხოვნებისა და 7) კალციუმ/კალმოდულინ პროტეინ კინაზაII-ის (კამკII) რიცხოვნებისა.

პროგრესია დასწავლა განპირობებული ცვლილებებისა ნეირონალურ პასუხებში იმპრინტინგ სტიმულისა წარმოადგენს დინამიურ პროცესს - ინდივიდუალური ნეირონალური პასუხები ძლიედება და სუსტდება სანამ არ ჩამოყალიბდება კონსოლიდაციის სტაბილური პროცესი (Horn et al., 2001). თავდაპირველი 1 საათიანი ტრენირების მეშვეობით კოჰორტი იმმ-ს ნეირონებისა პასუხობს იმპრინტინგ სტიმულისა. თუმცა, ნეირონები, რომლებიც პასუხობდნენ იმპრინტინგ სტიმულს ტრენირების ამ ეტაპის დასრულებიდან ხანმოკლე დროში, არ წარმოადგენენ მსგავსს იმ ნეირონებისა, რომლებიც პასუხობენ იმპრინტინგ სტიმულს ტრენირების პირველი ნაწილის შემდგომ. როგორც ჩანს იმპრინტინგ სტიმულის მიმართ საპასუხო რეაქცია, შეძენილი იმმ-ს ნეირონთა მიერ, ტრენირების თითოეულ საფეხურზე იკარგება და აღდგებიან მხოლოდ კონსოლიდაციის შემდგომ (Horn et al., 2001, Jackson et al., 2008). პერიოდი დასვენებისა ტრენირების შემდგომ, როდესაც წიწილას სძინავს წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს ეტაპს კონსოლიდაციის პროცესისა.

მრავალ კვლევებში ვიზუალური იმპრინტინგისა, გამოყენებულ იქნა კრუხის ვერბალური ჩანაწერები ვიზუალურ სტიმულთან ერთად. ვერბალური სტიმულის არსებობა შერჩევითად ზრდიდა წიწილათა თანმიმდევრულ უპირატესობას ვიზუალური ტრენირების სტიმულის დროს (Vankampen and Bolhuis, 1993). როდესაც ტრენირებისას არ ირთვებოდა დედისეული ხმა, ტესტი წარმოადგენდა საზომს ვიზუალური დასწავლისა. როგორც ზემოთ ვახსენეთ, იმმ წარმოადგენს პოლისენსორულ რეგიონს, მისი ნეირონები პასუხობენ აუდიტორულ სტიმულს, როგორიცაა დედისეული ხმა. თუმცა სანამ წიწილები იძენენ უპირატესობას აუდიტორული სტიმულის მიმართ, პასუხისუნარიანობა იმმ ნეირონებისა დედისეული ხმის მიმართ მკაფიოდ იკლებს ტრენირების განმავლობაში და იმ პერიოდში, როდესაც გაზრდილი მგრძნობელობა ვიზუალური იმპრინტინგისა ხდება კონსოლიდირებული.

ასე და ამგვარად დასწავლა-დამოკიდებული ცვლილებები იმ ნეირონთა მგრძნობელობაში იმპრინტინგ სტიმულის მიმართ შერჩევითია ვიზუალური კომპონენტის მიმართ ამ სტიმულისა. აღსანიშნავია, რომ აუდიტორული მგრძნობელობის შემცირება დედისეული ხმის მიმართ ნანახია ვიზუალურ სტიმულთან მიმართებით, რომელიც არ იქნა ნანახი ტრენირებისას, თუნდაც კომბინაციით ვიზუალურ იმპრინტინგ სტიმულთან დედისეული ხმისა, მაგრამ მნიშვნელოვან გარემოებას წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ პროპორცია იმ ნეირონებისა, რომელიც მგრძნობიარეა თითოეული ამ სტიმულის მიმართ, იზრდებოდა მაშინ თუ ეს ნეირონები ასევე პასუხობდნენ იმპრინტინგ სტიმულს (Nicol and Horn 2011).

ამ აღმოჩენებთან თანხვედრებით, შემცირებული მგრძნობელობა იმ ნეირონებისა ვიდეოჩანაწერის მიმართ მსგავსი იყო იმ წიწილებისა, რომლებიც გაწვრთნეს წიწილათა ხმის ჩანაწერით (Town, 2011).

არსებობს მყარი მტკიცებულებები იმპრინტინგის დამატებითი საიტის არსებობისა. იგი დემონსტრირებულ იქნა დაზიანებათა კვლევის სერიებით (Horn, 1986). წიწილებში, რომლებიც იმპრინტირებულნი იყვნენ სტიმულის ექსპოზიციით და აღენიშნებოდათ უპირატესობა მის მიმართ, გავლენა თანმიმდევრული ბილატერალური დაზიანებისა იმ ზე ნანახი იქნა როგორც დრო-დამოკიდებული. თუ დაზიანება ხდებოდა ტრენირებიდან 3 სთ მდე დროში. წიწილა ამჟღავნებდა ამნეზიას იმპრინტინგ სტიმულის მიმართ, არ აჩვენებდა უპირატესობას ტრენირების სტიმულისადმი, თუმცა ტრენირებიდან 6 სთ და მეტის გასვლის შემდგომ დაზიანებით წიწილა მაიც იანრჩუნებდა უპირატესობას საწვრთნელი სტიმულის მიმართ, აქედან გამომდინარე, ტრენირებიდან 6 სთ იანი ინტერვალის შემდგომ სტიმული გადაეცა იმ-დან დამატებით საცავს ტვინში. ამ საცავს ეწოდა  $S'$  (Bolhuis and Honey, 1998) და იგი წარმოადგენს უმთავრეს მექანიზმს იმპრინტინგ პროცესში იმ-ს ფუნქციური ლატერალიზაციის გაგებისა.

## *ქვეთავი 1.2 ლატერალიზაცია ვიზუალურ იმპრინტინგში*

იმპრინტინგ დამოკიდებული ბიოქიმიური და მორფოლოგიური ცვლილებები იმმ ში უფრო მეტად გამოხატულია მარცხენა ნაწილში, ვიდრე მარჯვენა (Horn, 2004). რიგი ცვლილებები ნმდა რეცეპტორთა რიცხოვნებისა და ნეირონალური ადჰეზიური მოლეკულების რიცხოვნებისა სარწმუნოდ ნანახი იქნა მარცხენა და არა მარჯვენა იმმ-ში.

უნილატერალური დაზიანება იმმ-სა ახლად გამოჩეკილ წიწილაში არ უშლის ხელს იმპრინტინგს, ასე და ამგავრად, როგორც მარცხენა ასევე მარჯვენა იმმ-ს ძალუმს იმპრინტინგ პროცესის ხელის შეწყობა (Cipolla-Neto et al., 1982). ეფექტი იმმ-ს თანმიმდევრული დაზიანებისა ადგილ და დრო დამოკიდებულია. წიწილები, მხოლოდ მარცხენა იმმ-თი ამჟღავნებდნენ ამნეზიურობას მარჯვენა იმმ-ს დაზიანების მომენტიდანვე განურჩევლად იმისა თუ ტრენირებიდან რამდენი დრო იყო გასული, მაშინ როდესაც წიწილები მხოლოდ მარჯვენა იმმ-თი ამჟღავნებდნენ ამნეზიურობას მხოლოდ მაშინ, როდესაც მარცხენა იმმ-ს აზიანებდნენ ტრენირებიდან არაუმეტეს 6 საათისა (Horn et al., 1983). ასე და ამგავრად, ზემოთხსენებული S' საიტი წარმოიქმნება მხოლოდ მაშინ, როდესაც მარჯვენა იმმ ინტაქტურია. ინტრაცერებრალური ინექცია გლუტამატისა მარჯვენა იმმ-ში, მაგრამ არა მარცხენაში, იმ პერიოდში, როდესაც S' ფორმირებულია, არღვევს იმპრინტინგის მეხსიერების შენახვას (Johnston and Rogers, 1998).

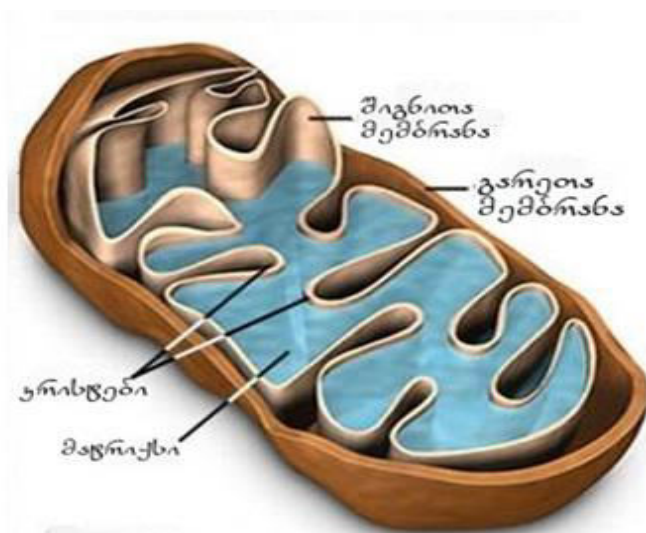
ეს თვისება იმმ-სი საშუალებას აძლევდა მკვლევარებს S'-ის ფუნქციონირების გაგებისა იმმ-ებიდან დისოცირებულ მდგომარეობაში. იმპრინტინგის შემდგომ, წიწილები შეარჩიეს: 1) მარჯვენა იმმ-ს დაზიანებით ტრენირების შემდგომ მომენტალურად ანაც 2) ბილატერალური დაზიანებით იმ დროის მერე, რაც საკმარისი იყო S' ის ჩამოსაყალიბებლად. პირველ შემთხვევაში S' არ ყალიბდებოდა და მეხსიერება იმპრინტინგ სტიმულისა კავდებოდა მარცხენა იმმ-ში. მეორე შემთხვევაში კი იმმ-ს კვალი იშლებოდა და მეხსიერება რჩებოდა მხოლოდ S'-ში.



რიგი კვლევებისა მიმართული იმ ნეირონთა მიმართ ვიზუალურ სტიმულზე ანახებდა მცირედ განსხვავებებს ჰემისფერებს შორის იმპრინტინგ სტიმულის მგრძნობელობაში. გაბრიელ ჰორნის სიცოცხლის ბოლო წლებში ჩატარებულმა ელ. ფიზიოლოგიურმა კვლევებმა ანახა ასიმეტრიულობა მარცხენა და მარჯვენა იმმ-ს შორის სხვადასხვა ტიპის სტიმულებთან: ვიზუალური, აუდიტორული, შერეული მიმართებით. მარჯვენა იმმ-ს ნეირონები სარწმუნოდ უფრო მსგავსად პასუხობდნენ სტიმულს მრავლობით დიაპაზონში, ვიდრე მარცხენა იმმ-ს ნეირონები. ხოლო ვიზუალური იმპრინტიგ სტიმულის მიმართ ექსკლუზიურ სენსიტიურობას ამჟღავნებდა მარცხენა იმმ.

როგორც მარჯვენა, ასევე მარცხენა იმმ გარეულია ვიზუალური იმპრინტინგის ხელშეწყობაში, ანალიზი დინამიური პროცესებისა ხსნის ფუნქციურ ლატერალიზაციას ამ რეგიონებისა.

## თავი 2. მიტოქონდრია



სურ.1 მიტოქონდრიის სტრუქტურა

მილიარდზე მეტი წლის წინ, პრიმიტიულმა ბაქტერიამ დაიპყრო ერთუჯრედიანი ანაერობული ორგანიზმი და, ნაცვლად იმისა, რომ მოეკლა, დაამყარა სიმბიოზი მასთან, რამაც მილიონობით წლის მანძილზე ევოლუციური ასახვა და განვითარება ჰპოვა (Dyall et al., 2004). მიტოქონდრია ესაა ნახევრად ავტონომიური ორგანელა, შეიცავს რა საკუთარ გენომს და ცილის სინთეზის მექანიზმებს. უმეტესობა მიტოქონდრიული ცილებისა კოდირებულია რა ბირთვული გენომის მიერ, ამ ორგანელებში მხოლოდ პოსტ-ტრანსლაციურად ტრანსპორტირდება. სუნთქვითი ჯაჭვის შემავალი ცილები კოდირებულია მიტოქონდრიული გენომის მიერ და სწორედ ამიტომ, ჟანგვითი ფოსფორილირების გზით ადენოზინ-სამი ფოსფატი (ატფ)-ის სინთეზი წარმოადგენს მიტოქონდრიის უმთავრეს ფუნქციას. მიტოქონდრიები მონაწილეობენ რიგ კატაბოლურ თუ ანაბოლურ პროცესებში, როგორებიცაა ლიმონმჟავას ციკლი, ბეტა-დაჟანგვა ცხიმოვანი მჟავებისა და ჰემის ბიოსინთეზში. მიტოქონდრია წამყვანი რეგულატორია უჯრედულ აპოპტოზში და მონაწილეობს უჯრედის დაბერების პროცესშიც.

### *ქვეთავი 2.1 მიტოქონდრიული დინამიკა*

ორგანელის დაყოფამდე, მიტოქონდრია რეპლიცირებს საკუთარ დნმ-ს და ზრდის ცილათა რიცხოვნებას, რომლებსაც სწორედ საკუთარი გენომის მეშვეობით აკონტროლებს. მიტოქონდრიათა დაყოფა განპირობებულია შემდეგი ცილების მიერ, ესენია, დინამინის მსგავსი ცილა 1 (დმც1) და მიტოქონდრის დაყოფის ცილა 1 (მდც1). პირველი მათგანის ლოკალიზაციის ცენტრს წარმოადგენს ციტოპლაზმა, უზრუნველყოფს მიტოქონდრიული ტუბულების ზომის ცვლილებას. რაც თავის მხრივ მოიცავს გტფ-აზური დომენების ვარიაციული ხარვეზების აღმოფხვრას. მდც1 მდებარეობს მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის გარშემო. ცილა შედგება ექვსი ანტიპარალელური ჰელიქსისგან მემბრანის ციტოლაზმურ მხარეს. სხვა ცილები, რომლებიც მონაწილეობენ მიტოქონდრიულ დაყოფაში, ესენია ენდოფილინ ბ1 და მიტოქონდრიული ცილა 18 (მც18). ენდოფილინი, ესაა ცხიმოვანიაცილ ტრანსფერაზა,

რომელიც აყალიბებს მიტოქონდრიულ მორფოლოგიას. ამ ცილის ექსპრესიის დაქვეითებით მიტოქონდრიულ გარე მემბრანაზე ფორმირდებიან ვეზიკულები და ტუბულინები. მიტოქონდრიული ცილა 18 (მც18) ასევე მიტოქონდრიის მემბრანული ცილაა და მისი ზე ექსპრესია იწვევს დაყოფის დონის ზრდას, ხოლო შემცირების დროს ეს ცილები ასოცირდებიან ერთმანეთთან. მდც1-ის რიცხოვნების ზრდა არ იწვევს მიტოქონდრიულ დაყოფას იმ უჯრედებში, რომლებსაც აღენიშნებათ მც18-ის კლება. ამიტომ მც18 წარმოადგენს დაყოფის ინდიკატორს. ნავარაუდევია, რომ მდც1 მოიხმარს გუანოზინ-სამი-ფოსფატი (გტფ)-ის ჰიდროლიზის შედეგად გამოყოფილ ენერგიას მიტოქონდრიული დაყოფის საიტების წარმოსაქმნელად.

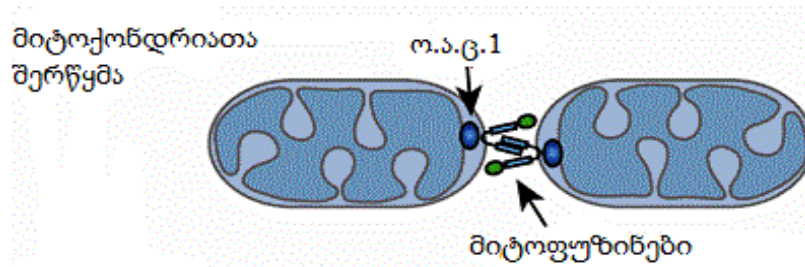
მიტოქონდრიათა შერწყმა განპირობებულია ცილათა ჯგუფით, რომელთაც ეწოდებათ მიტოფუზინები (მფნ1 და მფნ2) ისინი წარმოადგენენ ინტეგრალურ მემბრანულ ცილებს, რომლებიც ლოკალიზებულნი არიან მიტოქონდრიის გარე მემბრანაში. ორივე, C- და N- ტერმინალური ბოლოები შეხებაშია ციტოზოლთან (Koshiba. Et al.2004). N-ტერმინალური რეგიონი შეიცავს გტფ-აზურ დომენს და ჰიდროფობულ რეგიონს, რომლის შესაძლებლობაც მოიცავს ჰომომერულ დაკავშირებას და შერწყმას მემბრანებისა. მფნ2 -ის მუტაცია იწვევს ქარკოტ-მარის სინდრომს. პერიფერიული ნეიროპათია ხასიათდება აქსონალური დეგენერაციით. კიდევ ერთი ცილა, რომელიც გავლენას ახდენს მიტოქონდრიათა შერწყმაზე, ესაა ოპტიკური ატროფიის ცილა 1 (ოაც1) დინამინის ოჯახის წევრი გტფ-აზა, ლოკალიზებულია მიტოქონდრიის მემბრანათა შორის სივრცეში. სადაც იგი ასოცირებულია შიდა მემბრანასთან.

მიტოქონდრიათა შერწყმა სწრაფი პროცესია (წუთზე ნაკლები), იგი მოითხოვს პროტონული გრადიენტის გენერირებას ელექტრონთა სატრანსპორტო ჯაჭვის ფუნქციონირების მეშვეობით. მიტოქონდრიათა დაყოფა მიმდინარეობს მალევე მას შემდეგ, რაც ორი მიტოქონდრია შეერწყმება, დაყოფის პარალელურად, მიტოქონდრიული შიგთავსი სეგრეგირდება. გამომდინარე იქიდან, რომ ნეირონთა მორფოლოგია მაღალ კომპლექსურია და იგი მოიცავს უამრავ აქსო-დენდრიტულ კავშირს, ბუნებრივია უნდა არსებობდეს მექანიზმი, რათა მიტოქონდრია

ტრანსპორტირდეს ნეირონთა გასვწრივ. ძალზედ მნიშვნელოვანია მიტოქონდრიათა ჩართვა იმ რეგიონებში, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან მეტაბოლურ პროცესებზე, ასეთია პრესინაფსური ტერმინალები (Hollenbeck. P.J and Saxon, WnM.2005). მიტოქონდრიათა ტრანსპორტი მიმდინარეობს მიკროტუბულების მეშვეობით, იგი შესაძლებელია ტრანსპორტირდეს როგორც ანტეროგრადული, ასევე რეტროგრადული მიმართულებით ატფ-დამოკიდებული მოტორული ცილების მეშვეობით. ანტეროგრადული ტრანსპორტი განპირობებულია კინეზინებით, მაშინ როდესაც დინეინით წარმართულია რეტროგრადული. მიტოქონდრია პირდაპირ არ უკავშირდება ამ ცილებს, მაგრამ, ნაცვლად ამისა, კავშირს ამყარებს ადაპტორულ ცილებთან, რომლებიც მიტოქონდრიის მემბრანას აკავშირებენ მოტორულ ცილებთან. მილტონი და სინტაბულინი წარმოადგენენ ადაპტორებს კინეზინისთვის. დინაქტინი ადაპტორია დინეინისთვის (Risce. S.E. and Gelfand, V.I 2006 ).

სასიგნალო მექანიზმი იმისა თუ როგორ კონტროლირდება მიტოქონდრიათა ტრანსპორტი ნეირონებში ლოკალურ ნეირალურ აქტივობებზე დამოკიდებულებით უცნობია. არის მოსაზრება, რომ ნეიროტრანსმიტერები და ნეიროტროფული ფაქტორები კონტროლირებენ მიტოქონდრიულ დინამიკას, რადგან გავლენას ახდენენ ნეირონთა ენერგიის მეტაბოლიზმზე კალციუმის ჰომეოსტაზით. მართლაც და თანამედროვე კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ცერებრალური პურკინიეს უჯრედები თავგში მოკლებულია გლუტამატის რეცეპტორებს. აბნორმალურ ქაცვებსა და სინაფსებზე დაკვირვებების შედეგად გამოირკვა, რომ გლუტამატის რეცეპტორ-განპირობებული სიგნალი ეფექტს ახდენს მიტოქონდრიათა დაყოფასა და შერწყმაზე (Lin. Q A and Shio. H 2008).

## ქვეთავი 2.2 მიტოქონდრიული შერწყმის მექანიზმი



სურ.2 მიტოქონდრიათა შერწყმა

ძირითადი კომპონენტები მიტოქონდრიული შერწყმის მექანიზმისა წარმოდგებიან მიტოფუზინ გუანოზინ-სამი-ფოსფატაზის (გტფაზა) სახით. ძუძუმწოვრებს გააჩნიათ მიტოფუზინის ორი ჰომოლოგი: მფნ 1 და მფნ 2. რომლებიც ლოკალიზებულნი არიან მიტოქონდრიის გარე მემბრანაზე. ეს ცილები წარმოდგებიან N-ტერმინალური გტფაზური დომენისგან და ორი მეოთხეული სტრუქტურის მქონე მოტიფებისაგან, რომლებიც მიმართულნი არიან ციტოზოლისაკენ (A.Lombeset et al. 2002). მფნ 1 აკავშირებს მიტოქონდრიებს, წარმოქმნის რა მეოთხეული მოტიფების, რაც ინტერაქციაში მოდის სხვა მიტოქონდრიის მფნ 1-თან ტრანს ზედაპირზე. როგორც საფუარებიდან მიტოქონდრიათა იზოლაციის შედეგად გამოირკვა, შერწყმის პროცესი საჭიროებს გტფ-ის ჰიდროლიზს. მფნ 1-სა და მფნ 2-ს შეუძლიათ წარმოქმნან ჰომო და ჰეტერო ოლიგომერული კომპლექსები, რომელთაც ნაწილობრივ გადაფარვითი ფუნქციები შეიძლება ჰქონდეთ. გტფ-აზური აქტივობა ორივე მიტოფუზინისა განსხვავდება ერთმანეთისაგან. მფნ 1-ს უფრო მაღალი ხარისხით აღენიშნება გტფ-ის ჰიდროლიზი და ასევე უფრო დაბალი აფინურობა ნუკლეოტიდთა მიმართ, მაშინ როდესაც, მფნ 2 ს უფრო დაბალი ხარისხის ჰიდროლიზური აქტივობა და მაღალი აფინურობა ნუკლეოტიდთა მიმართ აღენიშნება (H.M.McBride et al. 2005), რაც შესატყვისია რეგულატორული გტფ-აზურობისა. ჰიდროლიზ დეფიციტური მფნ 2-ის სინთეზისას ნანახი იქნა, რომ გტფ დაკავშირებული მფნ 2-ის თანაობისას მიტოქონდრიათა შერწყმა მაინც მიმდინარეობდა, ამიტომ მფნ 2-ის მიერ გტფ-ის ჰიდროლიზი აღარ განიხილება როგორც მიტოქონდრიათა შერწყმის წინაპირობა. ნოკაუტირებულ თაგვებში მფნ 2 და

არა მფნ 1 მნიშვნელოვანი იყო დენდრიტთა ზრდაში და ქაცვების ფორმირებაში. მფნ 2 ის კარგვა ასოცირებული იყო პურკინიეს უჯრედების კვდომასთან (D.C. Chan et al. 2005). ცხოველთა ამ მოდელებმა გვაჩვენეს, რომ მფნ 1-ს და მფნ 2-ს გააჩნიათ განსხვავებული ფიზიოლოგიური როლი.

იდენტიფიცირება ახალი ცილოვანი სუბსტრატისა, რომელსაც შეეძლება მიტოფუზინთა მსგავსი დაკავშირება და ნუკლეოტიდ სპეციფიკურობა, ფარდას ახდის მიტოქონდრიათა შერწყმის მექანიზმს. დღეისათვის იდენტიფიცირებულია რიგი მაკავშირებელი პარტნიორებისა, მაგრამ მათი ნუკლეოტიდ სპეციფიკურობა ჯერ კიდევ ბუნდოვანია. ერთ-ერთი ასეთი რეგულატორი მიტოფუზინთა აქტივობისა ესაა მიტოფუზინ მაკავშირებელი ცილა (მმც), საშუალო ჯაჭვის სიგრძის მქონე დეჰიდროგენაზა-რედუქტაზათა სუპეროჯახის ციტოპლაზმური ცილა (K. Mihara et al. 2006). ზუსტი ფუნქცია ამ ცილის უმეტესწილად უცნობია. მმც ნანახი იქნა, რომ ინტერაქციაში მოდის როგორც მფნ 1 თთან ასევე მფნ 2 თან. მაგრამ ამ დაკავშირების რეგულაციის მექანიზმი ჯერ კიდევ ბუნდოვანია. მმც ის რიცხოვნების ზრდა იწვევდა მიტოქონდრიულ ფრაგმენტაციას, ინჰიბირებდა რა მფნ 1 ის აქტივობას. მმც-ს მიერ მიტოქონდრიის მორფოლოგიის რეგულაცია საჭიროებს ფუნქციურ კოფერმენტს - მაკავშირებელ დომენს. მოდულაცია მმც-ის აქტივობისა წარმოადგენს ბუნებრივ პირობას უჯრედული ზრდისა მაგრამ არა აპოპტოზისა. ჰიპოთეზირებულ იქნა, რომ ეს მაკავშირებელი დომენი მმც-სი შესაძლოა ამოიცნობდეს გტფ-დაკავშირებულ ფორმას მიტოფუზინებისა და ამდაგვარად აკონტროლებდეს გტფ-აზურ აქტივობას. მაგრამ ეს ყველაფერი მხოლოდ ჰიპოთეზის დონეზეა.

მიტოქონდრიული შერწყმა წარმოადგენს კომპლექსურ რეაქციას ორი მემბრანის არსებობიდან გამომდინარე. საფუარიდან იზოლირებული მიტოქონდრიის დინამიკის კვლევამ გამოავლინა, რომ შერწყმის ორი მექანიზმი ფუნქციურად განსხვავებულია ერთმანეთისგან და ენერგიის განსხვავებული მოთხოვნილებებიც ახასიათებთ (J.Nunnari et al. 2006). დიდი გტფ- აზა ოპტიკური ატროფიის ცილა 1 (ოაც1) ან მიტოქონდრიული გენომურის ხელშემწყობი ცილა 1 (მგხც1) საფუარებში თამაშობენ ბუნებრივ როლს მიტოქონდრიული შიდა მემბრანის დაყოფაში. მგხც1 და ოაც1 ნანახი არიან მემბრანათ

შორის სივრცეში, ასოცირებული რა შიდა მემბრანაზე და მათი ფუნქცია მსგავსია მფნ 1-ის ფუნქციისა. კიდევ ერთი ცილა იზოლირებული საფუარებიდან ესაა მიტოქონდრიული განაწილებისა და მორფოლოგიის 38 ცილა (მგმც 38), ძუძუმწოვრებში მის ორთოლოგს წარმოადგენს ლეიციინით შემკვრელი EF-ხელების შემცველი ტრანსმემბრანული ცილა 1 (ლმEFშტც1), რომელიც წარმოადგენს შიდა მემბრანასთან დაკავშირებულ ცილას, შეიცავს რა კალციუმის დამაკავშირებელ ორ ცალ EF-მოტივს, ლეიციინით შემკვრელ და მეოთხეულს ტრუქტურულ მარყუქებს (A.Winterpach et al. 1999). კარგვა ლმEFშტც1 ცილისა იწვევს მიტოქონდრიული ფენოტიპის ფრაგმენტაციას. ნანახია რომ ლმEFშტც1 თამაშობს კრიტიკურ როლს პროტონებისა და კალიუმ იონის მიმოცვლაში შიდა მემბრანულ სივრცეს შორის.

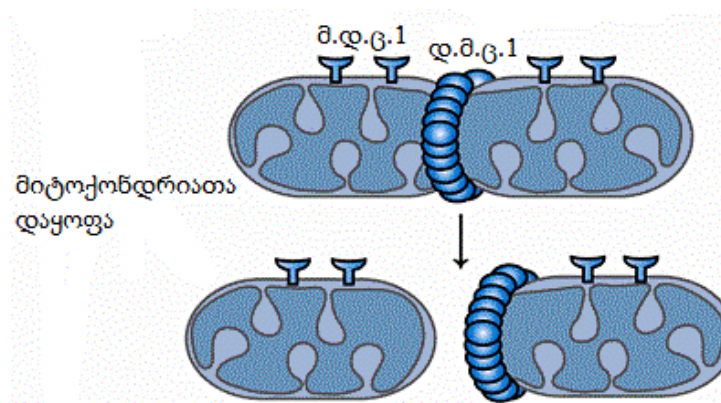
ინტერესს იწვევს მიტოქონდრიასთან ასოცირებული F-ყუთის ცილა 1 საფუარებში (მაFც1), რომელიც ასევე მნიშვნელოვანია მიტოქონდრიული მორფოლოგიის ხელის შეწყობაში. საფუარები, რომლებიც მოკლებულნი არიან ამ ცილას, ახასიათებთ მიტოქონდრიული ფრაგმენტაცია. მკვლევართა მიერ ნანახი იქნა მიტოქონდრიალური იმპორტის რეცეპტორები (გარე მემბრანის ტრანსლოკაზები). ტრანსლოკაზა 70 და ტრანსლოკაზა 71, რომლებიც ჩაიზრდიდნენ მაFც1 ცილას მიტოქონდრიულ ზედაპირზე.

იმ ცილათა რიცხოვნება, რომელიც შერწყმის პროცესის უმთავრეს, ძირითად მექანიზმებს ემსახურება, შედარებით მცირეა, თუმცაღა გვხვდება რიგი სხვა ცილებისა, რომელნიც ჩართულნი არიან შერწყმის რეაქციაში და თამაშობენ რეგულატორულ როლს. ეს ცილები მოდიფიცირებენ ფუნქციებს ან ოდენობას ცილებისა, რომელნიც წარმართავენ ძირითად მექანიზმებს შერწყმისა. დაუმუშავებელი 1 წარმოადგენს საფუარული მოტოქონდრიის მემბრანათშორისი არის ცილას, რომელიც პერიფერიულადაა ასოცირებული შიდა მემბრანაზე (R.E. Jensen et al. 2006). ნავარაუდევია, რომ ეს ცილაწარმართავს მიტოქონდრიული დიმანიკის კონტროლს რიგ მეტაბოლურ პირობებში. ადამიანებში ამ ცილის ორთოლოგს წარმოადგენს ლიმფოიდის თანხვედრი ცილა (ლთც) . მოლეკულური მექანიზმი ლთც-ისა საჭიროებს შემდგომ გამოკვლევებს. F-ყუთი უბიქვიტინ ლიგაზათა ოჯახის წარმომადგენლები გარეულნი



არიან რეგულირებად ცილოვან მიმოცვლაში და რიგი ურჯედული ცილებისდეგრადაციაში. მიტოქონდრიის დაყოფისა და მორფოლოგიის ცილა 30 (მდმც30), წარმოადგენს რა ამ ლიგაზათა ოჯახის წევრს, მოქმედებს მიტოქონდრიულ შერწყმაზე, აკონტროლებს რა საფუარებში მფნ 1 ის ორთოლოგი ცილის მიმოცვლას ვეგეტატიურად ზრდად უჯრედებში (S. Fritz, N. Weinbach, B. Westermann 2003). მდმც 30 ის კარგვა იწვევს მიტოქონდრიულ აგრეგაციას და რესპირატორული პროცესების ხარვეზს.

### *მიტოქონდრიული დაყოფის მექანიზმი*



სურ.3 მიტოქონდრიათა დაყოფა

ცენტრალური ცილა, რომელიც მიტოქონდრიის დაყოფაში იღებს მონაწილეობას არის დმც1S.cerevisiae-ს (S. Hoppins, L. Lackner, J. Nunnari 2007) დმც1 წარმოადგენს ციტოზოლურ ცილას, რომელიც ჩაიზრდება მიტოქონდრიის გარე ზედაპირზე სადაც განიცდის ოლიგომერიზაციას თითის მოტივის მაგვარ სტრუქტურად, რომელიც ყოფს ორგანელას გტფ-დამოკიდებული გზით. დმც1 მიტოქონდრიის ზედაპირზე ქმნის ფოკალურ წერტილებს, მაგრამ ამ ცილათა ინიციალური ჩაზრდის მექანიზმები ჯერ კიდევ უცნობია. ეს ფოკალური წერტილები მიგრირებენ დაყოფის საიტებისაკენ, სადაც ასოცირდებიან დანაწევრების კომპლექსებად. მეორე ცილა, რომელიც მონაწილეობს



მიტოქონდრიის დაყოფაში, დაყოფის ცილა1 (დც1) იდენტიფიცირებული საფუარებში. დც1 პატარა, ინტეგრალური მემბრნული ცილაა, შეიცავს ციტოზოლოსკენ მიმართულ ტეტრატრიკოპეპტიდურ განმეორებად დომენს, რომელიც განაპირობებს ცილოვან ინტერაქციებს. დც1 ჩაიზრდის დინამინ 1-ს მიტოქონდრიის ზედაპირზე საფუარებში, მაგრამ ადამიანებში დც1 არ წარმოადგენს ბუნებრივ პირობას ჩაიზრდისა. თუმცა დც1 საჭიროა დინამინ 1 ის ასემბლირებისათვის რათა წარმოქმნან ფუნქციური ოლიგომერები და წარმართონ დაყოფა. მოლეკულური დაკავშირება დც1 ისა და დინამინ 1 ისა საჭიროებს ადაპტორულ ცილას, რომელიც ფუნქციურად მსგავსია საფუარების მიტოქონდრიული დივიზიის ცილა 1 ისა (მდც1) და კაფეინ რეზისტენტული ცილა 4 ისა (კრც4) (M. Sipiczki et al. 1997). მდც1 საჭიროა მიტოქონდრიათა დასაყოფად საფუარებში. კრც 4-ს კი გააჩნია გადაფარვითი ფუნქციები. ორივე მათგანი ხსნადი, ციტოზოლური ცილაა, შეიცავენ რა ტრიპტოფან-ასპარტატის მჟავის თანმიმდევრულ დომენებს. ამ ცილათა ორთოლეგები ძუძუმწოვრებში ჯერკიდევ უცნობია.

სხვა ფაქტორებიდან, რომლებიც იწვევენ მიტოქონდრიულ დაყოფას, ცნობილია, განგლიოზიდ ინდუცირებული დიფერენციაცია ასოცირებული ცილა 1 (გიდაც1) ძუძუმწოვართა მიტოქონდრიის გარე მემბრანის ცილა, რომელიც არეგულირებს მიტოქონდრიულ ქსელს დაყოფის წარმართვით (F. Palau et al. 2005). გიდაც1 შეიცავს გლუტათიონს -S- ტრანსფერაზას (გ-S-ტ) მსგავს დომენს და C-ტერმინალურ ჰიდროფობულ სიგნალის მიღების თანმიმდევრობას. გამომდინარე გ-S-ტ დომენის შემცველობიდან, ნავარაუდევია, რომ გიდაც1 შესაძლოა წარმართავდეს მიტოქონდრიის დაყოფის მექანიზმს ჟანგვითი მდგომარეობით. გიდაც1 ის მუტაცია ნანახია რომ ასოცირებულია ქარკოტ-მარის დაავადებასთან.

მიტოქონდრიული დაყოფა თამაშობს მნიშვნელოვან როლს აუტოფაგიის დროს. ცდებით დადგენილია, რომ დმც1-დამოკიდებული მიტოქონდრიული დაყოფა იწვევს ასიმეტრიას ორ დაყოფად მიტოქონდრიას შორის, საიდანაც ერთ-ერთ მიტოქონდრიას აღენიშნება მაღალი ელექტროქიმიური პოტენციალი და მეორეს შემცირებული მემბრანული პოტენციალი და დაბალი დონე გტფ-აზური ოაც1 ის შერწყმისა. კარგვა ოაც

1 ისადა დაბალი მემბრნული პოტენციალი იწვევს მათ მონელებას აუტოფაგოსომის მიერ (O.S. Shirihai et al. 2008). მსგავსად ამისა ნანახია, რომ მიტოქონდრიული დაყოფა განპირობებული აზოტის ჟანგით, შესაძლოა იყოს ასიმეტრიული. მსგავსად ზემოთხსენებულისა, ერთი შვილეული მიტოქონდრია ნორმალურია, ხოლო მეორეს ახასიათებს სტრუქტურული დისორგანიზებულობა.

### *ქვეთავი 2.3. მიტოქონდრია ნეიროპლასტიურობაში*

მიტოქონდრიული ელექტრონული ტრანსპორტი გენერირებს ატფ-ის სინთეზს რაც ნეირონთა გადარჩენის ბუნებრივი გზაა, ასევე ცილათა ფოსფორილირება წარმოადგენს უმთავრეს განმაპირობებელ ფაქტორს სინაფსური სიგნალის გადაცემისა, რაც აისახება ხანგრძლივი ცვლილებების გამოწვევით ნერვულ სტრუქტურასა და ფუნქციაში. მიტოქონდრია წარმოადგენს მაღალ დინამიურ ორგანელას, რომელიც იყოფა, ერთდება და გადაადგილდება განსაზღვრული ფუნქციების და მიხედვით აქსონებსა და დენდრიტებს შორის. უმთავრესი ფუნქცია მიტოქონდრიების ნეირონებში ესაა კალციუმის რეგულაცია და ჟანგვითი სიგნალის წარმოშობა. მიტოქონდრიით განპირობებული ჟანგვითი სტრესი, დაზიანებული კალციუმის ჰომეოსტაზი და აპოპტოზი შესაძლოა მიზეზი გახდეს შემდგომი ნევროლოგიური დაავადებებისა: ალცეიმერის სინდრომი, პარკინსონის დაავადება, ჰატინგტონის სინდრომი, ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზი .

მიტოქონდრია შეიცავს ორ მემბრანას მემბრანათშორის სივრცეს და მატრიქსს. ელექტრონთა სატრანსპორტო ჯაჭვი ორგანიზებულია ასეშეზღუდავ შიდა მიტოქონდრიულ მემბრანაზე. იგი შეიცავს ხუთ ცილოვან კომპლექსს. სამი მათგანი (I, III, IV) ტუმბავს პროტონებს გარედან შიდა მემბრანის გავლით , რათა წარმოქმნას პროტონული გრადიენტი, რომელიც მეტად მნიშვნელოვანია ატფ-ის სინთეზისთვის, რასაც ახორციელებს ამ კომპლექსის მეხუთე ელემენტი ატფ-სინთაზა. 13 ცილა ამ ელექტრონთა სატრანსპორტო ჯაჭვის კომპლექსიდან კოდირებულია

მიტოქონდრიული გენომის მიერ. დანარჩენი ცილები მიტოქონდრიაში კოდირებულია ბირთვული გენომის მიერ. პირველი კომპლექსის აქტივობის შედეგად მიმდინარეობს აღდგენილი ნიკოტინამიდ ადენინ დენუკლეოტიდ (ნად)-ის გარდაქმნა ნად.+ ად. მეორე კომპლექსი სუქცინატს გარდაქმნის ფუმარატად. ელექტრონთა ტრანსპორტის პერიოდში ჟანგბადი აღდგება წყლამდე, პირველ და მესამე კომპლექსში წარმოიქმნება სუპეროქსიდური რადიკალები. ორი უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი, რომლებიც მოდულირებენ ენერგიას და თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნას არიან კოენზიმ Q მესამე კომპლექსში და ციტოქრომ C მეოთხე კომპლექსში. უმეტესობა სუპეროქსიდური რადიკალებისა გენერირდება მიტოქონდრიის რესპირაციისას და გარდაიქმნება წყალბადის ზეჟანგად, რეაქცია კატალიზდება ფერმენტ სუპეროქსიდისმუტაზას მეშვეობით. შემდგომ ამისა წყალბადის ზეჟანგი იშლება წყლამდე გლუტათიონ პეროქსიდაზას და კატალაზას მეშვეობით. რკინისა და სპილენძის ორვალენტური იონებთან თანაობისას წყალბადის პეროქსიდი გენერირებს მაღალ რეაქტიულ უნარიან ჰიდროქსილ რადიკალს (OH.) რამაც შეიძლება გამოიწვიოს მემბრანულ ლიპიდებთან ჟანგვა, ცილათა და დნმ-ს დაზიანება. ყოველივე ამისაგან თავდასაცავად მიტოქონდრია შეიცავს ანტიოქსიდანტურ მოლეკულებს, კოენზიმ Q-ს (უბიქინონი) კრეატინს და ნიკოტინამიდს (Beal.2003). მსგავსი ნეიროდეგრადაციული ეფექტი გააჩნია ჟანგბადის სუპეროქსიდური რადიკალის დაკავშირებას აზოტის ოქსიდთან, წარმოიქმნება რა პეროქსინიტრილი (ONOO-) ამ აქტიურ მოლეკულას ძალუმს ცილათა ნიტრირება თიროზინის განშტოებებზე და, მაშასადამე, ცვლის ფუნქციონირებას (Goldstein, and Merenvi. 2008). თავისუფალი რადიკალები ასევე წარმოიქმნება მიტოქონდრიული მონოამინოოქსიდაზას აქტივობის შედეგად. ეს ფერმენტი გარეულია სეროტონინის, ნორეპინეფრინის და დოფამინის მეტაბოლიზმში.

გარდა იმისა, რომ მიტოქონდრიას შეუძლია ციტოპლაზმაში არსებული კალციუმის იონები გადაიქაჩოს მატრიქსში, მას ასევე ძალუმს შეასრულოს მნიშვნელოვანი როლი უჯრედშიდა კალციუმის დინამიკის ცვლილებაში, ჩაერთოს რა უმეტეს კალცი-განპირობებულ სასიგნალო პროცესებში( Nicholls. et all 2003). მიტოქონდრიის გარე მემბრანა შერჩევითად განვლადია კალცი-იონთათვის იგი შეიცავს კალცი-

რეგულატორულ ცილებს, უნიპორტერებს, რომლებიც გადაიტანენ კალციუმს მატრიქსში, ასევე  $\text{Na/Ca}$  და  $\text{H/Ca}$  ანტიპორტერებს, გადააქვთ რა კალციუმი მიტოქონდრიის გარეთ. ამგვარად ეს გრადიენტები კალციუმის, ნატრის და პროტონის კონცენტრაციებისა დიდ გავლენას ახდენს კალციუმის მიმოცვლაზე შიდა მემბრანის გასვწრივ. ენდოპლაზმურ რეტიკულუმთან (ერ) მჭიდრო სიახლოვის გამო, მიტოქონდრიები სწრაფად გადაისვრიან კალცი-იონებს ციტოპლაზმაში ერ-ში არსებული აქტივირებული ინოზიტოლ-სამიფოსფატის და რიანოიდის რეცეპტორების დახმარებით.

#### *ქვეთავი 2.4 . მიტოქონდრია და სინაფსური პლასტიურობა*

მიტოქონდრია პროდუცირებს ატფ-ს უმეტესად ფოსფორილირების რეაქციისათვის, იონთა ჰომეოსტაზისთვის. მართლაც და პრესინაფსური ტერმინალები ტიპიურად შეიცავენ მრავლობით მიტოქონდრიებს. აღმაგზნებელი გლუტამატერგული სინაფსების დენდრიტული ქაცვები წარმოადგენენ ყველაზე გამდიდრებული ტიპის სინაფსებს ძუძუმწოვართა ცნს-ში. უმეტესობა კალციუმ იონებისა შემოედინება ნმდა რეცეპტორებისა და ვოლტაჟ-დამოკიდებული კალციუმის არხების მეშვეობით.

დენდრიტები შეიცავენ მიტოქონდრიებს , ისინი მოკლებულნი არიან ქაცვებს. გამონაკლისს წარმოადგენენ ტუბულარული დენდრიტული ქაცვები, რომლებიც ემსახურებიან როგორც პრესინაფსურ, ასევე პოსტინაფსურ ფუნქციას. აქ წარმოდგენილი მიტოქონდრიები გადაადგილდებიან წინ და უკან ქაცვებსა და მშობლისეულ დენდრიტს შორის.

მეტად აქტიური სინაფსები იძენენ პოტენციებს, რაც აისახება ხანგრძლივ ზრდაში ზომასა და ფუნქციურ “სიმაგრეში” ამ სინაფსებისა, რაც თავის მხრივ წარმოშობს სინაფსურ პლასტიურობას რომელიც ჩართულია დასწავლასა და დამახსოვრებაში. კვლევებმა, სადაც შემოთავაზებული იყო ძვრადობა და ფუნქციონირება მიტოქონდრიებისა, გვაჩვენა, რომ მიტოქონდრიას აკისრია აქტიური როლი სინაფსურ პლასტიურობაში. სინაფტოგენეზის განმავლობაში მიტოქონდრიის მოძრაობა

დენდრიტულ ჩანართებში კორელირებს განვითარებადი ქაცვების მორფოლოგიურ პლასტიურობათან. დმც1-ის, ოაც1-ისა და დინამინ გტფ-აზას დარღვევები ამცირებენ დენდრიტული მიტოქონდრიების შემცველობას და იწვევენ სინაფსების და დენდრიტული ქაცვების კარგვას, მაშინ როდესაც დენდრიტული მიტოქონდრიების რიცხოვნების ზრდა აძლიერებს პლასტიურობას ქაცვებისა და სინაფსებისას. სინტაფილინის გენეტიკურმა მანიპულირებამ გამოააშკარავა ამ ცილის როლი, როგორც ნეგატიური რეგულატორისა მიტოქონდრიათა ძვრადობასთან დაკავშირებით აქსონზე. სინტაფილინ მუტანტი ნეირონები აჩვენებენ მოკლევადიანი შემცირებების გაძლიერებას ხანგრძლივი სტიმულაციის საპასუხოდ, ალბათ გავლენას ახდენენ რა მიტოქონდრია-განპირობებულ კალციუმის სიგნალის წარმართვაზე პრესინაფსურ ტერმინალებში. დროზოფილაში მილტონი ურთიერთქმედებს კინეზინთან რაც საჭიროა პრესინაფსურ ტერმინალებზე მიტოქონდრიის ტრანსპორტირებისათვის.

მიტოქონდრიათა გადაადგილებები აქსონებისა და დენდრიტების შიგნით, ცვლილებები მიტოქონდრიალურ ფუნქციებში (კალციუმის რეგულაცია, ენერგიის მეტაბოლიზმი და ოქსიდაციური პროცედურები) ასევე ასრულებენ გარკვეულ როლს სინაფსურ პლასტიურობაში. (Tang-. and Zzucker.1997). პოსტ-ტეტანური პოტენციაციის ბლოკირება ციკლოსპორინ A-ს მიერ იწვევს ბაზალური სინაფსური ტრანსმისიის გაზრდას და სინაფსური პლასტიურობის დაზიანებას. სხვა კვლევებმა დაგვანახა, რომ პრესინაფსური მიტოქონდრია ასრულებს სინაფსური ტრანსმისიის შემანარჩუნებლის როლს, იზოლირებს რა კალციუმის იონებს და აჩქარებს სინაფსური ტრანსმისიის აღდგენას. მაღალი სინაფსური აქტივობის პერიოდში დროზოფილა დმც1-მუტანტის ნეირონები იძენენ სინაფსებს, რომლებიც მოკლებულნი არიან მიტოქონდრიებს და მოსვენებითი კალციუმის მაღალ დონეს ნერვ-კუნთოვან შეერთებებთან. ბაზალური სინაფსური ტრანსმისია ამდაგვარ მუტანტებში ნორმალურადაა, მაგრამ ინტენსიური სტიმულაციის პირობებში ნორმალური ნეიროტრანსმისია აქაც ფერხდება. მუტანტებში ასევე ნორმალურად წარიმართება ენდო და ეგზოციტოზები. ასაკთან დაკავშირებული კოგნიტური დაზიანებები ასოცირდებიან მიტოქონდრიის სტრუქტურულ აბნორმალურობასთან და რნმ-სა და დნმ-ს ოქსიდაციასთან. კვლევების მიხედვით

დადგინდა მიტოქონდრიის, როგორც გლუტამატისა და ტვინის ნეიროტროფული ფაქტორის მედიატორის როლი სინაფსურ პლასტიურობაში. მზარდი რიცხოვნება მიტოქონდრიათა სასიგნალო ფუნქციებისა კვლევიდან კვლევამდე იმატებს. მაგ: გლუტამატის-რეცეპტორ განპირობებული სინაფსური აქტივობა, რომელიც წარმართება სტიმულ-ტრეინინგ-ინდუცირებად შემთხვევაში, იწვევს ნელ და გახანგრძლივებულ ცვლილებებს მიტოქონდრიულ პოტენციალში, რაც გვიჩვენებს ორივე ტემპორალურ და სამ განზომილებიან კორელაციებს ელექტრულ აქტივობის ინტენსიობასთან ერთად. თანმიმდევრული ცვლილებები მიტოქონდრიალურ მემბრანულ პოტენციალში იწვევს გლუტამატის რეცეპტორ-განპირობებულ კალციუმ იონთა შედინებას. გლუტამატის რეცეპტორის სინაფსური აქტივაცია შესაძლოა გავლენას ახდენდეს მიტოქონდრიულ ბიოენერგეტიკაზე კალციუმის შეთვისებისგან დამოუკიდებლად, როგორც შემოთავაზებულ იქნა, სტიმულ დამოკიდებული ცვლილებით ფლურესცენტული აღდგენილი ნად-ის კვლევისა CA1 სინაფსებზე ჰიპოკამპალურ ანათლებში. ზოგიერთი ნეიროტროფული ფაქტორი, ტვინის ნეიროტროფულ ფაქტორთან ერთად, რომლებიც წარმართავენ ძირითად როლს ჰიპოკამპ-დამოკიდებულ დასწავლასა და მახსოვრობაში, მოდიფიცირებს სინაფსურ პლასტიურობას. ტვინის ნეიროტროფული ფაქტორი წარმართავს სინაფსურ პლასტიურობას, აძლიერებს რა მიტოქონდრიის ენერგიის პროდუქციას, ზრდის რა გლუკოზის უტილიზაციას კორტიკალურ ნეირონალურ კულტურებში ენერგიის ზრდასთან დამოკიდებულებით.

უამრავი კითხვა, რომელიც მოიცავს მიტოქონდრიათა როლს სინაფსურ პლასტიურობაში პასუხგაუცემელია. არის თუ არა პრესინაფსური ტერმინალების მიტოქონდრიები ფუნქციურად იდენტურნი დენდრიტებისაში არსებულისაზე? როგორ მოქმედებას ახდენს სინაფსური პლასტიურობა მიტოქონდრიის ფუნქციასა და ძვრადობაზე? ეს ყოველივე შესაძლოა განისაზღვროს კომბინირებადი მანიპულაციებით სპეციფიური სასიგნალო კომპონენტებისა (გლუტამატური რეცეპტორები, კალცი-დამოკიდებული კინაზები, ციკლური ნუკლეოტიდები, აზოტის ოქსიდი და სხვა). სინაფსური პლასტიურობის ქცევითი და ელექტროფიზიოლოგიური

შეფასებებით, თავგებში, რომლებსაც აღენიშნებოდათ კონდიციური რიცხოვნების შემცირება იმ ცილებისა, რომლებიც ასრულებენ სპეციფიურ როლს მიტოქონდრიის ძვრადობაში (დმც1, მდც1 და მფნ1-მფნ2) და ფუნქციონირებში მალე ჩამოაყალიბებს როლს ამ ცილებისა სინაფსურ პლასტიურობაში.

### *ქვეთავი 2.5. მიტოქონდრიათა როლი ნეიროგენეზში*

ნერვული სისტემის განვითარების პერიოდში, ნეირო ღერო უჯრედები პროლიფერირდებიან და შემდგომ დიფერენცირდებიან ნეირონებად ნეიროგენეზის დროს. ახლადწარმოქმნილი ნეირონები შემდეგ იზრდებიან აქსონებად და დენდრიტებად და ქმნიან სინაფსებს. განვითარების პროცესში საკმაოდ ბევრი ნეირონი ერთვება უჯრედთა პროგრამული კვდომის, აპოპტოზის მექანიზმში. ცვლილებები მიტოქონდრიის ენერგიის მეტაბოლიზმში მიმდინარეობს ტვინის უჯრედებში ემბრიოგენეზის განმავლობაში და ადრეულ პოსტნატალური განვითარების პერიოდში. პირველ შემთხვევაში ქსოვილი ენერგიისთვის მოიხმარს ცხიმოვან მჟავებს, ხოლო პოსტნატალურ პერიოდში ჩაუნაცვლებს გლუკოზას (Erecinka, Cherian, and Silver. 2004) ნეირონთა დიფერენციაციის განმავლობაში ერთ უჯრედზე გადაანგარიშებით, მიტოქონდრიათა რიცხვი იზრდება.

ღეროვანი უჯრედების დიფერენციაციის შემდგომ ნეირონები ფართოვდებიან ქაცვებად, რომლებიც სწრაფად იზრდებიან და ივითარებენ მოლეკულურ, ფუნქციურ და სტრუქტურულ ხასიათს აქსონებისას, ზოგიერთი ქაცვი ემსგავსება დენდრიტს. აქსოგენეზამდე მიტოქონდრიები იკრიბებიან ქაცვთა ფუძეზე, რომელიც შემდგომში აქსონად გარდაიქმნება. აქსოგენეზის განმავლობაში მიტოქონდრიები მზარდ აქსონში მრავლად ერთვებიან, მანამ დენდრიტებში მათი სიმჭიდროვე ამავე პროცესში კლებულობს მაშინ, როდესაც ელექტრონთა ტრანსპორტი დაზიანებულია (მიტოქონდრიული დნმ-ს შერჩევითი დაზიანება) და, შესაბამისად, უჯრედები ჰპოვებენ ალტერნატიული ენერგიის წყაროს, რათა შეინარჩუნონ ატფ-ის დონე, ამ დროს აქსოგენეზი დარღვეულია, მაგრამ დენდრიტთა ზრდა შედარებით უაფექტოა



(Mattson and Partin 1999). მიტოქონდრიამ შესაძლოა შეასრულოს უმთავრესი როლი ნერვულ პოლარობაში, შეამციროს რა კალციუმის კონცენტრაცია მზარდ აქსონში და, აქედან გამომდინარე, წარმართოს მიკროტუბულინთა პოლიმერიზაცია და აქსონთა სწრაფი ზრდა და დიფერენცირება.

მას შემდეგ რაც დიფერენცირდებიან აქსონები და დენდრიტები, მათი ზრდა და სინაფსის ჩამოყალიბება შესაძლებელია განპირობებულ იქნას მიტოქონდრიათა ფუნქციონირებით და ძვრადობით. აქსონის განშტოების ფორმირების განმავლობაში, მიტოქონდრიებს ძალუძთ ცვლილებები მზარდ განშტოებებში ჩართულობათა მოდიფიცირებებით.

უამრავი ახლად გენერირებული ნეირონი განიცდის პროგრამულ კვდომას, პროცესი რეგულირდება ნეიროტროფული ფაქტორებით და კონტროლირდება მიტოქონდრებით.

### *ქვეთავი 2.6. მიტოქონდრია და მემკვიდრეობითობა*

მიტოქონდრია წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს ორგანელას, ამიტომ უჯრედის დაყოფის დროს მისი არსებობა შვილეულ უჯრედებში აუცილებლად უნდა იყოს განსაზღვრული. აშკარაა, რომ მიტოქონდრიათა რიცხოვნება აუცილებლად იზრდება პროლიფერაციის დროს, აქედან გამომდინარე ძუძუმწოვართა უჯრედულ კულტურებში ნანახია მიტოქონდრიათა ქსელის ფორმირება მანამ სანამ უჯრედი შევა მიტოზის ფაზაში და გაივლის ციტოკინეზს (Mihara et al 2007).

უჯრედულ ციკლ დამოკიდებული მიტოქონდრიალური მორფოლოგიური ცვლილებები ნაკლებადაა გამოხატული საფუარებში. ნაცვლად ამისა მიტოქონდრიები იყოფიან ციტოჩონჩხ დამოკიდებული ტრანსპორტით. გასაკვირად, დმც1 მოკლებული მუტანტები საფუარებში არ აჩვენებენ ნიშანდობლივ ზრდას დეფექტებისა, მაშინ როდესაც ინტერ დამაკავშირებელი მიტოქონდრიალური ბადე იყოფა ორ ნაწილად უჯრედული დაყოფისას. მსგავსად ამისა დმც1 ის ნოკაუტი არ ახდენს გავლენას



ციტოკინეზის პროგრესიაზე თავის ემბრიონალურ ფიბრობლასტებში. ჯერ-ჯერობით შეუსწავლელია მუტანტ უჯრედებში მიტოქონდრიული დაყოფის მექანიზმები, თუმცა თავგები, რომლებიც მოკლებულნი იყვნენ მიტოფუზინებსა და დმც1-ს იზოცებოდნენ დაბადებამდე რაც ადასტურებს, რომ მიტოქონდრიული დინამიკა ბუნებრივი და უმთავრესი პირობაა ძუძუმწოვართა განვითარებისათვის(Ishihara et al 2009).

### *ქვეთავი 2.7. მიტოქონდრიების კავშირი სხვა ორგანოებთან*

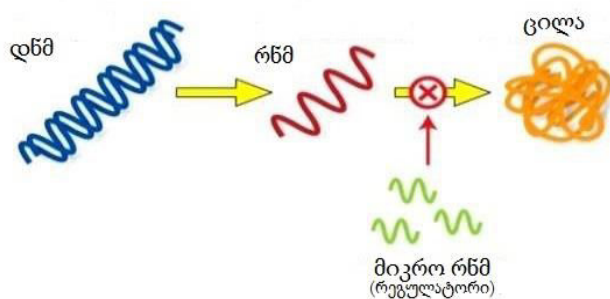
რიგი კვლევების მეშვეობით არსებობს საკმაოდ მტკიცე მონაცემები მიტოქონდრიული დინამიკის კავშირებისა სხვა ორგანოებთან. დმც1, მდც1 საფუარებში და დმც1 და მიტოქონდრიული დაყოფის ფაქტორები ძუძუმწოვართა უჯრედებში, განაპირობებენ როგორც მიტოქონდრიების, ასევე პეროქსისომების დაყოფას (Grande-Babbe, Svan derk Blick, 2008 ). უფრო მეტიც, მიტოქონდრიული პროტეინ-ლიგაზა აღმოჩენილ იქნა ვეზიკულებში, რომელიც გამოთავისუფლდება მიტოქონდრიის გარე მემბრანისგან და ერწყმის უმეტესობას პეროქსისომებისა.

ჯერ-ჯერობით დაუდგენელია რატომ აქვთ მიტოქონდრიებს და პეროქსისომებს მსგავსი დაყოფის მექანიზმები და რატომ ურთიერთქმედებენ ისინი მიტოქონდრიონ-წარმოებულ ვეზიკულებთან, თუმცა შესაძლებელია, რომ ეს პროცესი ემსახურებოდეს მათი აქტივობების კოორდინირებას საერთო ბიოქიმიურ მექანიზმებში, როგორებიცაა ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-დაჟანგვა ან პეროქსიდაზების გასუფთავება.

დიდი ხანია ცნობილია, რომ მიტოქონდრია ასოცირებული ენდოპლაზმურ რეტიკულუმთან. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ მფნ 2 საზღვრავს მიტოქონდრიასა და ენდოპლაზმურ რეტიკულუმს. რეტიკულუმისკენ ლოკალიზებული მფნ 2 ქმნის კომპლექსს მიტოქონდრიალურ მფნ 1-თან ან 2-თან და დებს ე.წ ხიდს ამ ორ ორგანელას შორის, აახლოვებს მათ ისე, რომ შეძლონ ურთიერთქმედებები კალციუმის სასიგნალო გზით (Martins de prito, & Scorrano, 2008). მფნ 2 დამოკიდებულ ბრჯენს ასევე აკისრია როლი აუტოფაგოსომების წარმოქმნისა. მიტოქონდრიები ახლადწარმოქმნილ აუტოფაგოსომებში ანაწილებენ მემბრანულ ლიპიდებს უჯრედის შიმშილობისას.

გამომდინარე იქიდან რომ მიტოქონდრიის მასა ამ პროცესში უცვლელია, მიტოქონდრია-ენდოპლაზმური რეტიკულუმის „ბრჯენი“ უზრუნველყოფს მიტოქონდრიული ლიპიდების მომენტალურ შევსებას ენდოპლაზმური რეტიკულუმიდან. ამ ფუნქციათა შესატყვისად, მფნ 2 ის დონის კლება ნიშანდობლივად აუარესებს შიმშილობა-ინდუცირებულ აუტოფაგიას (Haily. D et al. 2010). მაშასადამე მიტოქონდრიული ქცევა მჭიდროდაა დაკავშირებული უამრავ უჯრედულ გზასთან, ასე რომ მიტოქონდრიული დინამიკის ცვლილებას შეუძლია გავლენა მოახდინოს სხვა ორგანელების ფუნქციებზეც.

### თავი 3. მიკრო რიბონუკლეინ მჟავები



სურ.4 მიკრო რნმ-ს ფუნქცია

მიკრო რნმ-ები (მირ) წარმოადგენენ კლასს მცირე ზომის რეგულატორული არამაკოდირებელი რნმ მოლეკულებისა. მათი სიგრძე ვარიებს დაახლოებით 22 ფუძემდე, ისინი უზრუნველყოფენ პოსტ ტრანსკრიფციულ საილენსინგს გენთა ექსპრესიისა სამიზნე რნმ მატრიცაზე სპეციფიური თანმიმდევრობის ამოცნობით. სწორედ ამიტომ მირ-ები წარმოადგენენ უზუსტეს რეგულატორებს გენთა ექსპრესიის პროფილირებისა ფართო სპექტრის ბიოლოგიური პროცესებისათვის, უმეტესობა მიკრო რნმ-ებისა, რომლებიც ექსპრესირდებიან ზრდასრული ადამიანის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში განიცდიან კონტროლს სივრცესა და დროში როგორც ნორმალური

ფიზიოლოგიური პროცესების, ასევე პათოლოგიური მდგომარეობის დროსაც. ყოველივე ამის საფუძველზე ვასკვნით, რომ გენური რეგულაციური ქსელი, დაფუძნებული რა მირ-თა აქტივობაზე, შესაძლოა უმნიშვნელოვანესი იყოს ტვინის ფუნქციონირებაში და ხარვეზმა ქსელის ფუნქციონირებაში შესაძლოა გამოიწვიოს ტვინის ფუნქციონირების აბნორმალობა. ნანახია, რომ მირ-ები ჩართულები არიან უამრავ ასპექტში დენდრიტთა რემოდელირებასა და სინაფსურ პლასტიურობაში და, რაც მთავარია, შეძენილი გამოცდილება-დამოკიდებულ ადაპტაციურ ცვლილებებში თავის ტვინის პოსტ-ნატალური განვითარების პერიოდში.

დღეისათვის საკმაოდ ღირებული მონაცემებია დაგროვებული მირ დამოკიდებული მექანიზმების შესახებ ტვინის ისეთ ფუნქციებში, როგორებიცაა დასწავლა - დამახსოვრება და კოგნიცია, ასევე ნეიროფსიქიატრიულ დაავადებებში, აღსანიშნავია შიზოფრენია, რომელის დროსაც ადგილი მიკრო რნმ 130-ბ ცვლილებებს (Rogaev. et al 2007).

### *ქვეთავი 3.1 მიკრო რნმ-ს ბიოგენეზი ზრდასრულ ნერვულ სისტემაში*

მირ მასინთეზირებელი გენების უმეტესობა ტრანსკრიფციას განიცდიან რნმ პოლიმერაზა II (პოლII) მეშვეობით, გამონაკლის შემთხვევებში პროცესში ერთვება რნმ პოლიმერაზა III. მირ მასინთეზირებელი გენების ტრანსკრიფციის შემდგომ წარმოიქმნება პირველადი მიკრო რნმ (პრი-მირ).

მირ-თა პრომოტორული ანალიზის მეშვეობით გამოაშკარავდა სარწმუნო რაოდენობა მირ პრომოტორების თანმიმდევრობებისა, რომლებიც შეიცავენ პოლII ელემენტს, როგორიცაა თიმიინი-ადენინი-თიმიინი-ადენინი (თათა) ყუთი (Kim and Nam 2006), და რომ მირ-ის და ცილის მასინთეზირებელი რნმ -ს ტრანსკრიფცია ამჟღავნებს მსგავსებას მექანიზმებში, ამიტომ პოლII-ასოცირებული ტრანსკრიფციული ფაქტორი შესაძლოა გარეული იყოს მიკრო რნმ-ს ექსპრესიის ტრანსკრიფციულ კონტროლში.

პირველადი მიკრო რნმ შემდგომში იხლიჩება მიკროპროცესორული კომპლექსის მიერ, ესაა ფართო პროტეინული კომპლექსი, რომელიც მოიცავს ბირთვულ რიბონუკლეაზა III Drosha (რნაზა III). პროდუქტი ამ პროცესისა არის დაახლოებით 70 ნუკლეოტიდამდე სიგრძის პრეკურსორული მიკრო რნმ (პრი-მირ) რომელიც წარმოქმნის მინი ჰელიქსურ მოტიფებს, მეორეულ სტრუქტურას, რომელიც შეიცავს მოკლე დეროსებრ მარყუჟს. ამის შემდეგ პრი-მირ ამოიცნობა და ტრანსპორტირდება ბირთვიდან ციტოპლაზმაში ექსპორტინ 5 თან და რან-გუანოზინ სამიფოსფორმჟავასთან (რან-გტფ) ერთად (Bartel 2004; Kim et al. 2009).

ციტოპლაზმაში ტრანსპორტის შემდგომ პრე-მიკრო რნმ შემდგომში მუშავდება ციტოპლაზმური რნაზა II-ის, Dicer (რნაზა II) მიერ და გარდაიქმნება მომწიფებულ 21-25 ნუკლეოტიდური სიგრძის მიკრო რნმ დუპლექსად. რნაზა II ესაა უაღრესად დაცული ცილა, რომელიც ფართოდაა გავრცელებული უმეტეს უჯრედებსა თუ ქსოვილებში, და ასოცირებულია ორ ჯაჭვიან რნმ-მაკავშირებელ ცილასთან (ოჯრმც) რომელიც თავის მხრივ დაკავშირებულია პარტნიორთან, როგორიცაა ტარ რნმ-დაკავშირებული ცილა (ტრდც) ადამიანებში (Chendrimada et al. 2005). ერთი თანმიმდევრობა პრეკურსორული მიკრო რნმ-ის ე.წ სამგზავრო თანმიმდევრობა დეგრადირდება, მაშინ როდესაც მეორე, წინამძღოლი თანმიმდევრობა ასემბლირდება ცილათა კომპლექსთან, რომელსაც არგონავტ ცილები შეადგენენ და გენერირდება რნმ-ინდუცირებული საილენსინგ კომპლექსი (რისკ), რისკ შემდგომში უზრუნველყოფს მომწიფებული მირ-ის 3' ბოლო არატრანსლირებად რეგიონზე (3'ატრ) დაკავშრებას სამიზნე საინფორმაციო რნმ-ის (სრნმ) კომპლემენტურად. ეს რეკოგნიცია სამიზნე სრნმ-სა რისკ/მირ კომპლექსისა ძირითადად მიმდინარეობს ე.წ მომწიფებულ რეგიონში, რომელიც 2-8 ნუკლეოტიდური სიგრძისაა და ლოკალიზებულია 5' ბოლოზე მირ-ისა. ამ პროცესში ასევე აღწერილია ატიპური საიტებიც (Bartel 2009).

ეს ლიმიტირებული კომპლემენტარული თანმიმდევრობა მირ-ისა და სამიზნე სრნმ-ს შორის აძლევს მირს საშუალებას არეგულიროს უამრავი სხვა სრნმ-ს ექსპრესია.

### *ქვეთავი 3.2. მიკრო რნმ-ს ექსპრესია ზრდასრულთა ნერვულ სისტემაში*

ადამიანის ნერვული სისტემა ანატომიურად და ფუნქციურად მეტად რთულია წარმოდგენილია რა ექსტრაორდინალურად მრავალმხრივი ნერვული უჯრედებისგან, რომლებიც დაკავშირებულნი არიან სქემატურად, რათა წარმართონ სპეციფიური ქცევითი რეპერტუარები. კომპლექსურობა წარმოდგება აქსონთა გართულებული მორფოლოგიური სპეციალიზაციისგან, დენდრიტებისა და სინაფსებისაგან ინდივიდუალურ ნეირონებში. ეს კომპლექსურობა მომდინარეობს ტემპორალური და სპატიალური რეგულაციით გენთა ექსპრესიისა, ნერვული სისტემის განვითარების პარალელურად. ზრდასრულთა თავის ტვინში გენთა ექსპრესია მუდმივ კონტროლ ქვეშაა მთელ უჯრედულ დონეზე.

ჰისტონურ მოდიფიკაციებთან და დნმ-ს მეთილაციასთან ერთად, მირ-ები აკონტროლებენ გენთა ექსპრესიას ეპიგენეტიკური მანერით, სადაც ცილათა ექსპრესია რეგულირდება პოსტ-ტრანსკრიფციულად. უმეტესობა მირ-ებისა ჩართულია ქსოვილ-სპეციფიურ ექსპრესიაში (Landgraf et al. 2007). იდენტიფიცირებულ მირ-თა თითქმის ნახევარი ექსპრესირდება თავის ტვინში (Kosik and Krichevsky 2005).

მირ-თა ექსპრესიის პროფილირებამ გამოაშკარავა, რომ თავის ტვინში ისინი ექსპრესირდებიან სპეციფიურად ჰიპოკამპსა და ქერქში დაშესაძლოა ასრულებდნენ უმთავრეს ფუნქციას ამ რეგიონების რეგულატორულ ნეირონალურ ქსელში სინაფსურ პლასტიურობასა და მეხსიერების ფორმაციაში (Bak et al. 2008). მირ-26a-თი ფართოდაა გამდიდრებული დენდრიტები სომებთან შედარებით (Kye et al. 2007). სინაფსებში ასევე ფართოდაა წარმოდგენილი შემდეგი მირ-ებით: მირ-200ც, მირ-339, მირ-322. იდენტიფიცირებულ იქნა რიგი მირ-ებისა, წარმოდგენილნი დისტალურ აქსონებზე სიმფატიკური ნეირონებისა, ესენია: მირ-15ბ, მირ-16, მირ-204 და მირ-221 (Natera-Naranjo et al. 2010). კვლევებმა ცხადყო, რომ გლუტამატერგული და გამა

ამინოერბომჟავა (გაემ)-ერგული ნეირონები ხასიათდებიან განსხვავებული მირ-თა ექსპრესიით, ნანახია, რომ ექსპრესია დიფერენციალურად რეგულირდება სხვადასხვა ტიპის ნეირონებში (He et al. 2012). ეს კონცეფცია გამყარებულია დაკვირვებით, სადაც პრეკურსორული მირ-138-23 ექსპრესირდება ქსოვილებში, მაშინ როდესაც მომწიფებული მირ-138 მხოლოდ გარკვეული ტიპის ნერვულ უჯრედებშია ნანახი. კიდევ ერთი საინტერესო დაკვირვებაა ის, რომ მომწიფებული მირ-ები პრედომინანტურად ასოცირდებიან სინაფსური ფრაქციის ხსნად კომპონენტებთან და გარეულნი არიან მირ პრეკურსორების პროცესინგში.

### *ქვეთავი 3.3. მიკრო რნმ რეგულაცია ლოკალური ცილათა სინთეზისას სინაფსებზე*

ხანგრძლივი მეხსიერების ფორმაცია დამოკიდებულია ახალი ცილების სინთეზზე და ეს ლოკალური სინთეზი ნეირონალურ დენდრიტებში მეტად კრიტიკულია სინაფსური ცვლილებებისათვის, რომელიც გამოწვეულია ნეირონალური აქტივობებით (Sutton and Schuman 2006). ეს პროცესი მკაცრად კონტროლდება, რადგან ნეირონებს ესაჭიროებათ შერჩევითად მოდიფიცირება მაკავშირებელი ქსელისა. აქედან გამომდინარე ლოკალური ცილის სინთეზის რეგულაციის გაგება მეტად მნიშვნელოვანია დასწავლისა და მეხსიერების პროცესის გასაგებად.

ცდათა სერიებმა აჩვენა, რომ ცილები, რომლებიც ასოცირდებულნი არიან მიკრო რნმ-ებთან, როგორებიცაა, რნაზა II, არგონაუტები და დაზიანებადი X მენტალური დარღვევის ცილა (მდც), თითოეული მათგანი ექსპრესირდება დენდრიტებზე (Jin et al. 2004). დროზოფილაში რნმ ინდუცირებული საილენსინგ კომპლექსის (რისკ) ცილა, არმიტაჟი ნანახი იქნა რომ წარმოდგენილნი არიან სინაფსებში და ასრულებენ ნეგატიური რეგულატორების როლს გახანგრძლივებულ მეხსიერებაში. ამ სისტემაში ცილა არმიტაჟის არსებობა ხაზს უსვამს ინვერსიულ კორელაციას სინაფსური ცილების სინთეზისა და უმეტესწილად გარეულია მიკრო რნმ-განპირობებულ ექსპრესიის

შემცირებაში კამკ მეორისა (Ashraf et al., 2006b.) მდც ცილა ასოცირებულია მირ 125ბ და მირ 132ბ- ებთან ტვინში და ამ მირ-ებს გააჩნიათ განსხვავებული ეფექტები დენდრიტული ქაცვების მორფოლოგიაში. სანამ მირ-125ბ ნეგატიურად რეგულირებს სინაფსურ პლასტიურობას უკავშირდება რა გლუტამატურ რეცეფტორ 2ა-ს (გრ2ა)მსრნმ-ს, მირ-132-ის ოვერექსპრესიით იზრდება დენდრიტული განშტოებები (Edbauer et al. 2010), ეს ყოველივე თანხვედრაში მოდის მირ-132 ის პოზიტიურ ეფექტთან დენდრიტთა დატოტვიანებაში.

ასევე ინტერესის სფეროს წარმოადგენს მირ-138, ნეგატიური რეგულატორი დენდრიტების ზომაში ზრდისა. მის გააქტივებას მოსდევს აცილ ცილა თიოესთერაზა 1 ის (აცთ1) რაოდენობრივი კლება. აცთ 1-ს გააჩნია დეპალმიტოილირების ფერმენტული აქტივობა, ეს მიანიშნებს იმაზე, რომ მირ-138 შესაძლოა რეგულირებდეს მემბრანულ ლოკალიზაციას ამ ცილათა მთელი კლასისა. დროზოფილაში მირდადმავალი გზა, როგორიცაა მირ-12 ით გამოწვეული, მონაწილეობს სინაფს-სპეციფიური პლასტიურობის რეგულირებაში ხანგრძლივი ოლფაქტორული ჰაბიტუაციის ჩამოყალიბებისას (McCann et al. 2011).

ახალი მეხსიერების ფორმირება მოითხოვს არამხოლოდ ლოკალურ ცილათა სინთეზს. არამედ ამ ცილათა სპეციფიური ინფორმაციულ რნმ-თა de novo ტრანსკრიფციას. ზღვის მოლუსკ *aplysia*-სა და თაგვებზე ჩატარებულმა კვლევებმა გვაჩვენა რომ ციკლური ადენოზინმონოფოსფატ (ცამფ) მოპასუხე ელემენტ მაკავშირებელი (ცამემ) გენური ექსპრესია წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს და კონსერვირებულ მექანიზმს ხანგრძლივი მეხსიერების კონსოლიდაციისა. ცამემ აქტივობა ექსტრაუჯრედული სტიმულით, როგორიცაა ქცევითი გამოცდილების შეძენა, იწვევს იმ ცილათა ექსპრესიას, რომელნიც ასტაბილურებენ სტრუქტურულ და ფუნქციურ ცვლილებებს სინაფსებში და მნიშვნელოვანნი არიან მეხსიერებისათვის სპეციფიკური კვალის ფორმირებაში. ცამემ ცილა წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს ტრანსკრიფციულ ფაქტორს მეხსიერების ფორმირებისათვის (Kandel 2009).

ცამემ ცილის ექსპრესია კონტროლირდება მირ ების მიერ. მიკრო რნმ 134 ლოკალიზებული დენდრიტებსა და სომაზე ნეირონალურ კულტურებში, რეგულირებს

დენდრიტული ქაცვების ფორმირებას, წარმოადგენს რა სამიზნეს ლიმ დომენ კინაზა 1 (ლდკ 1)-ის სრნმ-სა და შესაძლებელია მისი აქტივობა შემცირდეს ტვინის წარმოებული ნეიროტროფული ფაქტორის (ტწნფ) მიერ (Schratt et al. 2006). ახალმა კვლევებმა ცხადყო მირ 134 ის როლი ხანგრძლივი მეხსიერების მოდულაციაში ცამემ ცილის სრნმ-ს რეგულაციის გზით, რომელიც თავის მხრივ გავლენას ახდენს ტწნფ-ის ექსპრესიაზე. მირ 134 ის ექსპრესია ძლიერდებოდა იმ თავგებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ სირტულინ 1-ის ინაქტივირებული ფორმების არსებობა, რაც მიანიშნებს იმაზე, რომ მჭიდროდ კონტროლირებადი მიკრო რნმ ისეული ექსპრესია შესაძლოა ეპიგენეტიკურად რეგულირდებოდეს (Gao et al. 2010). მირ-134 წარმართავს ცამემ-განპირობებულ ტწნფ-ის სუსტ ექსპრესიას, უკავშირდება რა ცამემ ცილის სრნმ-ს და, მაშასადამე, გავლენას ახდენს დასწავლა-დამახსოვრებაზე როგორც „რეგულირებადი რეგულატორი“.

#### *ქვეთავი 3.4. მიკრო რნმ-ები და ნეიროფსიქიატრიული დარღვევები*

შიზოფრენია ხასიათდება როგორც კონგნიტური დისფუნქცია: პალუცინაციები, ილუზიები, არაორგანიზებული აზროვნება, ემოციური გამოხატულება და აპათია (van OS and Kapur 2009). უმშვენიერესი მაგალითი შიზოფრენიის კავშირისა მიკრო რნმ-ებთან მოდის 22q11.2 ქრომოსომული უბნის მიკრო დელეციების შესწავლიდან. სულ მცირე 1/3-ს პირებისა, რომლებსაც აღენიშნებათ ეს ქრომოსომული მიკროდელეციები, ახასიათებთ შიზოფრენიის მსგავსი სიმფტომები (Pulver et al. 1994; Murphy et al. 1999). სტარკმა და კოლეგებმა დაამუშავეს თავისი მოდელი, რომელსაც აღენიშნებოდა ადამიანის ქრომოსომული სეგმენტის შესატყვისი დელეცია, რომელიც მოიცავდა თითქმის ყველა იმ ფუნქციურ გენურ სეგმენტს, რომელზეც მოქმედებს ადამიანის 22q11.2 დელეცია, უფრო მეტად აღსანიშნავი ამ გენური სეგმენტებიდან არის მირ პროცესინგის ცილა, დიჯორჯის სინდრომის ქრომოსომული რეგიონ 8 (დსქრ8) (Stark et



al. 2008). აღნიშნული თავის მოდელში აბნორმალური მირ-თა ბიოგენეზი გაძლიერებული იყო დსქრ8 ცილის ფუნქციური კარგვის შესაბამისად, რიგი მიკრო რნმთა ექსპრესია კი შემცირებული იყო. ამ მირ-ებიდან აღსანიშნავია მირ-134 , რომელიც პრიდაპირაა ჩართული დასწავლასა და მეხსიერებაში. ქცევითი დეფექტები, რომელიც თავს აღნიშნებოდა განპირობებული იყო დენდრიტებისა და ქაცვების აბნორმალური მორფოგენეზით, რაც წარმოადგენდა შედეგს დისრეგულირებული მირ-თა ექსპრესიისა.

რეტის სინდრომი წარმოადგენს პოსტ ნატალურ ნეიროგანვითარებად დარღვევას, გამოწვეულს რა მუტაციით მეთილ ციტოზინ/გუანინ მაკავშირებელი ცილა 2-ის (მცგმც2) გენის მუტაციით, როგორც კლებას, ასევე მატებას ამ ცილის რაოდენობისა შეუძლია გამოიწვიოს სპექტრი აბნორმალური ქცევების ფენოტიპისა და კოგნიტური დეფექტებისა (Chahrour and Zoghni 2007) მიკრო რნმ 130ზ, ექსპრესირდება რა ტვინში, წარმოადგენს პოტენციურ სამიზნეს მცგმც2-ისა, რომლის მასინთეზირებელი გენიც მდებარეობს 22q11 ლოკუსში.

### *ქვეთავი 3.5. პირდაპირი კავშირი მიკრო რნმ-თა რეგულაციისა დასწავლისა და დამახსოვრების პროცესებში*

როგორც აღვნიშნეთ, მრავლობითმა კვლევამ გამოავლინა მტკიცებულებები იმისა, რომ მიკრო რნმისეული რეგულაციის მექანიზმებით ხორციელდება სინაფსური პლასტიურობის რეგულაცია და ცილათა სინთეზი. გარე სტიმულის საპასუხოდ. Davis et al. 2008 გამოავლინეს, რომ სპეციფიკური წაშლა რნაზაIII ისა კამკII პოზიტიურ ნეირონებში, რომელიც აფერხებდა გენთა ექსპრესიას აღმაგრზნებელ ნეირონებში ქერქისა და ჰიპოკამპისა, იწვევდა მიკროცეფალურ ფენოტიპს, შემცირებულ არბორიზაციას დენდრიტული განშტოებებისა და ქაცვთა დაგრძელებას მათი სიმკვრივის შეუცვლელად. თუმცაღა თანმიმდევრული პროცესები აბნორმალური მირ-თა გავლენისა ზრდასრულ თავის ტვინზე, ჯერ ჯერობით უცნობია. ამ საკითხის უკეთ

შესასწავლად Konopka et al. 2010 მკვლევარებმა შექმნეს რნაზაIII მუტანტური თავვი, გამოყვანილი ტამოქსიფენ-ინდუციბელური თიროზინ რეკომბინაზას მეშვეობით, რომელიც მართვადია რა კამკ II პრომოტორის მიერ, ამჟღავნებდა ნეირონალურ წაშლას რნაზაIII ისა ზრდასრული თავგის ტვინში. საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ეს მოდელები ამჟღავნებდნენ რიგ გაუმჯობესებულ შესაძლებლობებს ქცევით ტესტებში დასწავლისა და მეხსიერებისა, როგორებიცაა მორისის წყლის ლაბირინთის ტესტი და შიშის დამლევის კონდიცია თავგებში რიბონუკლეაზას ფუნქციური დელეციიდან 12 კვირის შემდგომ. ხანგრძლივი პოტენციაციის ინდუქცია, ჩაწერილი რა მუტანტი თავგების CA1 ველიდან შედარებადი იყო ბუნებრივ თავგებთან მიმართებით, მაშინ როდესაც გარდამავალი არხის გამტარიანობის ჩანაწერები გაძლიერებული იყო. მუტანტი თავგების ნეირონები ამჟღავნებდნენ წაგრძელებულ ფილოპოდის მსგავს დენდრიტულ ქაცვებს და გაძლიერებულ ტრანსლაციას სინაფსური პლასტიურობა-განპირობებული ცილათა სინთეზისა, როგორებიცაა ტწნფ და დედისეული მეტალოპროტეინაზა-9. მონაცემთა ანალიზით დადგინდა, რომ მირ-ები რეგულირებენ სინაფსურ პლასტიურობაში მონაწილე გენთა ტრანსლაციას ან აქტივობა-დამოკიდებული გენთა ექსპრესიის მოქმედების ზღვრის აწევით ანაც ლოკალურ ცილათა სინთეზის შემცირებით. ამ კვლევათა ხაზგასმით დადგინდა, რომ დროზოფილას ხანგრძლივი მეხსიერების ფორმაცია კონტროლირდება მირ განპირობებული საილენსური კომპლექსით რისკ. ცილა არმიტაჟი, რისკ კომპლექსის უმთავრესი კომპონენტი ლოკალიზებული სინაფსებში ბაზალურ მდგომარეობაში, დეგრადირდებოდა ხანგრძლივი მეხსიერების ინდუქციისას ან ნეირონალური აქტივობისას. რაც გულისხმობს, რომ სინაფსური ცილათა სინთეზი ბუნებრივ პირობას წარმოადგენს სტაბილური მეხსიერების ჩამოსაყალიბებლად, რომელიც რეგულირდება რისკ - ური აქტივობით.

ნად.-დამოკიდებული დეაცეტილაზა, სირტულინ 1, მეტად მნიშვნელოვანია ნორმალური ასოციაციური დასწავლისათვის, კონტექსტუალურ შიშის მახსოვრობის ტესტში და ეს ფუნქცია მოითხოვს ინფორმაციულ მიმოცვლებს მიკრო რნმ 134-თან, რომელიც გავლენას ცამემ - სასიგნალო მექანიზმზე. რიცხოვნების მატება მიკრო რნმ 132

ტრანსგენური თაგვებში იწვევდა ქაცვების სიმკვრივის ზრდას, მაგრამ აუარესებდა თაგვის შესაძლებლობას ახალი საგნების აღქმისა.

ახალმა კვლევებმა გვაჩვენა რომ მირ-134-ის და მირ-128ბ-ის დონეები სარწმუნოდ იზრდებოდა შიშის კონდიციის ჩამოყალიბების შემდგომ, მაგრამ მხოლოდ მირ -128ბ ახდენდა ეფექტს შიშის ექსტინქციურ მეხსიერებაზე. მისი სინთეზის ბლოკირება წარმოადგენდა სპეციფიკურ პირობას ექსტინქციური დასწავლა-ინდუცირებული მეხსიერებისა.

მიკრო რნმ 124 გარეულია სენსორულ-მოტორული მეხსიერების პარადგმაში მოლუსკ აპლიზიას შემთხვევაში (Rajasethupaty et al. 2009).

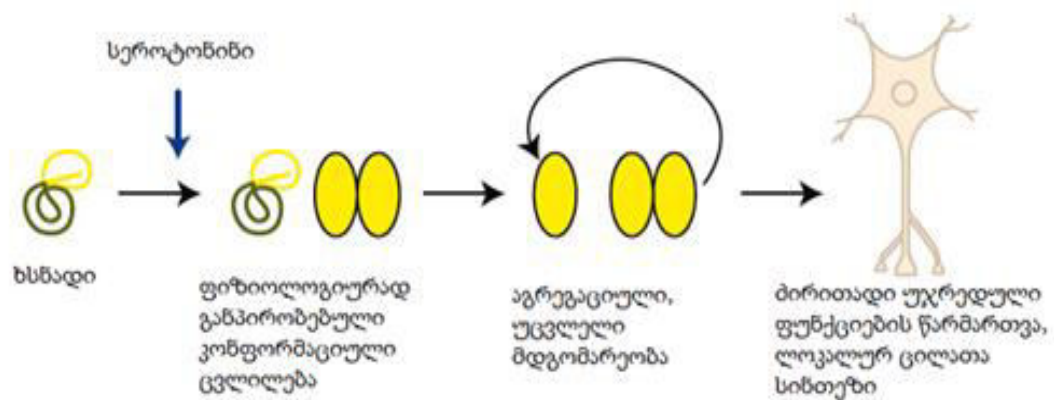
ასე და ამგვარად შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ მირ-ები გარეულნი არიან მრავალი ფორმის მეხსიერების პროცესინგში და ასევე მათი ეს მექანიზმი შესაძლოა ევოლუციურად კონსერვირებული იყოს.

#### ***თავი 4. ფუნქციური პრიონის მსგავსი ცილების ზოგადი დახასიათება***

პრიონები წარმოადგენენ თვით-შაბლონირებად ამილოდოგენურ მდგომარეობას ნორმალური უჯრედული ცილებისა. ისინი იდენტიფიცირებულნი არიან როგორც პათოგენური აგენტები, წარმართავენ რა რიგ დაავადებებს ცნს-ისა თუმცა აღმოჩენა იმისა, რომ ნეირონალურ რნმ-მაკავშირებელ ცილას, ციტოპლაზმურ პოლიადენილირების ელემენტ-მაკავშირებელ ცილას (ცპემც) გააჩნია პრიონის მსგავსი მდგომარეობა და ჩართულია მეხსიერების სტაბილიზაციაში, ზრდის შესაძლებლობას რომ პრიონის მსგავსი ცილები შესაძლოა მოქმედებდნენ ნორმალური ფიზიოლოგიური ფუნქციონირებისას ნერვულ სისტემაში.

პრიონები წარმოადგენენ ცილოვან ინფექციურ აგენტებს. ისინი აღმოაჩინა 1980 იან წლებში სტენლი პრუსინერმა სანამ სწავლობდა კრუცფელდ-იაკობის დაავადებას (Prusiner 1982). პრუსინერმა და კოლეგებმა ანახეს მათი ამილოიდოგენურობა, მუდმივობა და უნარი წარმოქმნან ნორმალური უჯრედული ცილები, იმავე პრიონული

ცილები. პრიონული ცილები თავისი მუდმივობით კლავს უჯრედებს პრუისნერმა და კოლეგებმა აღმოაჩინეს, რომ ეს ცილები არსებობენ სულ მცირე ორი კონფორმაციული მდგომარეობით: მონომერული და აგრეგაციული. გადასვლა ამ ფორმებს შორის მიმდინარეობს სპონტანურად მაგრამ პათოგენური არის მხოლოდ აგრეგაციული კონფორმაცია. პრიონული ცილები ასევე ნაჩვენებია რომ წარმართავენ სხვა ტიპის ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებს.



სურ 5. პრიონული ცილების ფიზიოლოგიურად განპირობებული კონფორმაციული ცვლილება

იმ ადამიანებში, რომელთაც აღენიშნებათ გარდამავალი სპონგიფორმული ენცეფალოპათიები, მაგალითად ხბოს სპონგიფორმული ენცეფალოპათია მსხვილფეხა პირუტყვში რომელიც გადამდებია ადამიანისთვისაც (Prusiner 1994; Aguzzi 1998). ასე და ამგვარად არსებულმა მონაცემებმა და თვით მუდმივობის მექანიზმმა ხაზი გაუსვა პრიონული ცილების მონაწილეობას რიგ ნეიროდეგენერაციულ დარღვევებში, როგორებიცაა ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზი, ალცაიმერის დაავადება, პარკინსონის დაავადება და ჰატინგტონის დაავადება (Polymenidou and Cleveland 2012). მიუხედავად ამისა, ყველა პრიონული ცილა არაა დაავადების გამომწვევი, სოკოვანი პრიონები არიან არატოქსიურები. ზოგიერთი, კი შესაძლოა სასარგებლო თვისებებითაც გამოირჩეოდეს იმ ცილების მიმართ, რომლებიც მათ ანალოგებს წარმოადგენდნენ (Crow and Li 2011). 2003 წელს სიმ და კანდელმა შემთხვევით აღმოაჩინეს პრიონის მსგავსი ცილები მულტიუჯრედულ ეუკარიოტებში, კედოთ ზღვის მოლუსკ *aplysia*-ში-რომელშიაც აგრეგაცია და თვით მუდმივობა ამ ცილებისა წარმართავდა ხანგრძლივ

ცვლილებებს სინაფსურ ფუნქციონირებაში. ეს ფუნქციური პრიონების მსგავსი ცილები განსხვავდებოდნენ პათოგენური პრიონებისგან ორი მნიშვნელოვანი გზით: 1) მათი გარდქმნა პრიონის მსგავს მდგომარეობად რეგულირდებოდა ფიზიოლოგიური სიგნალით და 2) აგრეგაციული ფორმების წარმოქმნა პირდაპირ იყო დაკავშირებული ფიზიოლოგიურ ფუნქციონირებასთან. ამჟამინდელი იდენტიფიცირება პრიონის მსგავსი ცილებისა ადამიანებში ხელს უწყობს იდეას, რომლის მიხედვითაც არაპათოგენური პრიონები შესაძლოა ქმნიდნენ ფართო სპექტრს ბიოლოგიური მნიშვნელოვანი ფუნქციებისა (Coustou et al. 1997; Eaglestone et al. 1999; Jarosz et al. 2014).

#### *ქვეთავი 4.1. მეტასტაზირებადი ცილოვანი კონფორმაციული ცვლილება სინაფს სპეციფიური ლოკალური ცილათა სინთეზისათვის*

თითოეულ ნეირონს შეუძლია წარმოქმნას 10000 -ამდე სინაფსი. რაც წარმოადგენს ერთეულს ინფორმაციის შენახვისა ხანმოკლე მეხსიერებისათვის. გამომდინარე იქიდან რომ ხანგრძლივი მეხსიერების შენახვა დაკავშირებულია ექსპრესიასთან, რომელიც მიმდინარეობს ბირთვებში იგი შესაძლოა ჩართული იყოს უჯრედულ ცვლილებებშიც. იმისათვის რომ აღმოეჩინათ, თუ როგორ მონაწილეობს ინდივიდუალური სინაფსი ხანგრძლივი მეხსიერების (ერთი დღიდან კვირამდე) ჩამოყალიბებაში, მარტინმა და კოლეგებმა (Martinet et al. 1997a; Casadio et al. 1999) ჩაატარეს ექსპერიმენტი, სადაც სეროტონინი, მოდულატორული ტრანსმიტერი, რომელიც თავისუფლდება შიშის დროს აპლიზიაში, ლოკალურად ჩაურთეს ორიდან ერთ ტოტს ბიფურკაციული სენსორული ნეირონისა, პარალელურად ამ ექსპერიმენტისა, ფრეი და მორისი ატარებდნენ მსგავსს მღრღნელების ჰიპოკამპზე (Frey and Morris 1997), და ანახეს, რომ ინდივიდუალური სინაფსები დამოუკიდებლად მოდიფიცირდებიან და დასაბამს აძლევენ ხანგრძლივ სინაფსურ პლასტიურობას, რომელიც 24 სთ-ზე მეტხანს გრძელდება. ხანგრძლივი ფასილიტაცია, ასოცირდებული სინაფსურ ცვლილებებთან, სინაფსურ -სპეციფიურია. ეს სინაფსური სპეციფიურობა საჭიროებს მოქმედებას

ტრანსკრიფციის ფაქტორ ციკლური ადენოზინ-3-მონოფოსფატ (ამფ) მოპასუხე ელემენტ მაკავშირებელი ცილა 1-ისა (ცამემც 1). ამ ცილის ექსპრესიის დაბლოკვა აფერხებს სინაფს-სპეციფიურ თანაქმედებებს. ეს აღმოჩენები ცხადყოფს, რომ სიგნალი იგზავნება არა მხოლოდ სინაფსიდან ბირთვისაკენ არამედ ბირთვიდან სპეციფიური სინაფსისაკენაც. ( Lee et al. 2007),

#### *ქვეთავი 4.2. სინაფსური შებოჭვის თეორია*

როგორ წარმართავს ცამემ - დამოკიდებული ტრანსკრიფცია უჯრედის სხეულზე ხანგრძლივ სინაფს-სპეციფიურ ფასილიტაციას. იმისათვის რომ განვმარტოთ ეს სპეციფიურობა როგორ მიიღწევა ბიოლოგიურად ეკონომიური გზით, მიუხედავად ათასობით სინაფსის წარმოქმნისა, Martinet al. (1997a) and Frey and Morris (1997) შემოგვთავაზეს „სინაფსური შებოჭვის“ თეორია, იგი ასევე იწოდება როგორც სინაფსური მონიშვნა, ამისდა მიხედვით არსებობს ორი შესაძლებლობა რომლებიც უერთიერთ თანაექსკლუზიურები არ არიან 1) პროდუქცია გენთა ექსპრესიისა გადაეცემა ყველა ტიპის სინაფსს უჯრედში მაგრამ ფუნქციურად ჩაებმევა მხოლოდ იმ სინაფსებში რომლებიც მოლეკულურად შეიცვალნენ (მონიშნენ) წინარე სინაფსური აქტივობის შემდგომ 2) აქტიური ტრანსკრიფციის და ტრანსლაციის პროდუქტები შერჩევითად გადაიგზავნებიან ყველა ტიპის სინაფსში, რომლებიც უკვე მონიშნულია სინაფსური აქტიურობით. პირველი მოედელის ჭეშმარიტება განმტკიცებულ იქნა კვლევებით როგორც Aplysia-ზე ასევე მღრღნელთა ჰიპოკამპზე.( Barcoet al. 2002; Dudek and Fields 2002).

იბადება კითხვა, როგორ „ინიშნება“ სინაფსი. ეს აზრი მოდის იმ დაკვირვებიდან, რომ სინაფს სპეციფიური ხანგრძლივი ფასილიტაცია მოითხოვს იმაზე მეტს ვიდრე ცამემ წარმართული გენთა ტრანსკრიფცია ბირთვში (Casadio et al. 1999). ფოსფორილირებული ცამემც 1-ის ინექცია სენსორული ნეირონის უჯრედის სხეულში აძლიერებდა ხანგრძლივ ფასილიტაციას ყველა სინაფსებში, მაგრამ იგი არ გრძელდება 48 საათზე დიდხანს და

არაა აკომპანირებული სინაფსურ ზრდასთან. სიხანგრძლივე და ზრდა მიიღწევა მხოლოდ მაშინ, როდესაც სინაფსი თანადროულად აქტივდება სეროტონინის თითო პულსით.

რიგი ინჰიბიტორების ზეგავლენით სინაფსებზე, მკვლევარებმა დაადგინეს ორი განსხვავებული კომპონენტი „მონიშვნისა“ Aplysia-ში. პირველი კომპონენტი ინიცირებს ხანგრძლივ სინაფსურ პლასტიურობას და ზრდას და საჭიროებს ცამეზ დამოკიდებულ პროტეინ კინაზა A-ს (პკA) მეორე კომპონენტი სტაბილიზირებს და ხელს უწყობს ხანგრძლივ ფუნქციონალობას და სტრუქტურულ ცვლილებებს სინაფსებზე და საჭიროებს დამატებით ცილათა სინთეზს უჯრედის სხეულზე, ლოკალურ ცილათა სინთეზს სინაფსებზე (Martin et al. 1997a,b).

#### *ქვეთავი 4.3. ლოკალურ ცილათა სინთეზის კონტროლი მონიშნულ სინაფსებზე*

ლოკალური ცილათა სინთეზი საჭიროა სპეციფიკურად სინაფსთა სტრუქტურული და ფუნქციონალურ ცვლილებათა ფაზაში. შემოთავაზებულ იქნა, რომ ზოგიერთი კრიტიკულად მნიშვნელოვანი ცილა ან ლიმიტირებულია ანაც ნაკლები არასტიმულირებად სინაფსებში და მხოლოდ ლოკალურად სინთეზირდებიან „მონიშნულ“ სინაფსებში. გამომდინარე იქიდან, რომ სრნმ წარმოიქმნება უჯრედის სხეულში და შემდეგ გადაინაცვლებს ყველა ტიპის სინაფსში, Siet al. (2003a) შემოგვთავაზა, რომ ეს სრნმ-ები უმოქმედონი არიან სანამ დანიშნულ ადგილს არ მიაღწევენ, ეს რომ სიმართლეს წარმოადგენდეს მაშინმონიშვნა შესაძლოა იყოს ტრანსლაციის რეგულატორი და ინაქტივირებული რნმ-თა გამააქტივებელი საფეხური.

ცილათა სინთეზის რეგულატორების ძებნისას ნეირონებში რომელთაც შეუძლიათ როგორც სპატიალური ასევე ტემპორალური რესტრიქცია, გამოვლინდნენ ციტოპლაზმური პოლიადენილირების ელემენტ მაკავშირებელი ცილები (ცპემც)(Si et al. 2003a). ცპემც წარმოადგენენ ოჯახს რნმ-მაკავშირებელი ცილებისა რომლებიც თავდაპირველად აღმოაჩინეს (Hake and Richter 1994) ამფიბიის კვერცხუჯრედში.

რიხტერმა და კოლეგებმა დაადგინეს, რომ კვერცხუჯრედის დედისეული რნმ ინაქტივირებულია სანამ ტრანსლოკაციურად არ გააქტივდება ცპემც-ის მეშვეობით. ცპემც აქტივობა მოდულირდება უჯრედგარე სიგნალებით, როგორიცაა ჰორმონი პორგესტერონი. სიმ და თანაავტორებმა Aplysia-ს ცპემც-ის კვლევისას აღმოაჩინეს რომ ცილას გააჩნდა დამატებითი იზოფორმა განსხვავებული ფუნქციით. Aplysia-ს ცპემც გააჩნდა სამი შესაძლო მოქმედების მექანიზმი რაც ხდიდა მას მიმზიდველ კანდიდატს სინაფს-სპეციფიური მონიშვნისა სტაბილიზაციისათვის: 1) სეროტონინთან მიმართებით სტიმული რომელიც წარმოქმნიდა მონიშვნას, Aplysia ცპემც-ის რაოდენობა იზრდებოდა მხოლოდ სტიმულირებულ სინაფსებში, 2) აპლიზიას ცპემც რეგულირებს სამიზნე ინსოფრმაციული რნმ-ის ტრანსლაციას და ამ რნმ-თაგან ნაწილი გარეულია უჯრედულ ზრდაში, 3) Aplysia ცპემც ბლოკირებით, მონიშნულ, გააქტივებულ სინაფსებზე დაირღვა აქტივაცია, მაგრამ ამას გავლენა არ მოუხდენია ხანგრძლივ ფასილიტაციაზე (Si et al. 2003a,b). საინტერესოა ის ფაქტი, რომ სინაფსებში რომელთა ხანგრძლივი ფასილიტაცია ინდუცირებული იყო, აპლიზიას ცპემც ის ბლოკირებამ დაბლოკა ეს მდგომარეობა (Miniaci et al. 2008). ასე და ამგავრად ხანგრძლივი ფასილიტაცია, რომელიც მოიცავს რამდენიმე დღიან პერიოდს, წარმოადგენს დინამიურ პროცესს რომელიც საჭიროებს მუდმივ თანაარსებობას ცპემც ცილათა სინთეზისა (Si et al. 2003a).

#### ***ქვეთავი 4.4. პრიონის მსგავსი მექანიზმი ცპემც - ის რეგულირებს ლოკალურ ცილათა სინთეზს.***

გამომდინარე იქიდან, რომ ცილების ქმედითუნარიანობა ხანმოკლეა ვიდრე მეხსიერების მიმდინარეობა, სტრუქტურული ცვლილებები სინაფსურ დონეზე წარმართავს სტაბილობას მეხსიერებისა და საჭიროება აქტივობა-დამოკიდებული მოლეკულური ცვლილებებისა გარდამავალია. მარტინისა და სხვა მკვლევარების მიერ შემოთავაზებულ იქნა, რომ დასწავლა-დამოკიდებული სტრუქტურული ცვლილებების



ხელის შეწყობა საჭიროებს მიმდინარე მაკრომოლეკულურ სინთეზს (Martin et al. 1997a; Kandel 2001). ეს მოსაზრება წარმოშობს პრობლემას, რადგან ნორმალურ პირობებში ცილათა მიმოცვლის რიცხვი სინაფსებში მუდმივია. პოტენციური გადაწყვეტა ამ პრობლემისა ისაა, რომ ან უნდა გაგვაჩნდეს ისეთი ცილები, რომელთაც უფრო მეტად ხანგრძლივი სიცოცხლისუნარიანობა ახასიათებთ ანაც არეში უნდა იყოს ცილები, რომელთაც ახასიათებთ თვით - განახლებადი ბიოქიმიური რეაქციები. 1984 წელს კრიკმა პირველად დაუშა შესაძლებლობა თვით-განახლებადი ცილების ცვლილებებისა, როგორც საწყისი ხანგრძლივი მეხსიერების შენახვისა ცილათა ფოსფორილირების გამოყენებით, კანდიდატ მექანიზმად (Crick 1984).

ერთ-ერთი ასეთი კანდიდატი თვით-განახლებადი ბიოქიმიური რეაქციის გამოჩნდა *Aplysia*-ს ცპემც-ის ამინომჟაური თანმიმდევრობის ანალიზის დროს. სიმ და თანაავტორებმა აღმოაჩინეს, რომ ნეირონალურ იზოფორმებს აპლიზიას ცპემც-სა გააჩნდათ გლუტამინითა და ასპარაგინით (Q- და N-) - მდიდარი ამინო-ტერმინალური დომენები რაც დამახასიათებელია საფუარების პრიონებისა. თითქმის 50% პირველი 150 ამინომჟაური თანმიმდევრობისა წარმოდგენილი იყო გლუტამატით ან ასპარაგინით. ცილათა თანმიმდევრობის მონაცემთა ბაზაში ძებნისას გამოაშკარავდა სავარაუდო ჰომოლოგები აპლიზიას ცპემც-ისა დროზოფილაში, თაგვსა და ადამიანში, სამივე სახეობაში აღინიშნა მსგავსი ამინო-ტერმინალური გაფართოება. კვლევებმა აჩვენა რომ აპლიზიას ცპემც-ს შეუძლია იარსებოს საფუარებში ორი განსხვავებული კონფორმაციული მდგომარეობით, ერთ-ერთი ასეთი მდგომარეობაა მონომერული, რომელსაც არ ძალუძს თვით-მუდმივობა. მეორე მდგომარეობაა აგრეგაციული და სტაბილურად მემკვიდრეობს თაობათა შორის საფუარებში, ასევე შემთხვევითი ცვლილებები მონომერული მდგომარეობისაკენ დამახასიათებელია (Si et al. 2003b; Heinrich and Lindquist 2011).

სიმ და თანაავტორებმა დაადგინეს კონფორმაციული მდგომარეობა აპლიზიას ცპემც-სა ნეირონებში. მათ აღმოაჩინეს, რომ აპლიზიას ცპემც ოვერექსპრესირებული იქნა აპლიზიას სენსორულ ნეირონში და წარმოქმნის ლაქოვან სტრუქტურებს რომელიც ამილოიდის მსგავსია და დამახასიათებელია თითოეული პრიონის მსგავსი ცილის

სტრუქტურებისათვის. ეს ლაქობრივი სტრუქტურები გამოწვეულ იქნა აპლიზიას ცპემც-ის თვით ასემბლირებით და უნარით თავისთან ჩაზარდონ ახლად სინთეზირებული ცილები, რაც მნიშვნელოვანია მათი თვით-უზრუნველყოფისათვის. სეროტონინის 5 პულსის განაწილება რომელიც ხანგრძლივ ფასილიტაციას იწვევს, ზრდიდა ლაქების რიცხოვნებას. განაწილება ანტისხეულისა, რომელიც შერჩევითად უკავშირდება აპლიზიას ცპემც არ იწვევდა ინჰიბირებას ხანგრძლივი ფასილიტაციისა, მაგრამ შერჩევითად ბლოკირებს მის სიძლიერეს 24 სთ-ს შემდგომ.

მოლეკულური ჩაპერონები შესაძლოა არეგულირებდეს აპლიზიას ცპემც-ის კონფორმაციულ მდგომარეობას. სიმ და მკვლევარებმა Si et al. (2003b) დაადგინეს, რომ სითბური შოკის ცილა 104-ს (სმც 104) ძალუძს შეცვალოს აქტივობა აპლიზიას ცპემც-ისა საფუარებში. სხვა მექანიზმი რეგულირების ესაა სპეციფიურ სინაფსებში აპლიზიას ცპემც-ს დონის შემცირება. თუ აპლიზიას ცპემც გარდაიქმნებოდა აქტიურ ფორმაში, მას შეეძლებოდა ყველა მისი ლოკალიზაციის სინაფსის ხარვეზიანი პოტენციაცია. ასე და ამგავრად უნდა არსებობდეს რამე მექანიზმი, რომელიც ეფექტურად შეზღუდავს აქტივირებული აპლიზიას ცპემც-ს პოტენცირებულ სინაფსებში. ერთ-ერთი შესაძლო მექანიზმი, ესაა ამ ცილის პოლიმერიზაცია, რომელიც ქმნის დიფუზიურ ბარიერს და ზღუდავს ცილას აქტივირებულ სინაფსებზე. კომპარტმენტიზაცია აქტივირებული აპლიზიას ცპემც-სი ასევე შესაძლოა განმტკიცებულ იყოს პოლიმერთა უერთიერთ კავშირებით სხვა უჯრედულ კომპონენტებთან (ისინი რომლებიც ტრანსლირდებიან აპლიზიას ცპემც-ს აქტივაციით) მაგ: აქტინის ციტოჩონჩხი გარეულია საფუარული პიონის [PSI+] ფორმირება, განვრცობა-ლოკალიზებაში (Ganusova et al. 2006).

#### ***ქვეთავი 4.5. აპლიზიას ცპემც-ს ჰომოლოგები დროზოფილაში***

დროზოფილას ცპემც ოჯახი წარმოდგება ორი გენისგან: ორბ1 და ორბ2. ორბ1 წარმოადგენს ორთოლოგს ძუძუმწოვართა ცპემც1 ისა და ორბ2 - ცპემც 2-3 ოჯახებისა (Keleman et al. 2007). ყველა ეს წევრი მსგავსია ერთმანეთთან რნმ მაკავშირებელი მოტივით კარბოქსი ტერმინალურ ბოლოზე, მაგრამ განსხვავდებიან ამინო

ტერმინალური ბოლოთი რაც ფუნქციურ დიფერენციაციას განაპირობებს იზოფორმებს შორის. მსგავსად აპლიზიაც ცპემც-სა დროზოფილას ცპემც, ორბ2 ატარებენ პრიონის მსგავს დომენებს ამინო ტერმინალურ ბოლოებზე და ორბ2 -ის პრიონის დომენს შეუძლია ფუნქციურად ჩაანაცვლოს საფუარების პრიონ ეს იუ ფი 35 კანონიკური პრიონული დომენი (R Herva´s, L Li, and M Carrio´n-Va´zquez,unpubl.).

მსგავსად აპლიზიას ცპემც-სა ორბ2 საც გააჩნია ორი განსხვავებული ფიზიკური მდგომარეობა ზრდასრული მწერის ტვინში, მონომერული მდგომარეობა და სტაბილური ნატრიუმის დოდეცილ სულფატ-რეზისტენტული ამილოიდის მსგავსი ოლიგომერული მდგომარეობა. ოლიგომერები ფორმირდებიან ორბ2 ცილის ფიზიოლოგიური კონცენტრაციისა და ქცევითი ნეირონების სტიმულაციით. კენიონის უჯრედი სოკოს სხეულისა ან ოქტოფამინი ან დოფამინ-მოპასუხე ნეირონები ზრდიან ოლიგომერული ორბ2 ის დონეს (Kruttneret al. 2012; Majumdar et al. 2012). ევოლუციური დაშორების გათვალისწინებით აპლიზიას ცპემც-სა და დროზოფილას ორბ-ს შორის, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ამილოიდოგენური ოლიგომერები ორბ2-ცპემც-ისა შესაძლოა მოქმედებდნენ აქტივობა-დამოკიდებული ცვლილებების სტაბილიზატორებად სინაფსების ეფექტურობაზე სახობებს შორის.

არის თუ არა პრიონის მსგავსი გარდაქმნა დროზოფილას ორბ2 ისა მნიშვნელოვანი გახანგრძლივებული მეხსიერებისათვის? მკვლევარებმა აღმოაჩინეს, რომ როდესაც Q-მდიდარი 80 ამინო მჟავა მოაშორეს ორბ2 ის პრიონის მსგავსი დომენიდან, მწერს არ შეჰქმნია პრობლემა მამრობითი შეწყვილების ხანმოკლე მეხსიერების ფორმირებისა, მწერებს პრობლემები შეექმნათ ხანგრძლივი მეხსიერების ჩამოყალიბებაში. ეს აღმოჩენები ცხადყოფს, რომ პრიონის მსგავსი დომენები მეტად მნიშვნელოვანია ხანგრძლივი მეხსიერების ჩამოსაყალიბებლად. გამოსაცდელად იმისა თუ როგორ მოქმედებს პრიონის მსგავსი გარდაქმნები ხანგრძლივ მეხსიერებაზე, Majumdar et. al (2012) და თანაავტორებმა შექმნეს სპეციფიკური მუტანტი ვარიანტი ორბ2 ისა. დროზოფილას ორბ2-ს გააჩნია ორი იზოფორმა, ორბ2ა და ორბ2ბ. ორივე ეს იზოფორმა შეიცავს რნმ მაკავშირებელ დომენს, თუთიის თითის დომენს, ამინო ტერმინალურ პრიონის მსგავს დომენს მაგრამ ამინო მჟავური თანმიმდევრობები Q-მდიდარი

უბნისაკენ განსხვავებული აქვთ. მოკლე ორბ2ა იზოფორმას გააჩნია 8 და გრძელ ორბ2ბ იზოფორმას 162 ამინომჟავური პრიონის მსგავსი დომენი. ეს ორი იზოფორმა ასევე განსხვავდება ბიოფიზიკური მახასიათებლებითაც. ორბ2ა უფრო ეფექტურად აყალიბებს ამილოიდის მსგავს სტრუქტურას, ვიდრე ორბ2ბ in vivo და in vitro. ორბ2ა ასევე წარმოდგენილია ძალიან მცირე ოდენობით, მისი დელეცია იწვევს ორბ2ბ-ს ოლიგომერიზაციას. ზრდასრულთა თავის ტვინში ეს ორი იზოფორმა აყალიბებს ჰეტერე-ოლიგომერებს. ეს დაკვირვებები ცხადყოფს, რომ იშვიათი ორბ2ა ცილა მოქმედებს ან პირდაპირ, როგორც წარმართველი აქტივობა - დამოკიდებული ოლიგომერიზაციისა მრავლად წარმოდგენილი ორბ2ბ-ცილებისა ანაც ორბ2ა-ს ოლიგომერიზაცია არაპირდაპირ მოქმედებს ოლიგომერიზაციაზე ორბ2ბ-სა. ოლიგომერიზაცია ორბ2ბ-ს შემდგომში დაადასტურეს Kruttner et. al. (2012) და თანაავტორებმა. მათ აღმოაჩინეს, რომ პრიონის მსგავსი დომენი ორბ2ა საკამრისი იყო ხანგრძლივი მეხსიერებისათვის სანამ არ გამოჩნდებოდა სრული ორბ2ბ ცილა. Majumdar et. al.(2012) ჩაატარეს შემთხვევითი მუტაგენეზის სკრინინგი და იდენტიფიცირეს რიგი მუტანტებისა 8 ამინო მჟავაში, რომელიც უნიკალური იყო ორბ2ა იზოფორმისა და წარმართავდა ოლიგომერიზაციას. ერთ-ერთი ამ წერტილოვანი მუტაციებიდან იყო ორბ2აF5>Y5, შემცირებული აქტივობა დამოკიდებული ამილოიდის მსგავსი ოლიგომერიზაცია ორბ2ისა, როდესაც ჩაერთვებოდა მწერში. მწერები, რომლებიც ატარებდნენ ამ მუტაციას, ამჟღავნებდნენ სპეციფიურ დეფიციტს მეხსიერებისა. ორ განსხვავებულ მეხსიერების პარადიგმაში მამრობითი დაწყვილების მეხსიერება და აპეტიტთან ასოცირებული მეხსიერება, ტრენირებიდან 1 დღის შემდგომ და მეხსიერების გაზომვით გამოირკვა, რომ ორივე ტიპში ერთი და იმავეა. თუმცა, განსხვავებით ველური ტიპისაგან, მუტანტთა მეხსიერება წყდებოდა 2-3 დღის გასვლის შემდგომ. მეხსიერების კარგვა ორბ2 მუტანტებში, რომელთაც არ შეეძლოთ ორბ2 ამილოიდის წარმოქმნა წააგავდნენ სენსომოტორულ სინაფსში პლასტიურობის ფასილიტაციის კარგვას აპლიზიას ცპემც-ის ოლიგომერების ინჰიბირების მსგავსადანტისხეულებით.

პრიონის მსგავსი გარდაქმნა ასევე გვთავაზობს, რომ მთლიანი ჯამი და ლოკალიზაცია ორბ2 ცილისა წარმოადგენს უმთავრეს განმსაზღვრელს თუ სად და როგორ მიმდინარეობს ამილოიდის მსგავსი გარდაქმნები. ამიტომ უმთავრესი საკითხი ორბ2 პრიონის მსგავსი გარდაქმნის რეგულაციისა წარმოადგება: როგორ რეგულირდება ორბ2- ცილის ექსპრესია? ორბ2-ს პრიონის მსგავსი ცილის ექსპრესიის რეგულაციის არსის გასაგებად, White-Grindley et. Al. (2014) გამოაქვეყნეს, რომ ორბ2 ცილას გააჩნია საკმაოდ ხანმოკლე სიცოცხლის ხანგრძლივობა (1სთ -მდე) და ცპემც - განპირობებული ტრანსლაცია (Hosoda et al. 2011) ასოცირდება როგორც ორბ2 ასევე ორბ2 სთან, მაგრამ ზრდის სიცოცხლის ხანგრძლივობას მხოლოდ ორბ2-ცილისა.

ცილა ფოსფატაზა 2ა, წარმოადგენს აუტოკატალიზურ ფოსფატაზას, მისი აქტივობა მცირდება ხანგრძლივი პოტენციაციის ინდუქციით ჰიპოკამპალური CA1 ველის სინაფსებისა და იზრდება ხანგრძლივი დეპრესიის განმავლობაში (Piand Lisman 2008). ცილა ფოსფატაზა 2ა, სინთეზირდება ლოკალურად სინაფსებზე (Scharatt et al. 2006) სინაფსური აქტივაციის საპასუხოდ და წარმოადგენს კრიტიკულ საშუალებას ხანგრძლივი ცვლილებების სინაფსურ აქტივობაში და სინაფსურ ზრდაში (Meng et al. 2002).

ეს აღმოჩენები მიაწვდის, რომ ბაზალური მდგომარეობა სინაფსური ცილა ფოსფატაზა 2ა-სი უნარჩუნებს შესაძლებლობას ორბ2-ს ფოსფორილირება - დეფოსფორილირების შესაძლებლობას და, აქედან გამომდინარე, არასტაბილურ მდგომარეობას. აკუმულირება და ოლიგომერიზაცია ორბ2-სი ქმნის გარემოს რომელიც საწინდარია მთლიანი ორბ2-ს ოლიგომერიზაციისათვის. ფოსფორილირება ორბ2 ცილისა შესაძლოა აკავშირებდეს მას მრავლობით სასიგნალო გზებთან, რაც ასევე საწინდარს შესაძლოა წარმოადგენდეს ორბ2 ის პრიონის მსგავსი გარდაქმნისა.

#### *ქვეთავი 4.6. მეხსიერების სიღრმისეული შენახვა ძუძუმწოვრებში და ცპემც 3*

ცპემც-ის პრიონული მდგომარეობა, რომელიც ასე მნიშვნელოვანია ხანგრძლივ ფასილიტაციაში აპლიზიასა და ხანგრძლივი მეხსიერების ჩამოყალიბებაში დროზოფილაში, ასევე წარმოადგენს თუ არა მნიშვნელოვან ინსტრუმენტს სინაფსურ პლასტიურობასა და სხვადასხვა ფორმის მეხსიერების ჩამოყალიბებაში ძუძუმწოვრებში?

ადამიანსა და თაგვში გვხვდება ოთხი განსხვავებული ცპემც გენი: ცპემც1 დან ცპემც 4 ამდე (Theis et al. 2003). ასევე ყველა ტიპის ცპემც იზოფორმა ძუძუმწოვრებში მსგავსია რნმ მაკავშირებელი დომენით და განსხვავებულია ამინო ტერმინალური დომენებით, რომლებიც ჩართულნი არიან ხანგრძლივი პოტენციაციის გარკვეულ ფორმებში (Alarcon et al. 2004) ცპემც 2-სა და ცპემც3-ს გააჩნიათ Q/N -მდიდარი რეგიონები რომელიც მსგავსია აპლიზიას ცპემც და ორბ2 ამინო ტერმინალური რეგიონებისა. უფრო თანამედროვე კვლევებით, (Chen and Huang 2012) დადგენილია, რომ ცპემც 2 ცილაში წარმოდგენილია ორი პატარა აგრეგაციულობა-მიდრეკილი რეგიონი, მაგრამ ეს ცილა საკმარისად არაა შესწავლილი ფუნქციონალურობის მიხედვით, ამ მხრივ კი ცპემც 3 უფრო კარგადაა გამოკვლეული მოლეკულურ და ქცევით დონეზე.

გამოკვლევამ პრიონის მსგავსი შესაძლებლობებისა ცპემც 3 -ში (Stephan et al.2015) გამოავლინა ეს ცილა საფუარებში და აღბეჭდა მისი როლი როგორც პრიონის მსგავსი ცილისა ორი ბუნებრივი მექანიზმით: 1) იგი წარმოქმნის ამილოიდოგენურ აგრეგატს და 2) აგრეგატები მემკვიდრულად გადანაწილდებიან უჯრედული დაყოფის დროს. საინტერესოა, რომ ამ მონაცემებზე დაყრდნობით, Kruttner et al.(2012) აღმოაჩინა რომ ცპემც3 Q-მდიდარი ამინო ტერმინალური დომენები ფუნქციონირებენ დროზოფილას ორბ2 პრიონის მსგავსი დომენების მსგავსად ისევე როგორც აპლიზიას ცპემც ცილას, ორბ2-საც ახასიათებს პრიონის მსგავსი ქცევა (Si et al. 2003a) და ქმნის ამილოიდის მსგავს აგრეგატებს რომელიც განაპირობებს მეხსიერების მდგრადობას (Kruttner et al. 2012; Majumdar et al. 2012). დელეციური ანალიზი პრიონის დომენისა ცპემც 3-ში, ავლენს სამხრევ ორგანიზაციას, შემდგარს Q/N მდიდარი აგრეგაცია - წარმართველი დომენებისგან, რომელიც შემოსაზღვრულია რეგულატორული მოდულებით,

განაპირობებს რა ინტერაქციას ცპემც3-სა და აქტინის ციტოჩონჩხს შორის. ფუნქციური მნიშვნელობა ამ ინტერაქციისა დღემდე კვლევის საგანია.

#### *ქვეთავი 4.7. ცპემც 3 ცილის როლი ლოკალური ცილათა სინთეზის აგრეგაციაში.*

ცპემც 3 - ის პრიონის მსგავსი გარდაქმნები საფუარებში შეიმჩნევა თუ არა ძუძუმწოვართა თავის ტვინში და თუ ეს ასეა რა ფუნქცია ემსახურება იგი? Fioriti et al. (2015) აღმოაჩინა რომ ბაზალური მდგომარეობა ცპემც 3-სა დაკავშირებულია და რეპრესირებს ტრანსლაციას მისი სამზინე საინფორმაციო რნმ-ისა ტვინში, ისევე როგორც ალფა-ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსაზოლპრიპიონის მჟავა (აჰმმ) რეცეპტორის სუბერთეულები: გლუტამატური რეცეპტორ 1 და გლუტამატური რეცეპტორ 2 (Huang et al. 2006; Pavlopoulos et al. 2011). ცპემც3წარმართავს ტრანსლაციას აჰმმ რეცეპტორებისა უბიკვითინ ლიგაზას ნეიტრალზაციის შემდგომი მონოუბიკვითინირებით. აქედან გამომდინარე ცპემ 3 მოქმედებს როგორც რეპრესორი ბაზალური მდგომარეობისა და შესაძლოა იმოქმედოს როგორც აქტივატორმა აგრეგაციისა პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციით.

იბადება კითხვა, როგორ იცვლება ცპემც 3 ერთი მდგომარეობიდან მეორეში და ამავდროულად იყოს რეპრესორი და ტრანსლაციის აქტივატორი? მსგავსად, აპლიზიაში და დროზოფილაში აღმოჩენებისა, დაადგინდა, რომ თავის ცპემც3 ქმნის აგრეგატებს სინაფსური აქტივაციისას ნეირონალურ კულტურებში და ასევე in vivo ჩატარებული მეხსიერებითი ტესტების დროს. უფრო მეტიც, ორმაგი როლი ტრანსლაციაში, რეპრესიიდან აქტივაციაში გადართვა, კორელაციაში მოდის ცპემც 3 ის ცვლილებასთან ხსნადიდან აგრეგაციულ ფორმაში გადასვლისა. შესაძლებლობა ცპემც 3 ცილისა შექმნას აგრეგაციები, მომდინარეობს მისი ამინო ტერმინალური დომენებიდან, რომელებიც წარმოდგებიან ორი რეგიონისგან, მდიდარი გლუტამინითა და დაბალ კომპლექსური თანმიმდევრობებისგან, რომლებიც, ნავარაუდევია, რომ მცირედ სტრუქტურირებადნი არიან და ქმნიან აგრეგატებს (Fiumara et al. 2010).

#### *ქვეთავი 4.8. სუმოილირება ინაქტივირებს, მაშინ როდესაც უბიქვითინილირება ააქტივებს ცპემც3-ს*

დომინანტური ბუნება ცპემც 3 აგრეგატებისა დამახასიათებელია სხვა ცპემც-განპირობებული ფუნქციონალური პრიონებისათვისაც. Drisaldi and Colnaghi (2015) ემებდნენ ინჰიბიტორს, რომელიცმესაძოა მნიშვნელოვანი ყოფილიყო რეგულირებადი აგრეგატების წარმოქმნისას. მათ აღმოაჩინეს მცირე-უბიქვითინის მსგავსი მოდიფიკატორული ცილები (მუმმც) მოდიფიცირება ამ ცილებით ცპემც 3 ცილისა წარმართავს მათ ინჰიბირებას, ბაზალურ მდგომარეობაში, ცპემც 3 მოდიფიცირდება მუმმც-ების მეშეობით ჰიპოკამპურ ნეირონებში და წარმოქმნის მონომერულ ფორმას რაც წარმოადგენს ტრანსლაციის რეპრესორს. ნერვული სტიმულაციის საპასუხოდ, ცპემც 3 გარდაიქმნება აქტიურ ფორმად, რომელიც ასოცირდება მუმმც ხარისხის შემცირებასთან ერთად და ქმნის აგრეგატებს. ქიმერული ცპემც3 ერწყმის მუმმც-ს და იცავს თავს აგრეგაციისაგან და აქტიური ტრანსლაციისგან სამიზნე სრნმ-სა.

გამომდიანრე იქიდან, რომ მუმმც იცავს ინაქტიურ მდგომარეობას ცპემც 3 ისა, მაშინ რა ააქტივებს მას? Pavlopoulos et al. 2011აღმოაჩინეს, რომ ცპემც 3 აქტივირდება ნეიროლაიზდ 1 ის მეშეობით, რომელიც წარმოადგენს E3 უბიქვითინ ლიგაზას ცპემც 3 ინტერაქციაში შედის რა ნეიროლაიზდ 1 თთან ზრდასრულ ჰიპოკამპალურ დენდრიტებში. თავვში ოვერექსპრესია ნეიროლაიზდ 1 ისა , სპეციფიურად წინა ტვინში ზრდის მონომერული ცპემც 3-ის დონეს, მაშინ როდესაც ცპემც1 და ცპემც4 ცილებზე ეფექტი არ შეიმჩნევა. ცპემც 3 ურთიერთქმედებს ნეიროლაიზდ 1 თთან მისი ამინო ტერმინალური, პრიონის მსგავსი დომენების მეშეობით და ეს ინტერაქცია იწვევს მონოუბიქვითირებას და მუდმივ აქტივაციას ცპემც 3 ისა. ოვერექსპრესია ნეიროლაიზდ 1 ისა ააქტივებს ცპემც 3 ს ჰიპოკამპის ნეირონალურ კულტურებში.

ასე და ამგავრად ნეიროლაიზდ 1 განპირობებული უბიქვითინირება წარმართავს ჰიპოკამპალურ პლასტიურობას და ჰიპოკამპ დამოკიდებულ მეხსიერების შენახვას ცპემც 3 ის აქტივობის მოდულაციით და ცპემც 3 -დამოკიდებული ცილათა სინთეზის გზით.



ეს მონაცემები გვთავაზობენ მოდელს, სადაც ნეიროლაიზდ 1-განპიორბებული უბიექტივინირება ხელს უწყობს ჰიპოკამპურ პლასტიურობას და ჰიპოკამპ დამოკიდებულ მეხსიერების შენახვას ცპემც3 ისა და მასზე დამოკიდებული ცილათა სინთეზის მოდულაციით. სინაფსური აქტივობის საპასუხოდ, იზრდება ნეიროლაიზდ 1 ცილათა რიცხოვნება რაც იწვევს უბიექტივინირებას და აქტივობას ცპემც 3 ისა და თანმიმდევრულ პროდუქციას სინაფსური კომპონენტებისა, რომელთაც კრიტიკული მნიშვნელობა გააჩნია ახალი ფუნქციური სინაფსური კავშირების წარმოსაქმნელად.

#### ***ქვეთავი 4.9 ფუნქციური პრიონების სტრუქტურული განსხვავებები***

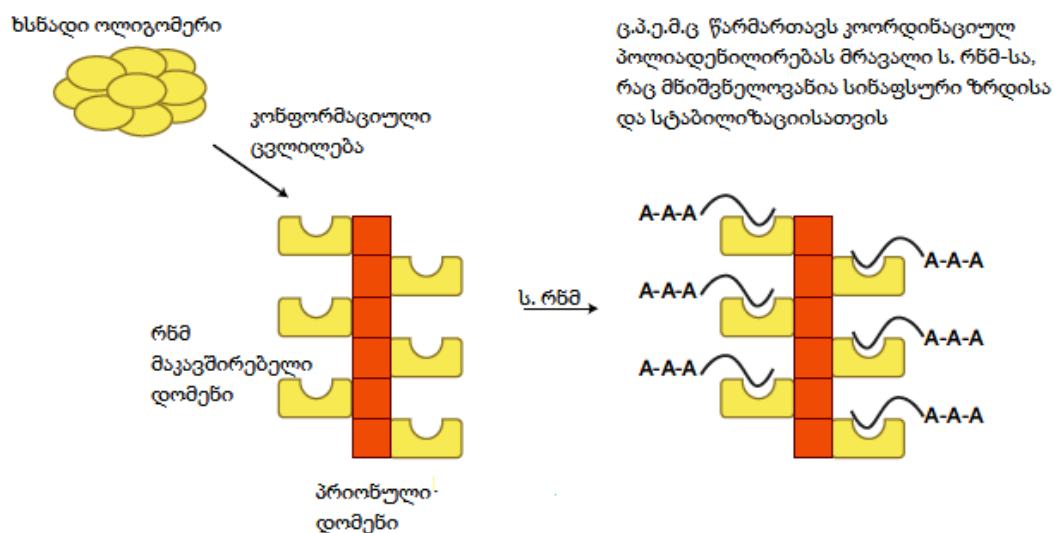
Aplysia-ში, დროზოფილასა და თაგვებში ცპემც სახეობები წარმოქმნიან პრიოგენულ აგრეგატებს ნეირონებში რაც ხელშემწყობ პირობას ქმნის მეხსიერების ფორმირებისათვის, მაშინ როდესაც სხვა პრიონები და ამილოიდები ნერვულ სისტემაში იწვევენ კოგნიტურ დეფექტებს და ნეიროდეგენერაციას. როგორ შეიძლება ეს დიამეტრულად განსხვავებული შედეგები გარდაქმნებისა თანხვედრებოდეს ერთმანეთს? უმარტივესი პასუხი ამისა გახლავთ თანდაყოლილი სტრუქტურული სხვაობები ფუნქციონალურ და ტოქსიკურ პრიონებს შორის. თუმცა, სპეციფიური სტრუქტურული და მოლეკულური თვისებები რაც განასხვავებს ფუნქციურ პრიონს პათოლოგიურისგან, ჯერ-ჯერობით უცნობია.

ჩვეულებრივ პრიონებს გააჩნიათ ბეტა-კონფორმაციით მდიდარი სტრუქტურა და გადასვლა ხსნადიდან აგრეგაციულ მდგომარეობაში იწვევს უკონტროლო სტრუქტურულ გარდაქმნებს, აგრეგაციას და მისფოლდინგს. ფუნქციურ პრიონებში, როგორებიცაა აპლიზიას ცპემც და დროზოფილას ორბ გადასვლა ერთი სტრუქტურული მდგომარეობიდან მეორეში რეგულირდება ფიზიოლოგიური სიგნალით. იმისათვის რომ მოედებნათ სხვაობები ფუნქციური და პათოლოგიური პრიონების სტრუქტურებში, Fiumara et al 2010 გამოიკვლიეს და ნახეს, რომ ბეტა-კონფორმაციასთან ერთად აპლიზიას ცპემც-ს გააჩნდა მეოთხეულის ტრუქტურა, სადაც რამდენიმე ალფა ჰელიქსი

ერთმანეთშია ჩახვეული, სწორედ ეს უკანასკნელი პასუხობს გარემო სიგნალს და, მამასადამე, რეგულირებადიცაა.

#### *ქვეთავი 4.10. ფუნქციონალური პრიონების პერსპექტივები*

სოკოვანი პრიონების საფუძველზე, რომლებიც არ ასოცირდებიან დაავადებასთან, გამოითქვა მოსაზრება, რომ პრიონული მექანიზმთა ეფექტები უჯრედის ფიზიოლოგიაზე შესაძლოა განიხილებოდეს ოდნავ სხვანაირად, სოკოვანი პრიონები, როგორც ეპიგენეტიკური დეტერმინანტები ცვლიან სპექტრს უჯრედული პროცესებისა, როგორებიცაა მეტაბოლიზმი და გენთა ექსპრესია (True et al. 2004). ეს ცვლილებები იწვევს მრავლობით, პრიონთან ასოცირებული ფენოტიპის წარმოჩენას. სწორედ ამ ფაქტით აღინიშნება ის, რომ პრიონის მსგავსი ცილების კონფორმაციული ცვლილებები, ნაცვლად იმისა, რომ თავის ტვინში განაპირობებდეს მეხსიერების კარგვას, პირიქით, ასტაბილურებს მას. მექანიზტიკური მსგავსებანი პრიონის მსგავსი ცპემც-ათა ოჯახისა მოლუსკებში, მწერებსა და ძუძუმწოვრებში გვთავაზობს, რომ პრიონები არ წარმოადგენენ ბიოლოგიურ აბნორმალიას, ნაცვლად ამისა ისინი წარმართავენ უბიქვიტინურ რეგულატორულ მექანიზმებს.



სურ 6. აპლიზიას პრიონის მსგავსი ცპემც-ის ფუნქციონირება

ფუნქციური პრიონის მსგავსი ან სხვა თვით ასემბლირებადი ცილები ნანახი იქნა ასევე ადამიანებში (Hou et al. 2011). მაშასადამე, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ნერვულ სისტემაში შესაძლოა არსებობდნენ რიგი ცილებისა, დამატებით ცპემც-ისა, რომლებიც ემსახურებიან ნორმალურ ფიზიოლოგიურ ფუნქციონირებას პრიონულ მდგომარეობაში.

### ***2.3 კვლევის მიზანი***

ჩვენს ლაბორატორიაში ჩატარებულმა კვლევებმა დაადასტურა დასწავლა-დამოკიდებული რიცხოვნების მატება რიგი მიტოქონდრიული ცილებისა, როგორებიცაა ციტოქრომ c ოქსიდაზას პირველი და მეორე სუბერთეულები, ვოლტაჟ დაჭიმვრული ანიონური არხი 1 და P32 . ჩვენ ვივარაუდეთ, რომ ეს ცვლილებები თანხვედრაში შეიძლებოდა ყოფილიყო მიტოქონდრიის რიცხოვნების ზრდასთან, ამიტომ, ამისდა მიხედვით, ასევე შევისწავლეთ იმპრინტინგის გავლენა მიტოქონდრიული დნმ-ს რიცხოვნებაზე თუმცა არავითარი სარწმუნო ცვლილება არ გამოვლენილა მიტოქონდრიული დნმ-ს რიცხოვნების ცვალებადობაში, მიუხედავად ამისა დასწავლა დამოკიდებული ზრდა აჩვენა მიტოქონდრიულმა ტრანსკრიფციის ფაქტორმა ა-მ, ბირთვულ რესპირატორულმა ფაქტორმა 1-მა. აქედან გამომდინარე ვივარაუდეთ, რომ ეს ცვლილებები სპეციფიური იყო მიტოქონდრიული პროტეომისათვის და არა მიტოქონდრიათა რიცხოვნების ცვლილებისათვის. აქედან გამომდინარეაუცილებელი გახდა მიტოქონდრიული დინამიკის ( შერწყმა-დაყოფის პროცესი) შესწავლა იმპრინტინგის დროს.. აქედან გამომდინარე კვლევის პირველ მიზანს წარმოადგენდა მიტოქოზონ 1-ის (მფნ-1), მიტოქონდრიული შერწყმის ცილა და დინამინის მსგავსი (P2 მემბრნულ-მიტოქონდრიულ ფრაქციაში) ცილა 1-ის (დმც 1) მიტოქონდრიული დაყოფის ცილა (P2 მემბრნულ-მიტოქონდრიულ და ციტოპლაზმურ ფრაქციებში) რაოდენობრივი ცვლილების განსაზღვრა იმპრინტინგის პროცესში.

კვლევის შემდგომ მიზანს წარმოადგენდა მიკრო რნმ-თა ცვლილებების შესწავლა იმპრინტინგ მეხსიერების ფორმირებაში. ჩვენს ლაბორატორიაში ნაჩვენები იქნა რიგი ცილების დასწავლისათვის სპეციფიკური ცვლილებები. ზოგიერთი ეს ცილები ერთიდაიმავე პროცესებში მონაწილეობენ. მაგალითად კლატრინი და დინამინი-1 სინაფსური ვეზიკულების რეციკლიზაციაში (Solomon et al., 1997, Meparishvili et al., 2015), ნერვული უჯრედების ადჰეზიის მოლეკულები და კოგნინი - ადჰეზიის პროცესებში (Solomon et al., 1998, Meparishvili et al., 2015), ასევე რიგი მიტოქონდრიული ცილები (Solomon et al., 2011, Meparishvili et al., 2015). ცხადია, რომ ამ გენების მაკოდირებელი მ-რნმ-ები შეიძლება განიცდიდნენ კოორდინირებულ რეგულაციას ზუსტად მიკრო რნმ-ების საშუალებით.

ტრენირებიდან 24-სთს შემდეგ მიკრო რნმ-ს სპექტრი მარცხენ აიმმ-ში შევადარეთ ორი ტიპის წიწილებში, პირველ ჯგუფში დახარისხებული გვყავდა წიწილები მაღალი უპირატესობის მაჩვენებლით (კარგად დამსწავლელები) მეორე ჯგუფში კი დაბალი უპირატესობის მაჩვენებლით (ცუდად დამსწავლელები). ამ კრიტერიის და ასევე, ექსპრესიის დონის გამოყენების მიხედვით, ჩვენ შევარჩიეთ მიკრო რნმ 130ზ-3ფ შემდგომი კვლევებისათვის და მისი ორი სამიზნე ცილა: ციტოპლაზმის პოლიადენილირების ელემენტ მაკავშირებელი ცილა 1 და 3 (ცპემც1, ცპემც 3) P2 მემბრანულ-მიტოქონდრიულ და ციტოპლაზმურ ფრაქციებში რაოდენობრივი ცვლილებების შესასწავლად.

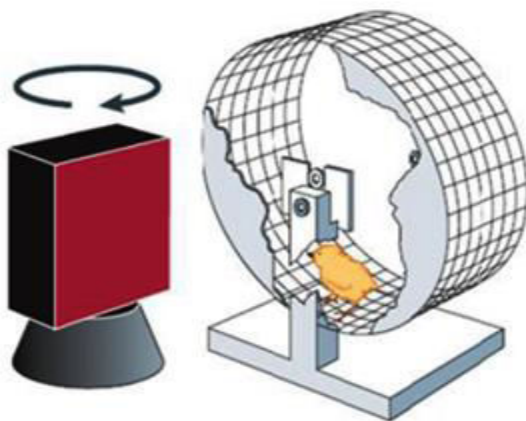
## 2.4. მეთოდოლოგია

### *თავი 1*

#### *ქცევითი მეთოდები, წიწილების წვრთნა*

წიწილები იჩეკებოდნენ და იანხებოდნენ სიბნელეში ტრენირებამდე. გამოჩეკვიდან 22-28 საათის შემდგომ იწვრთნებოდნენ 1 საათის განმავლობაში მბრუნავ ბორბალში

იმპრინტ-სტიმულის ექსპოზიციით (შიგნიდან განათებული მბრუნავი წითელი ყუთი). როდესაც წიწილა ცდილობდა ტრენირების სტიმულისკენ მიახლოებას, გადაადგილების მსვლელობა იწვევდა მბრუნავი ბორბლის მოძრაობაში მოყვანას. მიახლოების აქტივობის განსასაზღვრად ითვლებოდა მბრუნავი ბორბლის გადატრიალების რაოდენობა.



სურ 7. წიწილის წვრთნა

ის წიწილები, რომლებიც საწვრთნელ ობიექტის მახასიათებლებს სწავლობდნენ, ამჯობინებდნენ მას ალტერნატიული სტიმულისაგან, ტრენირებიდან 10 წუთის შემდეგ, ყოველ წიწილას უტარდებო და უპირატესობის მაჩვენებელი, რომელიც იზომებოდა წითელი ყუთისა და ალტერნატიული სტიმულის ექსპოზიციით (ლურჯი ცილინდრი) 4 წუთიანი ინტერვალებით. ამის შემდეგ ვანგარიშობდით უპირატესობის მაჩვენებელს, რომელიც დასწავლის სიძლიერის მაჩვენებელიცაა (Bolhuis, J.J et al., 2000). უპირატესობის მაჩვენებელი ესაა პროცენტულად გამოსახული მიახლოებების აქტივობა წითელ ყუთზე ჯამური მიახლოებების აქტივობიდან როგორც წითელ ყუთზე ასევე ლურჯ ცილინდრზე). თუ მიახლოების აქტივობა იყო თანაბარი ორივე სტიმულზე, მაშინ უპირატესობის მაჩვენებელია 50 (არავითარი არჩევანი, არავითარი დასწავლა). თუ წიწილა უახლოვდება მხოლოდ საწვრთნელ ობიექტს, უპირატესობის მაჩვენებელია 100 (ძლიერი არჩევანი, ძლიერი დასწავლა) ნაწილი წიწილებისა, ყოველი გამოჩეკვისას გამოიყენებოდა არატრენირებულ კონტროლებად.

წიწილების დეკაპიტაცია ხორციელდებოდა ტრენირებიდან 24 საათის შემდგომ. თავის ტვინიდან ხდებოდა ოთხი უბნის ამოკვეთა: მარცხენა და მრჯვენა

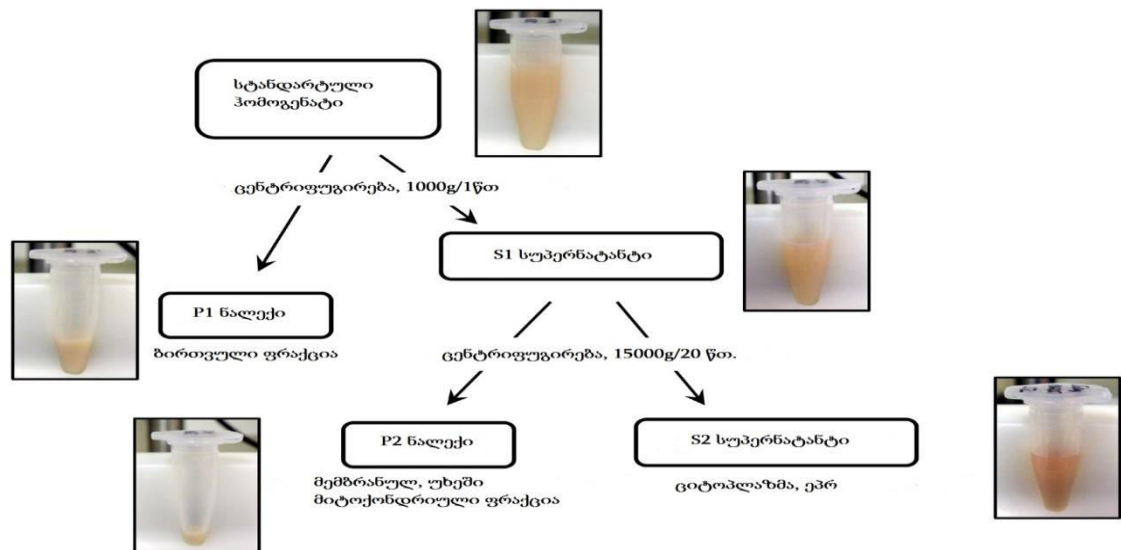
ნახევარსფეროს იმ-ები და მარცხენა და მარჯვენა ნახევარსფეროს ნჰნ-ები. ტვინიდან ამოკვეთის შემდგომ ქსოვილის ყოველი ნაწილი თავსდება მშრალ ყინულზე. იმისათვის, რომ ყოველ ექსპერიმენტში ნიმუშები ფარავდნენ უპირატესობის ხარისხის ფართო სპექტრს 50-100-მდე, ერთი ნიმუშს ვიღებდით დაბალი უპირატესობი სხარისხით  $> 40 \leq 60$ -ზე; მეორეს - საშუალო უპირატესობის ხარისხით  $> 60 \leq 80$ -ზე; და მესამეს - მაღალი უპირატესობის ხარისხით  $> 80$ . ასე რომ ყოველ ექსპერიმენტში მაგალითად მარცხენა იმ-ის ნიმუშები მზადდებოდა ერთი არატრენირებული და სამი ტრენირებული წიწილიდან (ცხადია ეს ნიმუშები არ ერეოდა ერთმანეთს). ვინაიდან კვებით ტვინის 4 უბანის, ყოველი ექსპერიმენტი მოიცავდა 16 ნიმუშს. შეგროვების შემდეგ ნიმუშებს ეძლეოდათ კოდური დასახელება და მათი შემდგომი დამუშავება ხდებოდა ბრმათ. ცხოველთა რაოდენობა შეესაბამებოდა შესაბამისი სტატისტიკური ანალიზის მინიმალურ მოთხოვნებს.

## თავი 2.

### *მემბრანულ-მიტოქონდრიული და ციტოპლაზმური ფრაქციების პროტეომის იზოლაცია.*

ცდებისათვის გამოიყენებოდა სუბუჯრედული ფრაქციები, წიწილების თავის ტვინის ქსოვილოვანი ნიმუშები ჰომოგენიზირდებოდა (ბუფერის შემადგენლობა: 0,32 მოლი საქაროზა, 20 მმოლი HCl [pH 7,4], 1მმოლი ეთილენდიამინ-ტეტრამმარმჟავა, 1 მმოლი ნატრიუმის ორთოვანადატი, 0,5 მმოლი ეთილენ გლიკოლ(2-ამინოეთილეთერ)-N,N,N',N'-ტეტრამმარმჟავა, პროტეაზების ინჰიბიტორების და ფოსფატაზების ინჰიბიტორების ნარევი [Sigma]. ჰომოგენიზაციის შემდგომ ვიღებდით ნატურ ჰომოგენატს (ბირთვიანი ფრაქციებით). შემდგომ 1000g-ზე დაცენტრიფუგებით ვაცილებდით ბირთვოვან ფრაქციას და 15000g 20 წუთი დატრიალებით იღებდით P2 მემბრანულ ნალექს და S2 ციტოპლაზმას. ციტოპლაზმას ასევე ვხსნიდით ტოლ მოცულობა 10% იან ნატრიუმის დოდეცილსულფატის (ნდს) ხსნარში, ხოლო

მემბრანებს ვრეცხავდით საჰომოგენიზაციო ხნარით და ვხსნიდით 65მკლ 5%-იან ნდს-ში.



სურ 8.P2 და S2 ფრაქციების იზოლაცია

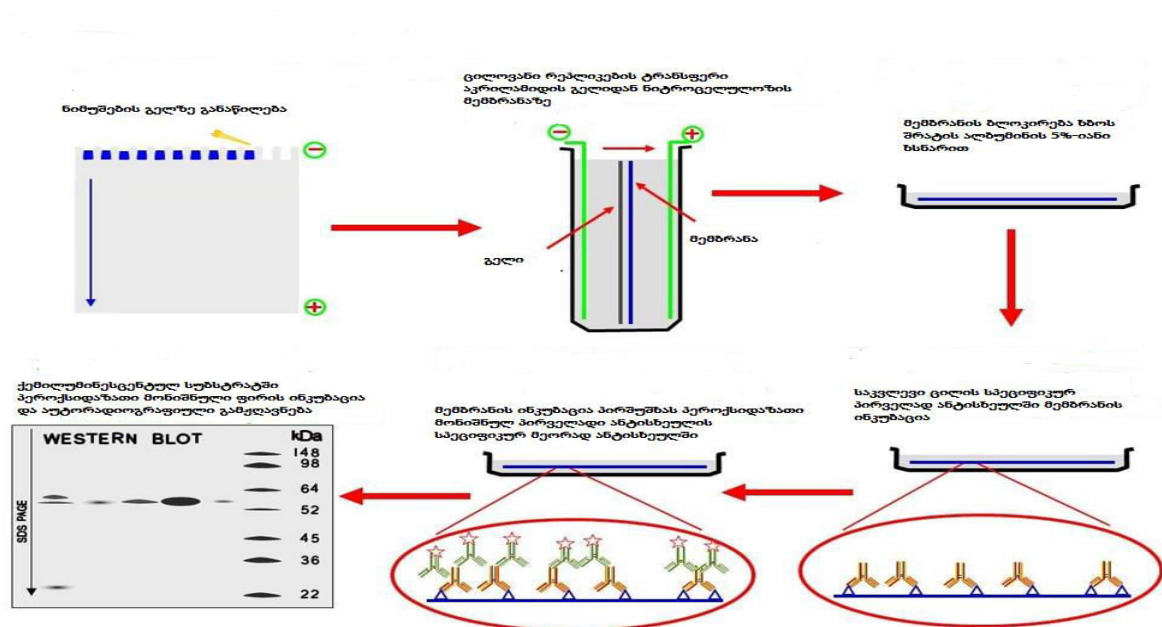
ყველა ცდისთვის ცილის კონცენტრაცია ისაზღვრებოდა 3 პარალელურ სინჯში მიკრო ბიქინონის მჟავას განსაზღვრის მეთოდის მეშვეობით (Pierce). ნიმუშების რაოდენობა გადაითვლებოდა ზუსტად 30 მკგ ცილაზე.

### თავი 3.

#### 1-განზომილებიანი ნდს- ელექტროფორეზი პოლიაკრილამიდის გელზე

იზოლირება ციტოპლაზმური და P2 მიტოქონდრიულ-მემბრანული ფრაქციისა, ცილათა განსაზღვრა, ნიმუშების მომზადება, SDS-პოლიაკრილამიდის გელ ელექტროფორეზი და იმუნობლოტინგი ჩატარდა შესაბამისად (Meparishvili et al., 2015)). 30 მკგ იანი ცილოვანი ალიქვოტები თითოეული ნიმუშიდან დავიტანეთ გელზე. მოლეკულური მასა მფნ1-ისა და დმც 1 ისა იყო თითქმის ერთნაირი და, მაშასადამე, დაყოფითი ელექტრო ფორეზე ჩატარდა მათთვის და ცალკე ციტოპლაზმური დმც1 ისათვის. მას შემდგომ რაც ცილოვანი ნიმუშები გელიდან ნიტროცელულოზის

მემბრანაზე გადავიტანეთ, იგი გავამჟღავნეთ Ponceau S ხსნარით შემდგომი ანალიზისათვის პროგრამა Image J-ზე რათა დაგვედასტურებინა ზუსტი ტრანსფერი ცილოვანი რეპლიკებისა. მემბრანების შემდგომი ინკუბაცია ანტისხეულებში ანტი-მფნ 1 ის პოლიკლონურ ანტისხეულთან (ab123641) და ანტი დმც1-ის პოლიკლონურ ანტისხეულთან (ab118926), ასევე ანტი ცჰემც 1(ab3465) და ანტი ცჰემც 3 (ab 10883).



სურ. 9 ნდს-გელ ელექტროფორეზი და იმუნობლოტიინგი

სტანდარტული იმუნოქიმიური პროცედურა ჩატარდა პეროქსიდაზა მონიშნული მეორადიანტისხეულების და ქემილუმინესცენციური სუბსტრატის თანაობით.(Pierce;Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA). ცილოვანი წერტილები გამჟღავნებულ იქნა რადიოგრაფულ ფირზე, რომელიც გამჟღავნებამდე სენსიტიურობის მომატებისთვის დავასხივეთ (Amersham; GE HealthcareLife Sciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK). ოპტიკური სიმკვრივე ცილებოვანი ბენდების გავზომეთ Lab Works 4.0 პროგრამის გამოყენებით. (UVP; Ultra-Violet Products Ltd,Cambridge, UK). თითოეული ფირი დაკალიბრებულ იქნა ცილოვანი სტანდარტებით, ციტოპლაზმური ანაც მემბრანულ-მიტოქონდრიული ფრაქციებისა იმმ-სი. ოპტიკური სიმკვრივე თითოეული ცილოვანი ბენდისა იყოფოდა 30მკგ იან ცილოვანი



სტანდარტის სიმკვრივეზე რათა დაგვედგინა „ფარდობითი რაოდენობა“ ცილოვანი მოლეკულებისა.

თანამედროვე კვლევებით დადგენილია მრავალი, სარწმუნო ვარიაცია ზოგიერთი „მოურავი“ გენის, ესენია:  $\beta$ - $\alpha$ ტინი,  $\beta$ -ტუბულინი და გლიცერალდეჰიდ 3-ფოსფატ დეჰიდროგენაზა, როგორც რნმ მატრიცულ ასევე ცილოვან დონეზე, უმრავლეს ნეიროლოგიურ პროცესებში (Li R, Shen Y. 2013, Ghosh R, Gilda JE, Gomes AV. 2014). მაგრამ იმპრინტინგის შემდგომი უჯრედულ-მოლეკულური ცვლილებები ვერ გვაძლევს მყარ გარანტიას იმისა, რომ ტრენირების ეფექტი გავლენას ვერ მოახდენს მათ ექსპრესიაზე (Horn G. 2004). „მოურავ“ გენთა ექსპრესიის მიმდინარეობის შესწავლამ იმ-ში გამოავლინა, რომ  $\alpha$ ტინი, გლიცერალდეჰიდ 3-ფოსფატ დეჰიდროგენაზა და სხვა ცილები არ წარმოადგენენ საიმედო მოურავ ცილებს და მათი ექსპრესია ვარირებს დასწავლასთან მიმართებით (Lenar J, Kogut K, Salinska E. 2017). ამიტომ ჩვენს მიერ მოპოვებული მონაცემები ამ გზით არ იქნა ნორმალიზებული.

### *ცხოველების რაოდენობა*

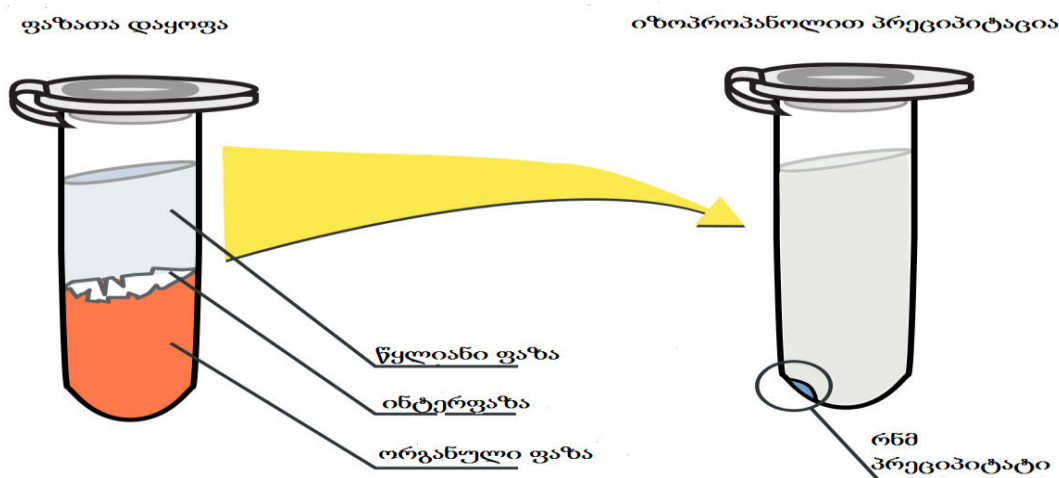
პროტეომიკული კვლევებისათვის სამიზნე ცილოვანი მოლეკულების ექსპრესიის ხარისხის შესასწავლად, გამოყენებულ იქნა 25 ტრენირებული და 12 არატრენირებული წიწილა (12 გამოჩეკვა) რომელიც გამოვიყენეთ მემბრნული მფნ1 ისა და მემბრნული დმც 1 ის შესასწავლად.

## **თავი 4**

### *ჯამური რნმ-ს მოლეკულათა იზოლაცია*

ჩვენს თავდაპირველ ამოცანას წარმოადგენდა ჯამური რნმ-ს ექსტრაქცია და მიღებული ექსტრაქტის გაგზავნა შეერთებული შტატების ქალაქ ჰისუტონში, კომპანია Lc Science-ში მიკროთხევად ჩიპებზე მიკრო-რნმ-თა პროფილების განსასაზღვრისათვის. ჯამური რნმ-ს მოლეკულებს ვყოფდით Trizol-ის მეთოდით,

რომელიც დაფუძნებულია, ქლოროფორმ-იზოპროპანოლით პრეციპიტაციაზე. ქლოროფორმში ინკუბაციის დროს ყალიბდება გამყოფი ფაზა, რომლის დროსაც, სუპერნატანტში, წყლიან ფაზაში ნაწილდება რნმ მოლეკულები, ინტერფაზაში და მის სიახლოვეს - დნმ, ხოლო პრეციპიტატში, ორგანულ ფაზაში, ლოკალიზებულია ცილები და ცხიმოვანი მჟავები.



სურ 10. Trizol-ის მეთოდით რნმ-ს პრეციპიტაცია

მიღებული მონაცემების ვალიდაციისათვის რეალური დროის პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით, რნმ ნიმუშების იზოლირებას ვახდენდით miRNeasy Micro kit-ის მეშვეობით, რომლის მეთოდიც მდგომარეობდა ფილტრიან სვეტებში ჯამური რნმ-ს ნიმუშების სოლუბილიზაციაში, შემდგომ რეცხვის ბუფერებით მის გასუფთავებაში და მაღალ გამოსავლიან ელუციაში.



სურ 11, Qiaagen-ის მეთოდით რნმ-ს ექსტრაქცია

## თავი 5

### *ჯამური რნმ-ს ნიმუშების სიღრმისეული მონაცემთა ანალიზი მიკროთხევად ჩიპებზე*

ცდათა პირველ ეტაპზე შეერთებული შტატების ქალაქ ჰისუტონში, კომპანია LC science-ში გავაგზავნეთ 5 კარგად დამსწავლელი და 5 ცუდად დამსწავლელი წიწილათა მარცხენა იმ-დან გამოყოფილი ჯამური რნმ-ს ნიმუშები, გამოგვეკვლია რა მომწიფებული მიკრო რნმ-თა სპექტრი მიკროთხევად ჩიპებზე  $\mu$ Paraflo® ტექნოლოგიით რათა გვეჩონოდა მიკრო რნმ-თა ექსპრესიის პროფილირების მონაცემები.

მიღებულმა მონაცემებმა ცხადყო მომწიფებული მიკრო რნმ-თა ფართე სპექტრის არსებობა აღნიშნულ ნიმუშებში, მიკრო რნმ-ები დაყოფილნი იყვნენ ორ ჯგუფად, პირველ ჯგუფს შეადგენდა ის მიკრო რნმ-ები, რომელთაც აღენიშნებოდათ დაბალი სასიგნალო აქტივობა ( $<500$ ) და მეორე ჯგუფი, რომელშიც შედიოდა მხოლოდ ექვსი მოწიფებული მიკრო რნმ ( $>500$ ) ზე სიგნალით, რომელთაგან ჩვენ კვლევისთვის შევარჩიეთ მიკრო რნმ 130b-3ფ, რომელის ექსპრესიის დონეც სარწმუნოდ იყო გაზრდილი ცუდად დამსწავლელ წიწილებში ( $p=0.05$ ).

გამომდინარე იქიდან, რომ სტანდარტული, ე.წ. მოურავ მიკრო რნმ-თა ჩამონათვალი არ გვხვდება ლიტერატურაში. ჩვენ თავად ავარჩიეთ კანდიდატი მოურავი მიკრო რნმ-ები ცდათა ნორმალიზაციისათვის. ასეთ მიკრო რნმ-ებს წარმოადგენდნენ. მიკრო რნმ-221-3p ( $p=0.7$ ) და მიკრო რნმ 99a-5p ( $p=0.8$ ). კანდიდატი მოურავი მიკრო რნმ-ებს არ აღენიშნებოდათ სარწმუნო ცვლილებები ექსპრესიისა დასწავლასთან მიმართებით, ამიტომ ისინი გამოვიყენეთ პოლიმერაზულ ჯაჭვურ რექციათა (პჯრ) ცდებში ნორმალიზაციისათვის.

## თავი 6

### *ჯამურ რნმ მოლეკულათა ნიმუშების უკუ ტრანსკრიფცია TaqMan-ის მეთოდით.*

უკუ ტრანსკრიფციის საფეხურზე, ჯამური რნმ მოლეკულები უკუტრანსკრიბირდება კომპლემენტურ დნმ (კდნმ) მოლეკულებად, სპეციფიური ე.წ. მარყუჟიანი რეალური დროის პრაიმერების მეშვეობით (TaqMan® MicroRNA Assays). უკუტრანსკრიფციისათვის საჭირო იყო თითოეული ნიმუშიდან 1-10 ნანოგრამის ფარგლებში რნმ მოლეკულების გამოყენება. ფერმენტული აქტივობებისათვის საჭირო კომპონენტებს ვიღებდით (TaqMan MicroRNA reverse transcription kit (4366596)) და მომზადებული მიქსი დაგვქონდა რნმ ნიმუშებთან ერთად. თერმოციკლერში შემდეგი ტემპერატურული პირობებით:

| ტემპერატურა | დრო (წთ)             |
|-------------|----------------------|
| 16          | 30                   |
| 42          | 30                   |
| 85          | 5                    |
| 4           | დაყოვნება 12-სთ მდე. |

ცხრილი 1. TaqMan-ის მეთოდით უკუ ტრანსკრიფციის პარამეტრები

მიღებულ კდნმ-მოლეკულებიან ნიმუშებს ვინახავდით -20 გრადუსზე რეალური დროის რაოდენობრივი პოლიმერაზას ჯაჭვური რეაქციის (პჯრ) წარსამართველად

## თავი 7

### *რეალური დროის რაოდენობრივი პჯრ კვლევა*

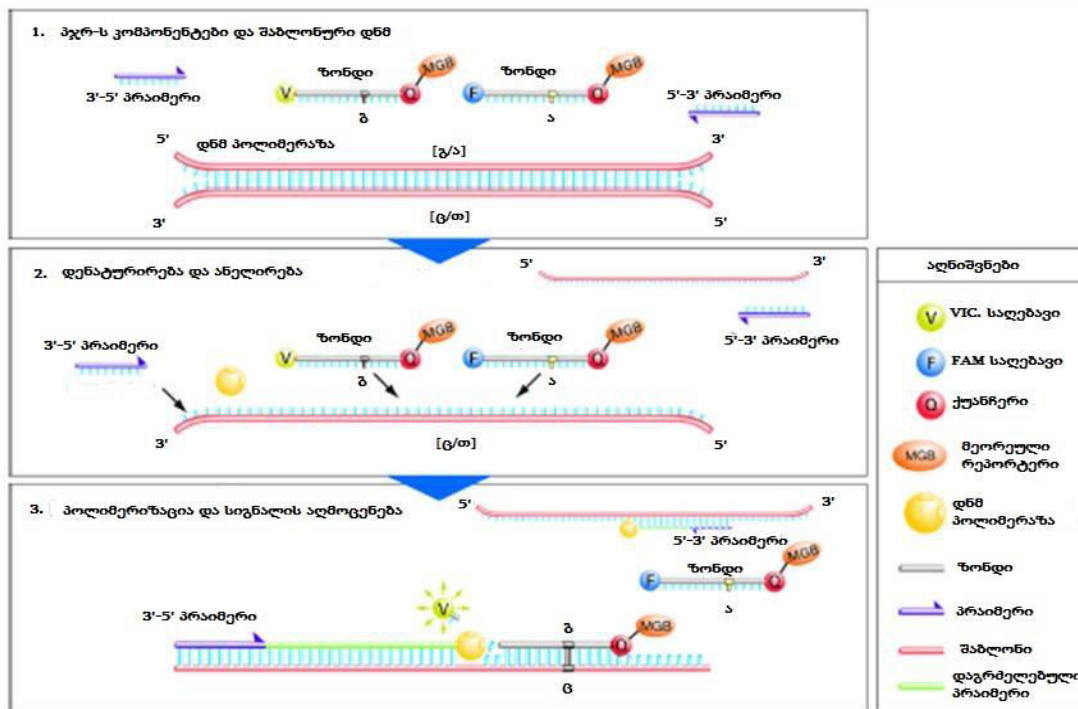
პჯრ-ს საფეხურზე უკუტრანსკრიფციის შედეგადმიღებული კდნმ-მოლეკულებიდან ამპლიფიცირდება სპეციფიური სამიზნე თანმიმდევრობები, სპეციფიკური პრაიმერ-ზონდებისა და პ.ჯ.რ მასტერ მიქსის გამოყენებით. TaqMan-ის ზონდი შედგება რეპორტერული საღებავისგან (FAM™) რომელიც დაკავშირებულია მასთან 5' ბოლოზე, და მეორე 3' ბოლოზე ლოკალიზებულია მეორეული რეპორტერი. ამდაგვარი მოდიფიცირება ზრდის ღლობის ტემპერატურას ზონდისა, მისი ზომაში ცვლილების გარეშე (Afonina et al., 1997; Kutuyavin et al., 1997) რაც შესაძლებელს ხდის უფრო მცირე ზომის ზონდების გამოყენებას რეაქციებში. ზონდის 3' ბოლოზე ასევე ასოცირებულია არაფლურესცენტული ქუანჩერი, რაც შესაძლებელს ხდის სამიზნე თანმიმდევრობის დეტექციას და გაზომვას რეპორტერული საღებავის მეშვეობით აკურატულად.

#### 40 ციკლი

|             |      |      |      |     |
|-------------|------|------|------|-----|
| ტემპერატურა | 50   | 95   | 95   | 60  |
| დრო         | 2 წთ | 10წთ | 15წმ | 1წთ |

ცხრილი 2. TaqMan-ის მეთოდით პ.ჯ.რ-ს პარამეტრები

პჯრ მსვლელობისას სპეციფიური ზონდი ანელირდება კომპლემენტარულად 5'-3' და 3'-5' პრაიმერთა საიტებს შორის თანმიმდევრობებთან, როდესაც ზონდი ინტაქტურია, მანძილი რეპორტერულ და ქუანჩერულ საღებავებს შორის იწვევს სუპრესიას რეპორტერის ფლურესცენტულობისა, ფიორსტერის ტიპის ენერგიის ტრანსფერის მეშვეობით (Forster, 1948, Lakowicz, 1983). დნმ პოლიმერაზა ხლეჩს მხოლოდ იმ ზონდებს, რომლებიც სამიზნეზე არიან ჰიბრიდიზირებულნი, დახლეჩა აცალკევებს რეპორტერულ საღებავს ქუანჩერისაგან და ეს სეპარაცია გამოიხატება გაზრდილ ფლურესცენტობაში რეპორტერისა. სიგნალი წარმოიშობა მხოლოდ მაშინ, როდესაც სამიზნე თანმიმდევრობა კომპლემენტარულია ზონდისა და ამპლიფიცირდება პჯრ-ს განმავლობაში, გამომდინარე ამ ყველაფრიდან არასპეციფიკური ამპლიფიკაციები და შეცდომები პროცესში გამორიცხებულია.



სურ 12. TaqMan-ის მეთოდის ქიმიზმი

პოლიმერიზაცია ჯაჭვების გრძელდება, მაგრამ, გამომდინარე იქიდან, რომ 3' ბოლო ზონდისა ბლოკირებულია, ზონდის ზომაში დაგრძელება არ მიმდინარეობს პჯრ-ს განმავლობაში.

ჩვენს მიერ კვლევისას გამოყენებულ იქნა TaqMan-ის მეთოდით სინთეზირებული შემდეგი მარყუჟიანი პრაიმერები და ზონდები:

1. hsa-miR-130b (P141010-005 C03);
2. has-miR-99a (P160122-006 A11);
3. has-miR-221 (P160125- 024 B02).

რეალური დროის პჯრ-ს კატარებდით Applied Biosystems StepOne™/StepOnePlus™ Real-Time PCR System ციკლერზე, 48 ფოსოიან პლანშეტში. თითოეული ნიმუში, უკუტრანსკრიბირებული სამიზნე და მოურავი მიკრო-რნმ ის მიმართ, დაგვქონდა სამ-სამ პარალელურად ფოსოზე რაოდენობით 100-100 ნგ. თერმო ციკლერში ტემპერატურის

მკვეთრი ზრდის გამო, ნიმუშთა აორთქლებისგან თავის დასაცავად, პლანშეტს ვაკრავდით ოპტიკურად ადჰეზიურ ფილტრს. ტემპერატურული რეჟიმები შეესაბამებოდა ცხრილ.2-ში მოყვანილ ციფრებს. მიღებულ მონაცემებს ვყოფდით მათ საშუალო მნიშვნელობაზე. ნიმუშების ფარდობითი რაოდენობრივი შედარებისთვის ვიყენებდით comparative Ct მეთოდს.

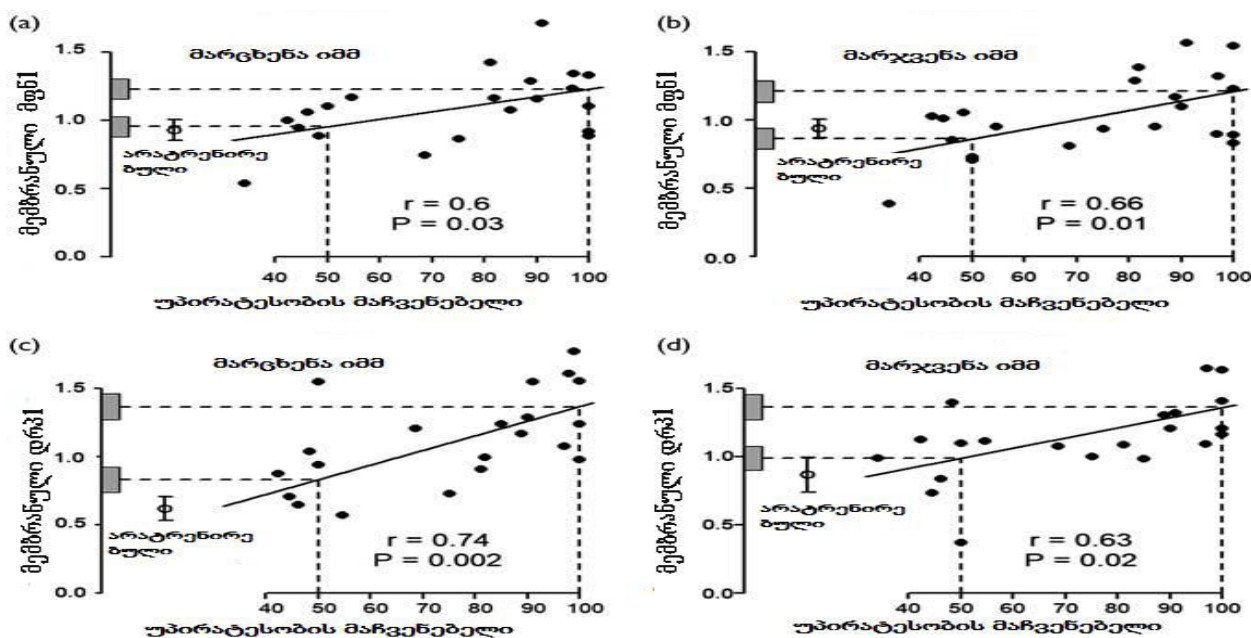
## თავი 8

### სტატისტიკური ანალიზი

ხაზობრივი შერეული ეფექტის მოდელი (R core team, viena; 2015) გამოყენებულ იქნა შერეული ეფექტების რეგრესიის ანალიზისათვის უპირატესობის მაჩვენებელთან როგორც პრედიქტორი. მონაცემები იმმ დან და ნპნ დან გაანალიზებულ იქნა ცალ-ცალკე მათი ფუნქციური უთანასწორობის გამო (Solomonias RO, McCabe BJ. 2015). სურ. 13,14. უპირატესობის მაჩვენებელი დაგეგმარებული სტანდარტიზირებული ფარდობითი ცილოვანი რაოდენობის მიმართ, დათვლილ იქნა სუბსტრაქტული სერიის საშუალო მნიშვნელობით ცილათა ფარდობითი რაოდენობიდან და პლუს ამას დამატებული წინა საშუალო მნიშვნელობა რათა მოგვეშორებინა სერიათა შორისი ვარიაციები.

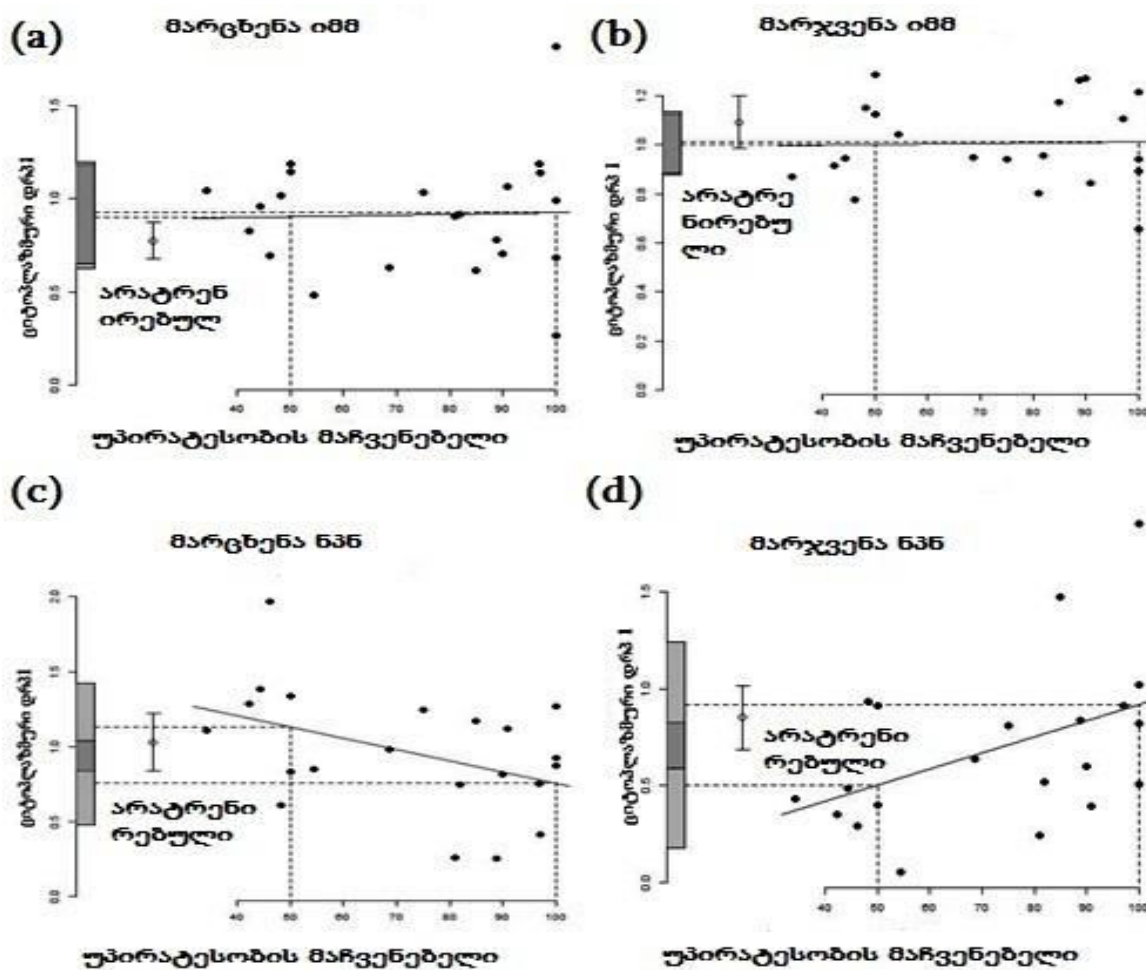
რეგრესიის ხაზები, რომელიც თანაკვეთს ცილათა დონეებს უპირატესობის მაჩვენებლებთან: 50(არავითარი დასწავლა) და 100(მლიერი დასწავლა). თითოეული ეს თანაკვეთა შედარებულ იქნა არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობასთან t-ანალიზის კორელაციით ნიმუშთა დისპერსიის განსხვავებით. კრიტერიუმები დასწავლის განმარტებისა იყო: 1) სარწმუნო კორელაცია სტანდარტიზირებულ ცილათა ფარდობით რაოდენობასა და უპირატესობის მაჩვენებლს შორის, 2) არავითარი სარწმუნო სხვაობა არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელსა და უპირატესობის მაჩვენებლის 50-იან ნიშნულს შორის, 3) სარწმუნო სხვაობა უპირატესობის მაჩვენებლის 100-იან და არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელს შორის 4) ნაშთოვანი დისპერსია, რეგრესიის შესაბამისი უპირატესობის

მაჩვენებლის შემდგომ, არ ყოფილა სარწმუნოდ დაბალი, ვიდრე დისპერსია არატრენირებულ წიწილებში (McCabe Bj. 2013). ტესტი იყო ორ ცვლადიანი და p-ს რაოდენობა იყო თანაბარი ან ნაკლები 0,05 ზე. რაც მიიჩნევა სარწმუნოდ.



სურ 13.მემბრნული მფნი-ისა და მემბრნული დმც-ის სტანდარტული ფარდობითი რაოდენობის დამოკიდებულება.მუქი წერტილები, სტანდარტიზირებული საშუალო ფარდობითი რაოდენობა ცილებისა ინტერმედიალურ და მედიალურ მეზოპალიუმში (იმმ) დაგეგმარებული უპირატესობის მაჩვენებელთან. მემბრნული მფნი-1 (a,b) მემბრნული დმც-1 (c,d)





სურ 14.ციტოპლაზმური დრპ1-ის სტანდარტული ფარდობითი დამოკიდებულება.მუქი წერტილები, სტანდარტიზირებული საშუალო ფარდობითი რაოდენობა ცილებისა ინტერმედიალურ და მედიალურ მეზოპალიუმში (იმმ) და ნიდოპალიუმის პოსტერიული ნაწილი (ნპნ) დაგეგმარებული უპირატესობის მაჩვენებელთან. (a,b,c,d)ციტოპლაზმური დრპ1.

## 2.4. შედეგები

### მიტოქონდრიული შერწყმის და გაყოფის ცილები და იმპრინტინგი

ქვევითი მონაცემები. ტრენირებული წიწილებისაუპირატესობის ტესტის საშუალო მაჩვენელი იყო  $73.9 \pm 4.9$ , (საშუალო  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა) ( $n=22$ ). ეს მაჩვენებელი სარწმუნოდ აღემატებოდა „არავითარი უპირატესობის“ მაჩვენებლს 50-ს ( $t=4.85$ , 21 თავისუფლების ხარისხი  $p<0.0001$ ). ტრენირებისა და ტესტირების პროცესში

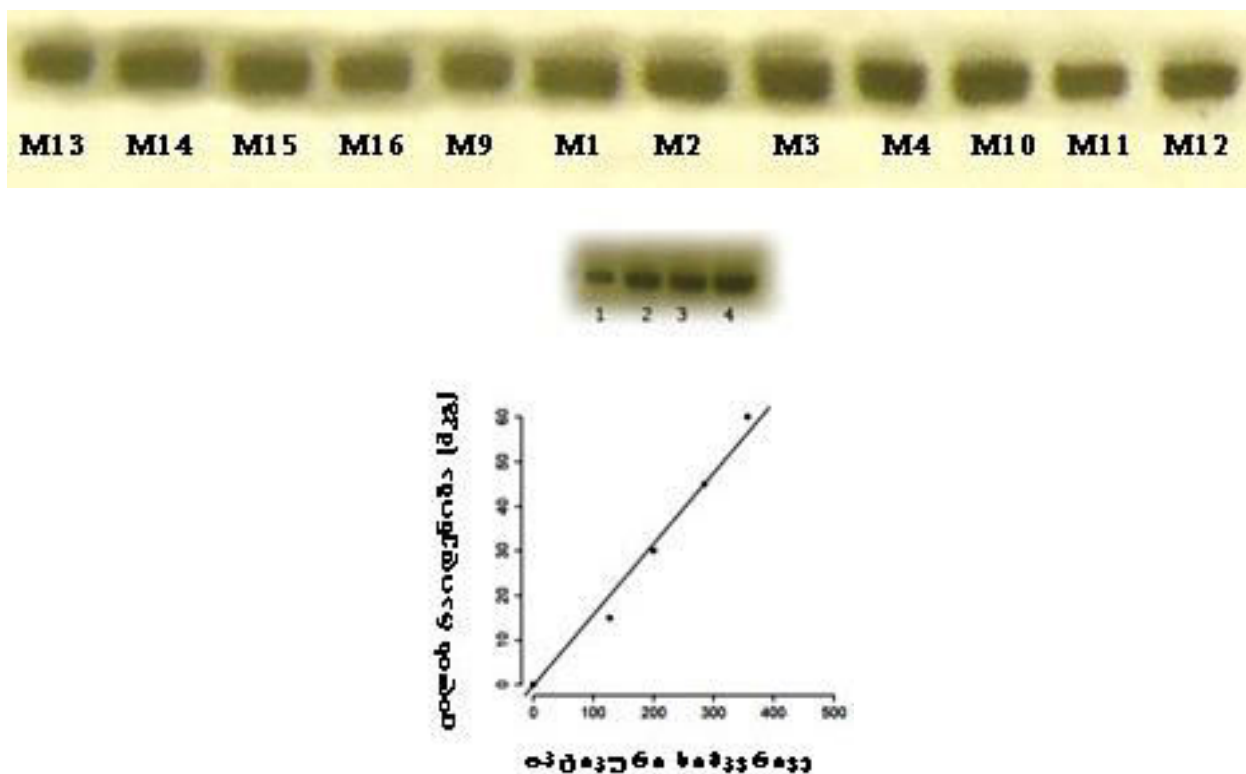
შესაბამისად შეადგენდა 72,6+-16,3-მ და 21,9+-9,8მ-ს ((საშუალო  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული შეცდომა). არცერთი ეს მაჩვენებელი არ იყო კორელაციაში უპირატესობის მაჩვენებელთან და ასევე ზეგავლენას არ ახდენდა რეგრესიისარცერთ მოდელზე. ამიტომ შემდგომ ანალიზში არ ხდებოდა კორექცია მოტორული აქტივობის მიხედვით.ანტისხეულები.

ანტი მფნ1 ანტისხეული უკავშირდებოდა ცილოვან ხაზს 85 კდა მასის ფარგლებში. ანტი დმც1 ანტისხეული კი - 82 კდა-ის მეოთხე ხაზს, როგორც ციტოპლაზმურ ასევე მემბრანულ ფრაქციებში.

მონაცემები ამ ცილოვანი მოლეკულების რაოდენობრივი ცვლილებების შესახებ და ცვლილებების სტატისტიკური ანალიზის შედეგები შეჯამებულია ცხრილ-სა და ცხრილ -ში (იმმ და ნპნ შესაბამისად). არცერთი ანალიზის შემთხვევაში ჰემისფეროს (მარჯვენა/მარცხენა) ფაქტორის ეფექტი არ იყო სარწმუნო. ასევე ცვლადთა ნაშთების ცილის რაოდენობის რეგრესიული მრუდიდან უპირატესობის მაჩვენებელზე არ იყო სარწმუნოდ უფრო დაბალი ვიდრე არატრენირებული წიწილების შესაბამისი მაჩვენებლებელი. ამ განსხვავების სარწმუნოების შემთხვევაში სწორი იქნებოდა აზრი პრედისპოზიციის შესახებ (იხ. McCabe 2013). ამრიგად ქვემოთ მოყვანილი სარწმუნო ცვლილებები მიუთითებს იმაზე, რომ ეს ცვლილებები ტრენირებით/დასწავლით არის გამოწვეული.

**მემბრანული მფნ1.** როდესაც მარჯვენა და მარცხენა იმმ-ების მონაცემები გავაერთიანეთ, მემბრანული მფნ 1-ის რაოდენობა სარწმუნო კორელაციაში იყო უპირატესობის მაჩვენებელთან ( $r=0.64$ , 11 თავისუფლების ხარისხი.  $p=0.02$ )., რეგრესიული წრფის ინტერპოლაციით უპირატესობის მაჩვენებლის 100%-იან ნიშნულთან მიღებული მაჩვენებელი სარწმუნოდ უფრო მეტი იყო ვიდრე არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელი ( $t=2.75$ , თავისუფლების ხარისხი 19,  $p=0.01$ ), უპირატესობის მაჩვენებლის 50% იან ნიშნულთან კვეთის მაჩვენებელი სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელისაგან: ( $t=-0.09$ , თავისუფლების ხარისხი 18,  $p=0.93$ ).

მონაცემთა განცალკავებულმა ანალიზმა ნახევარსფეროების მიხედვით აჩვენა სარწუნო და დადებითი კორელაციები როგორც მარცხენა, ასევე მარჯვენა იმმ-ში (მარცხენა იმმ  $r=0.6$ , თავისუფლების ხარისხი 11.  $P=0.03$ ; მარჯვენა იმმ -  $r=0.66$ , თავისუფლების ხარისხი 12,  $p=0.01$ ).



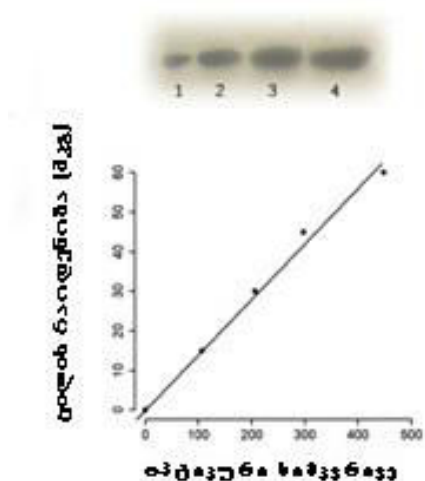
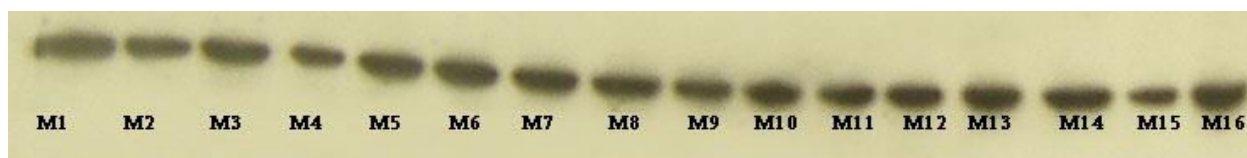
**სურ. 15** მემბრანული მფნ-1 ის აუტორადიოგრამა, სტანდარტების საკალიბრო მრუდი აგებულია უმცირეს კვადრატთა რეგრესიით. მუქი ბენდები: 1-კარგად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 2 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 3-კარგად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 4 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 9-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 10-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 11-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 12-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 13-არატრენირებული მარცხენა იმმ, 14-არატრენირებული მარჯვენა იმმ. 15-არატრენირებული მარცხენა პნ, 16-არატრენირებული მარჯვენა პნ.

იმმ-ის ორივე ნახევარსფეროსათვის უპირატესობის ტესტის 100%-იან მაჩვენებელზე რეგრესიით მიღებული სიდიდე სარწმუნოდ აღემატებოდა არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელს (მარცხენა ნახევარსფეროსათვის  $t=2.81$ ,  $p<0.01$  და მარჯვენა ნახევარსფეროსათვის  $t=2.60$ ,  $P=0.02$ , იხ. ცხრილი 3 და სურ. 13). გარდა ამისა, რეგრესიული წრფის ინტერპოლაციით უპირატესობის ტესტის 50%-

იან მიღებული მაჩვენებლი არ განსხვავდებოდა სარწმუნოდ არატრენირებულებისგან (ცხრილი 3, სურ. 13).

ეს შედეგები მიანიშნებენ, რომ მემბრანული მფნ1 ის დონე როგორც მარცხენა, ასევე მარჯვენა იმმ- ში ვარირებს დასწვალის სიძლიერესთან. პნ-ში არ შეინიშნება სარწმუნო კორელაცია მემბრანულ მფნ1 ის დონესა და უპირატესობის მაჩვენებელს შორის(ცხრილი2). ასევე ინტერპოლაციული წრფის თანაკვეთის მაჩვენებელი უპირატესობის მაჩვენებლის 100 იან ნიშნულთან მემბრანული მფნ 1-ის შემთხვევაში იყო სარწმუნოდ დიდი ვიდრე არატრენირებულ წიწილების საშუალო მაჩვენებელი მარჯვე პნ-ში ( $p=0.01$ , ცხრილი2). მაგრამ სარწმუნო კორელაციის არარსებობა უპირატესობის მაჩვენებელთან ამ რეგიონში მიუთითებს რომ ეს ცვლილებები არ არის დასწავლით გამოწვეული და წარმოადგენს ტრენირების გვერდითი ეფექტს.

**მემბრანული დმც1.** ორივე ნახევარსფეროს მონაცემების გაერთიანების შემთხვევაში მემბრანული დმც1-ის დონე სარწმუნოდ დადებით კორელაციაშია უპირატესობის მაჩვენებელთან, ( $r=0.84$ , 12 თავისუფლების ხარისხი  $p<0.001$ ).

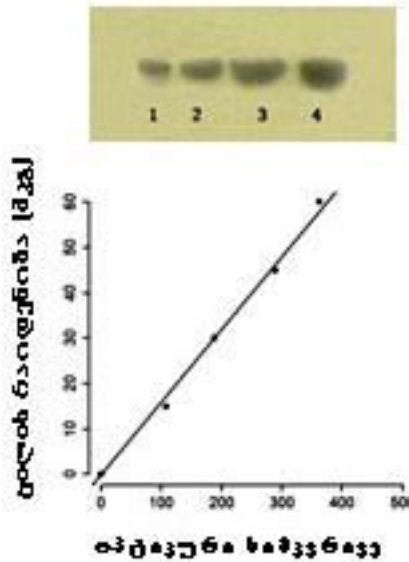
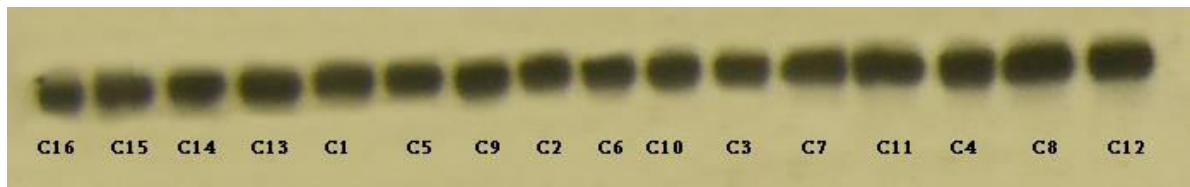


**სურ 16.მემბრანული დმც-1 ის აუტორადიოგრამა**, სტანდარტების საკალიბრო მრუდი აგებულია უმცირეს კვადრატთა რეგრესიით. მუქი ბენდები: 1-კარგად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 2 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 3-კარგად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 4 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 5 საშუალოდ დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 6 საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 7 საშუალოდ დამსწავლელი

მარცხენა პნ, 8 -საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 9-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 10-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 11-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 12-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 13-არატრენირებული მარცხენა იმმ, 14-არატრენირებული მარჯვენა იმმ. 15-არატრენირებული მარცხენა პნ, 16-არატრენირებული მარჯვენა პნ.

ინტერპოლირებული რეგრესიულ წრფის კვეთის მაჩვენებლი უპირატესობის ტესტის 100%-იან მაჩვენებელთან იყო სარწმუნოდ უფრო მაღალი ვიდრე არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელი ( $p < 0.001$ ) და იმავე წრფის კვეთის მაჩვენებლი 50%-იან ნიშნულთან უპირატესობის მაჩვენებლისა არ განსხვავდებოდა სარწმუნოდ არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებლისგან. ზუსტად მსგავსი სხვაობები აღინიშნებოდა (კორელაცია, სხვაობა ინტერპოლარირებულ 100%-იან და 50%-იან მაჩვენებლებსა და არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელს შორის) , როდესაც მონაცემები ანალიზდებოდა ცალკ- ცალკე ჰემისფეროების მიხედვით (სურ 13:c, d და ცხრილი 3,4). ეს მონაცემები მიანიშნებენ, რომ მემბრნული დმც1- ის დონე როგორც მარცხენა ასევე მარჯვენა იმმ-ში იცვლება დასწავლა-დამოკიდებული მანერით. საკონტროლო ნჰნ რეგიონში არ შეინიშნება სარწმუნო კორელაცია უპირატესობის მაჩვენებელსა და მემბრანულ დმც1-ს შორის ან სარწმუნო სხვაობა როდესაც შევადარეთ არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელს. მონაცემები იდენტური იყო მაშინაც კი, როდესაც ორივე რეგიონის ნჰნ გავაერთიანეთ და საერთო ანალიზი ჩავატარეთ. (ცხრილი 4). ამგვარად ცვლილებებს ამ რეგიონში არ გააჩნდა საფუძველი დასწავლის მიმართ დამოკიდებულებაში ნჰნ-ს ორივე მხარეს.

**ციტოპლაზმური დმც-1.** არავითარი სარწმუნო ცვლილება არ იქნა ნანახი უპირატესობის მაჩვენებელსა და ციტოპლაზმური დმც1 -ს შორის როგორც მარცხენა, ასევე მარჯვენა იმმ-სა და ნჰნ-ს დონეზე, როგორც გაერთიანებული, ასევე ჰემისფეროების ცალ-ცალკე ანალიზის დროს. არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელი ჰომოგენური იყო უპირატესობის მაჩვენებლის ორივე 100 და 50-იან ნიშნულიან თანაკვეთასთან, რაც მიანიშნებს იმაზე, რომ არანაირ დასწავლა დამოკიდებულ ცვლილებებს არ აქვს ადგილი. (ცხრილი 3-6).



სურ 17 .ციტოპლაზმური დმც-1 ის აუტორადიოგრამა, სტანდარტების საკალიბრო მრუდი აგებულია უმცირეს კვადრატთა რეგრესიით. მუქი ბენდები: 1-კარგად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 2 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 3-კარგად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 4 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 5 საშუალოდ დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 6 საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 7 საშუალოდ დამსწავლელი მარცხენა პნ, 8 -საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 9-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 10-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 11-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 12-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 13-არატრენირებული მარცხენა იმმ, 14-არატრენირებული მარჯვენა იმმ. 15-არატრენირებული მარცხენა პნ, 16-არატრენირებული მარჯვენა პნ.

**ცხრილი 3.** მარცხენა და მარჯვენა იმმ-ს შეჯამებული სტატისტიკა მემბრნული მფნ-1-ის, მემბრნული დრპ-1-ის და ციტოპლაზმური დრპ-1-ის მონაცემების მიხედვით

| იმმ მარჯვენა და მარცხენა შეჯამებული |          |         |      |
|-------------------------------------|----------|---------|------|
| მ. მფნ1                             | მ. დმც1. | ც. დმც1 |      |
| <b>არატრენირებული წიწილები</b>      |          |         |      |
| საშუალო                             | 0.94     | 0.74    | 0.98 |
| სტანდარტული გადაცდომა               | 0.06     | 0.09    | 0.07 |
| თავისუფლების ხარისხი                | 8        | 8       | 7    |

|                                                                                             |       |        |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|-------|
| <b>ტრენირებული წიწილები</b>                                                                 |       |        |       |
| კორელაცია, ცილის ფარდობითი რაოდენობა უპირატესობის მაჩვენებელთან                             | 0.64  | 0.84   | -0.06 |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                        | 11    | 12     | 11    |
| P                                                                                           | 0.02  | <0.001 | 0.84  |
| თანაკვეთა 100% იან ნიშნულთან                                                                | 1.23  | 1.37   | 0.95  |
| თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა                                                            | 0.07  | 0.06   | 0.07  |
| <i>100% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელთან</i> |       |        |       |
| T                                                                                           | 2.75  | 5.60   | -0.36 |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                        | 19    | 14     | 17    |
| P                                                                                           | 0.01  | <0.001 | 0.72  |
| 50% იან ნიშნულთან თანაკვეთა                                                                 | 0.93  | 0.91   | 0.97  |
| თანაკვეთის საშუალო გადაცდომა                                                                | 0.07  | 0.06   | 0.06  |
| <i>50% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელთან</i>  |       |        |       |
| T                                                                                           | -0.09 | 1.52   | -0.16 |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                        | 18    | 20     | 18    |
| P                                                                                           | 0.93  | 0.14   | 0.87  |
| P (დისპერსიულად გაწვრთნილი < დისპერსიულად გაუწვრთნელი)                                      | 0.74  | 0.09   | 0.53  |

**ცხრილი 4.** მარცხენა იმ-დან მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი მემბრნული მფნ-1-ის, მემბრნული დრპ-1-ის და ციტოპლაზმური დრპ-1-ის მონაცემების მიხედვით

|                                |          |         |      |
|--------------------------------|----------|---------|------|
| მარცხენა იმ                    |          |         |      |
| მ. მფნ1                        | მ. დმც1. | ც. დმც1 |      |
| <b>არატრენირებული წიწილები</b> |          |         |      |
| საშუალო                        | 0.93     | 0.62    | 0.78 |
| სტანდარტული გადაცდომა          | 0.08     | 0.09    | 0.08 |
| თავისუფლების ხარისხი           | 8        | 8       | 8    |

|                                       |      |        |      |
|---------------------------------------|------|--------|------|
| <b>ტრენირებული წიწილები</b>           |      |        |      |
| კორელაცია, ცილის ფარდობითი            | 0.60 | 0.74   | 0.08 |
| რაოდენობა უპირატესობის                |      |        |      |
| მაჩვენებელთან                         |      |        |      |
| თავისუფლების ხარისხი                  | 11   | 12     | 12   |
| P                                     | 0.03 | 0.002  | 0.08 |
| თანაკვეთა 100% იან ნიშნულთან          | 1.23 | 1.37   | 0.99 |
| თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა      | 0.07 | 0.10   | 0.11 |
| 100% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა |      |        |      |
| არატრენირებული წიწილების საშუალო      |      |        |      |
| მაჩვენებელთან                         |      |        |      |
| T                                     | 2.81 | 5.77   | 1.48 |
| თავისუფლების ხარისხი                  | 18   | 20     | 20   |
| P                                     | 0.01 | <0.001 | 0.15 |
| 50% იან ნიშნულთან თანაკვეთა           | 0.96 | 0.83   | 0.94 |
| თანაკვეთის საშუალო გადაცდომა          | 0.07 | 0.09   | 0.10 |
| 50% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა  |      |        |      |
| არატრენირებული წიწილების საშუალო      |      |        |      |
| მაჩვენებელთან                         |      |        |      |
| T                                     | 0.22 | 1.67   | 1.22 |
| თავისუფლების ხარისხი                  | 18   | 20     | 19   |
| P                                     | 0.83 | 0.11   | 0.24 |
| P (დისპერსიულად გაწვრთნილი <          | 0.50 | 0.62   | 0.79 |
| დისპერსიულად გაუწვრთნელი)             |      |        |      |

**ცხრილი 5.** მარჯვენა იმ-დან მიღებული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი მემბრნული მფნ-1-ის, მემბრნული დრპ-1-ის და ციტოპლაზმური დრპ-1-ის მონაცემების მიხედვით

|                                |          |         |       |
|--------------------------------|----------|---------|-------|
| მარჯვენა იმ                    |          |         |       |
| მ. მფნ1                        | მ. დმც1. | ც. დმც1 |       |
| <b>არატრენირებული წიწილები</b> |          |         |       |
| საშუალო                        | 0.94     | 0.87    | 1.08  |
| სტანდარტული გადაცდომა          | 0.07     | 0.13    | 0.10  |
| თავისუფლების ხარისხი           | 8        | 8       | 7     |
| <b>ტრენირებული წიწილები</b>    |          |         |       |
| კორელაცია, ცილის ფარდობითი     | 0.66     | 0.63    | -0.05 |



|                                                           |       |       |       |
|-----------------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| რაოდენობა უპირატესობის<br>მაჩვენებელთან                   |       |       |       |
| თავისუფლების ხარისხი                                      | 12    | 12    | 11    |
| P                                                         | 0.01  | 0.02  | 0.88  |
| თანაკვეთა 100% იან ნიშნულთან                              | 1.21  | 1.36  | 0.95  |
| თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა                          | 0.08  | 0.09  | 0.07  |
| <i>100% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა</i>              |       |       |       |
| <i>არატრენირებული წიწილების საშუალო</i>                   |       |       |       |
| <i>მაჩვენებელთან</i>                                      |       |       |       |
| T                                                         | 2,60  | 3.18  | -1.05 |
| თავისუფლების ხარისხი                                      | 20    | 16    | 14    |
| P                                                         | 0.02  | 0.006 | 0.31  |
| 50% იან ნიშნულთან თანაკვეთა                               | 0.87  | 0.99  | 0.97  |
| თანაკვეთის საშუალო გადაცდომა                              | 0.07  | 0.09  | 0.07  |
| <i>50% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა</i>               |       |       |       |
| <i>არატრენირებული წიწილების საშუალო</i>                   |       |       |       |
| <i>მაჩვენებელთან</i>                                      |       |       |       |
| T                                                         | -0.74 | 0.80  | -0.93 |
| თავისუფლების ხარისხი                                      | 19    | 20    | 18    |
| P                                                         | 0.47  | 0.43  | 0.38  |
| P (დისპერსიულად გაწვრთნილი <<br>დისპერსიულად გაუწვრთნელი) | 0.65  | 0.17  | 0.22  |

**ცხრილი 6.** მარცხენა და მარჯვენა პნ-ს შეჯამებული სტატისტიკა მემბრნული მფნ-1-ის, მემბრნული დმც-1-ის და ციტოპლაზმური დმც-1-ის მონაცემების მიხედვით

| პნ მარჯვენა და მარცხენა შეჯამებული |          |         |      |
|------------------------------------|----------|---------|------|
| მ. მფნ1                            | მ. დმც1. | ც. დმც1 |      |
| არატრენირებული წიწილები            |          |         |      |
| საშუალო                            | 0.86     | 0.83    | 0.83 |
| სტანდარტული გადაცდომა              | 0.09     | 0.12    | 0.09 |
| თავისუფლების ხარისხი               | 7        | 8       | 6    |
| ტრენირებული წიწილები               |          |         |      |
| კორელაცია, ცილის ფარდობითი         | 0,42     | 0.46    | 0.01 |
| რაოდენობა უპირატესობის             |          |         |      |
| მაჩვენებელთან                      |          |         |      |

|                                                                                             |      |      |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-------|
| თავისუფლების ხარისხი                                                                        | 12   | 12   | 10    |
| P                                                                                           | 0.13 | 0.10 | 0.98  |
| თანაკვეთა 100% იან ნიშნულთან                                                                | 1.09 | 1.11 | 0.83  |
| თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა                                                            | 0.08 | 0.10 | 0.11  |
| <i>100% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელთან</i> |      |      |       |
| T                                                                                           | 1.89 | 1.78 | -0.33 |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                        | 17   | 18   | 16    |
| P                                                                                           | 0.08 | 0.09 | 0.98  |
| 50% იან ნიშნულთან თანაკვეთა                                                                 | 0.90 | 0.85 | 0.82  |
| თანაკვეთის საშუალო გადაცდომა                                                                | 0.99 | 0.10 | 0.09  |
| <i>50% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელთან</i>  |      |      |       |
| T                                                                                           | 0.33 | 0.11 | -0.06 |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                        | 19   | 20   | 16    |
| P                                                                                           | 0.75 | 0.92 | 0.95  |
| P (დისპერსიულად გაწვრთნილი < დისპერსიულად გაუწვრთნელი)                                      | 0.46 | 0.32 | 0.72  |

**ცხრილი 7.** მარცხენა პნ-დან მიღებული სტატისტიკური ანალიზი მემბრნული მფნ-1-ის, მემბრნული დრპ-1-ის და ციტოპლაზმური დრპ-1-ის მონაცემების მიხედვით.

| მარცხენა პნ                                                     |          |         |       |
|-----------------------------------------------------------------|----------|---------|-------|
| მ. მფნ1                                                         | მ. დმც1. | ც. დმც1 |       |
| <b>არატრენირებული წიწილები</b>                                  |          |         |       |
| საშუალო                                                         | 0.87     | 0.92    | 1.04  |
| სტანდარტული გადაცდომა                                           | 0.11     | 0.12    | 0.20  |
| თავისუფლების ხარისხი                                            | 8        | 8       | 7     |
| <b>ტრენირებული წიწილები</b>                                     |          |         |       |
| კორელაცია, ცილის ფარდობითი რაოდენობა უპირატესობის მაჩვენებელთან | 0.23     | 0.30    | -0.41 |
| თავისუფლების ხარისხი                                            | 12       | 12      | 11    |
| P                                                               | 0.42     | 0.3     | 0.17  |
| თანაკვეთა 100% იან ნიშნულთან                                    | 1.04     | 1.00    | 0.77  |

|                                                                                                                                |      |       |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|-------|
| თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა<br>100% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა<br>არატრენირებული წიწილების საშუალო<br>მაჩვენებელთან | 0.09 | 0.13  | 0.16  |
| T                                                                                                                              | 1.22 | 0.42  | -1.05 |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                                           | 17   | 20    | 17    |
| P                                                                                                                              | 0.24 | 0.67  | 0.31  |
| 50% იან ნიშნულთან თანაკვეთა                                                                                                    | 0.94 | 0.80  | 1.10  |
| თანაკვეთის საშუალო გადაცდომა<br>50% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა<br>არატრენირებული წიწილების საშუალო<br>მაჩვენებელთან      | 0.08 | 0.13  | 0.14  |
| T                                                                                                                              | 0.49 | -0.72 | 0.27  |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                                           | 20   | 20    | 19    |
| P                                                                                                                              | 0.63 | 0.48  | 0.79  |
| P (დისპერსიულად გაწვრთნილი <<br>დისპერსიულად გაუწვრთნელი)                                                                      | 0.23 | 0.58  | 0.21  |

**ცხრილი 8.** მარჯვენა პნ-დან მიღებული სტატისტიკური ანალიზი მემბრნული მფნ-1-ის, მემბრნული დრპ-1-ის და ციტოპლაზმური დრპ-1-ის მონაცემების მიხედვით.

| მარჯვენა პნ                                                     |          |         |      |
|-----------------------------------------------------------------|----------|---------|------|
| მ. მფნ1                                                         | მ. დმც1. | ც. დმც1 |      |
| არატრენირებული წიწილები                                         |          |         |      |
| საშუალო                                                         | 0.81     | 0.74    | 0.84 |
| სტანდარტული გადაცდომა                                           | 0.08     | 0.19    | 0.18 |
| თავისუფლების ხარისხი                                            | 7        | 8       | 6    |
| ტრენირებული წიწილები                                            |          |         |      |
| კორელაცია, ცილის ფარდობითი რაოდენობა უპირატესობის მაჩვენებელთან | 0.52     | 0.46    | 0.40 |
| თავისუფლების ხარისხი                                            | 12       | 12      | 11   |
| P                                                               | 0.06     | 0.10    | 0.18 |
| თანაკვეთა 100% იან ნიშნულთან                                    | 1.15     | 1.21    | 0.86 |
| თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა                                | 0.09     | 0.12    | 0.13 |
| 100% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა                           |          |         |      |

|                                                           |      |       |       |
|-----------------------------------------------------------|------|-------|-------|
| <i>არატრენირებული წიწილების საშუალო<br/>მაჩვენებელთან</i> |      |       |       |
| T                                                         | 2.82 | 2.10  | 0.06  |
| თავისუფლების ხარისხი                                      | 19   | 14    | 12    |
| P                                                         | 0.01 | 0.054 | 0.95  |
| 50% იან ნიშნულთან თანაკვეთა                               | 0.87 | 0.90  | 0.59  |
| თანაკვეთის საშუალო გადაცდომა                              | 0.09 | 0.12  | 0.12  |
| <i>50% იან ნიშნულთან თანაკვეთის ფარდობა</i>               |      |       |       |
| <i>არატრენირებული წიწილების საშუალო<br/>მაჩვენებელთან</i> |      |       |       |
| T                                                         | 0.52 | 0.71  | -1.20 |
| თავისუფლების ხარისხი                                      | 19   | 20    | 17    |
| P                                                         | 0.61 | 0.48  | 0.25  |
| P (დისპერსიულად გაწვრთნილი <<br>დისპერსიულად გაუწვრთნელი) | 0.73 | 0.09  | 0.27  |

### **მიკრო რნმ 130b-3p და იმპრინტინგი**

იმპრინტინგის პროცესში მონაწილე კანდიდატი მიკრო-რნმ-ების გამოსავლენად ჩატარებული იქნა მიკრო რნმ-ების პროფილირება სპეციალურ მიკროფლუიდურ პლატფორმებზე. ექსპერიმენტი ჩატარებულ იქნა 5 კარგად დამსწავლელი და 5 ცუდად დამსწავლელ წიწილების მარცხენა იმმ-ებზე. უპირატესობის მაჩვენებლის საშუალო რიცხვი კარგად დამსწავლელებში იყო  $92.2 \pm 2.3$  (საშუალო  $\pm$  სტანდარტული ცდომილება), რაც სარწმუნოდ მაღალი იყო ვიდრე საშუალო მნიშვნელობა უპირატესობის მაჩვენებლისა ცუდად დამსწავლელ წიწილებში ( $51.8 \pm 4.6$ , 8 თავისუფლების ხარისხი,  $P < 0.0001$ ).

მიკრო რნმ-ების ს პროფილირებამ გამოავლინა რიგი მიკრო რნმ-ებისა სარწმუნო განსხვავებით ორ ჯგუფს შორის, აღმავალი და დაღმავალი რეგულაციებით. ორკუდიანი t-ტესტის მიხედვით სარწმუნოდ შეცვლილია 8 მიკრო-რნმ, მაგრამ

თვითოეულ მათგანს აღენიშნებოდა დაბალი სიგნალი ექსპრესიისა (<500, ცხრილი 9). ერთკუდიანი t-ტესტისმიხედვით სარწმუნო ცვლილება გამოვლინდა 5 მიკრო რნმ-ში ნორმალური ექსპრესიით და 20 მიკრო რნმ-ში დაბალი ექსპრესიით.

**ცხრილი 9.** მიკრო რნმ-თა პროფილირების ექსპერიმენტის შედეგები. განსხვავებები კარგად და ცუდად დამსწავლელ წიწილებს შორის, გამოსახული როგორც Log2 (საშუალო ინტენსივობა კარგად დამსწავლელთათვის / საშუალო ინტენსივობა ცუდად დამსწავლულებისათვის) და შედარების სარწმუნოება (შეწყვილებული t-ტესტი, ორკუდიანი ანალიზის მიხედვით).

| მიკრო რნმები                            | Log2(კარგად დამსწავლულები/ცუდად დამსწავლულები) | P-ს მნიშვნელობა (ორ კუდიანი ტესტი) |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|
| მიკრო რნმები ექსპრესიის ნორმალური დონით |                                                |                                    |
| gga-miR-130b-3p                         | -0.18                                          | 0.050                              |
| gga-miR-16-5p                           | -0.17                                          | 0.061                              |
| gga-miR-130c-3p                         | 0.47                                           | 0.068                              |
| gga-miR-19b-3p                          | 0.42                                           | 0.074                              |
| gga-miR-460b-5p                         | -0.30                                          | 0.075                              |
| მიკრო რნმები დაბალი ექსპრესიის დონით    |                                                |                                    |
| gga-miR-1656                            | 0.44                                           | 0.0058                             |
| gga-miR-6615-5p                         | 0.41                                           | 0.0095                             |
| gga-miR-1789                            | -1.66                                          | 0.012                              |
| gga-miR-1682                            | 0.62                                           | 0.028                              |
| gga-miR-7444-3p                         | -0.40                                          | 0.029                              |
| gga-miR-6557-5p                         | -0.29                                          | 0.036                              |
| gga-miR-1662                            | 0.66                                           | 0.037                              |
| gga-miR-6610-3p                         | -4.28                                          | 0.045                              |
| gga-miR-6563-3p                         | 0.96                                           | 0.056                              |
| gga-miR-7482-5p                         | -2.32                                          | 0.058                              |
| gga-miR-1740-3p                         | 4.38                                           | 0.061                              |
| gga-miR-1791-5p                         | -1.37                                          | 0.062                              |

|                 |       |       |
|-----------------|-------|-------|
| gga-miR-1801    | -1.03 | 0.064 |
| gga-miR-6712-5p | -3.52 | 0.067 |
| gga-miR-1467-5p | -5.55 | 0.069 |
| gga-miR-147     | -1.64 | 0.070 |
| gga-miR-1649-5p | -0.32 | 0.072 |
| gga-miR-92-5p   | -1.98 | 0.078 |
| gga-miR-6607-5p | -3.43 | 0.083 |
| gga-miR-6709-5p | -1.53 | 0.084 |
| gga-miR-1663-3p | 1.35  | 0.085 |
| gga-miR-6611-5p | -1.38 | 0.085 |
| gga-miR-1716    | -0.93 | 0.090 |
| gga-miR-1626-3p | -1.34 | 0.090 |
| gga-miR-7459-3p | -3.80 | 0.091 |
| gga-miR-1672    | 2.13  | 0.092 |
| gga-miR-6609-3p | -1.05 | 0.095 |
| gga-miR-1460    | -4.62 | 0.097 |

ექსპერიმენტული მონაცემების ვალიდაციისათვის რეკომენდირებულია ფოკუსირება მოვახდინოთ იმ მიკრო რნმ-ებზე, რომლებიც აჩვენებენ მინიმალურ ინტენსივობას 500-ს მაინც (იხილეთ ბროშურა მიკრო რნმ-თა მიკროარეების შედეგების ვალიდაცია რეალური დროის რაოდენობრივი პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით <http://www.lcsciences.com/discovery/technical-bulletin-validation-of-mirna-microarray-results-with-real-time-qpcr/> ). ნორმალიზაცია ენდოგენური საკონტროლო გენების გამოყენებით წარმოადგენს ყველაზე აკურატულ მეთოდს რნმთა პოტენციური დიფერენციალისათვის. ე.წ მოურავ გენებად ჩვენ ამოვარჩიეთ ორი ტიპის მიკრო რნმ (gga-miR-221-3p, და gga-miR-99a-5p. იხილეთ ცხრილი დისერტაციის დანართი-ცხრილი-1, ხაზი 564 და 587) რომელთაც აღენიშნებოდათ დაბალი დისპერსიულობა ( $p>0.75$ ) და გამოირჩეოდნენ სტაბილური ექსპრესიულობით ნიმუშებს შორის.

ზემოთ ხაზგაზმული ყველა კრიტერიუმიდან გამომდინარე ჩვენ ავირჩიეთ gga-miR-130b-3p. რომელსაც ახასიათებდა ნორმალური სიგნალი და აღენიშნებოდა განსხვავების

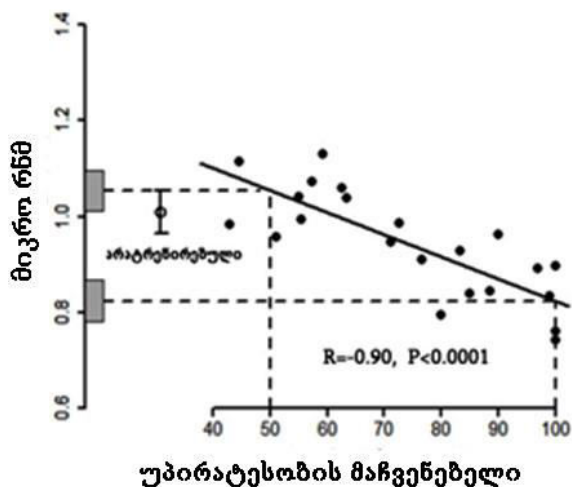
ყველაზე მაღალი სარწმუნოება ( $p=0.05$ ) მისი ცვლილებები შევისწავლეთ ორ მოურავ მიკრო რნმსთან gga-miR-221-3p და gga-miR-99a-5p ერთად. gga-miR-130b-3p მიკრო რნმ-ს ექსპრესია სარწმუნოდ დაკლებული იყო კარგად დამსწავლელ წიწილებში ცუდად დამსწავლელებთან შედარებით (იხ. ცხრილი-9).

**ვალიდაცია gga-miR-130b-3p ცვილებში.** საშუალო მნიშვნელობა უპირატესობის მაჩვენებლისა 22 ტრენირებულ წიწილაში იყო  $74.3 \pm 4.0$  სარწმუნოდ აღემატებოდა „არავითარ უპირატესობის მნიშვნელობას“ 50% იან ნიშნულთან ( $t=6.0$ , 21 თხ,  $P<0.0001$ ). საშუალო მოტორული აქტივობა ტრენირებისას და ტესტირებისას იყო  $75.8 \pm 18.5$ მ და  $22.45 \pm 5.0$ მ

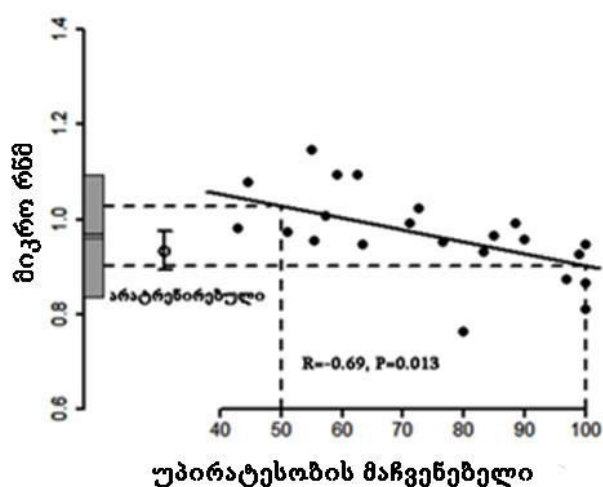
მონაცემთა ანალიზი შეჯამებულ იქნა ცხრილ 10-სა და 11 -ში (იმმ და პნ-სათვის.)

**gga-miR-221-3p როგორც მოურავი მიკრო რნმ.** მარჯვენა და მარცხენა ჰემისფეროების იმმ-ების მონაცემთა გაერთიანებით , მიკრო-რნმ 130b-3p-ს რაოდენობა სარწმუნოდ უარყოფით კორელაციაში იყო უპირატესობის მაჩვენებელთან ( $r=-0.84$ , თ.ხ. 10,  $p=0.0006$ ). მონაცემების ჰემისფეროების მიხედვით დაყოფითა სარწმუნო ურყოფითი კორელაცია აღმოჩნდა როგორც მარცხენა იმმ-ში ( $r=-0.90$ , თ.ხ. 10,  $p=0.0001$ ), ასევე მარჯვენა იმმ-ში ( $r=-0.69$ , თ.ხ. 10,  $p=0.013$ ), იხილეთ სურათი !!! თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის მაქსიმალურ მნიშვნელობასთან იყო სარწმუნოდ ნაკლები ( $p=0.007$ ) ვიდრე არატრენირებული წიწილების საშუალო ოდენობა მარცხენა იმმ-ში. მაგრამ არა მარჯვენა იმმ-ში (ცხრილი 10). თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 50% იან ნიშნულთან სარწმუნოდ არ განსხვავდება არატრენირებული წიწილების საშუალო მნიშვნელობასთან როგორც მარცხენა, ასევე მარჯვენა იმმ-ში ( სურ 17 და ცხრილი 10 )

## მარცხენა იმმ



## მარჯვენა იმმ



სურათი-18. მიკრო რნმ-130b-3p-ს სტანდარტიზირებული რაოდენობა (მუქი წერტილები) მარცხენა (ა) და მარჯვენა იმმ-ში (ბ). მიკრო რნმ-221-3p-ს რაოდენობა მოუზღო მიკრო-რნმ. ღია წერტილი არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობა  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული ცდომილება. ჰორიზონტალური წყვეტილი ხაზების კვეთა y ორდინატზე შეესაბამება უპირატესობის ტესტის 50%-იანი მაჩვენებელს (არანაირი დასწავლა) და უპირატესობის ტესტის 100%-იანი მაჩვენებელს (ძლიერი დასწავლა).  $\pm$  საშუალო სტანდარტული ცდომილება ამ მნიშვნელობებისათვის ნაჩვენებია დაჩრდილული არეებით. დეტალები ცხრილ 10-ში.

ორივე, მარცხენა და მარჯვენა იმმ-ში ცვლადთა ნაშთები რეგრესიიდან უპირატესობის მაჩვენებელთან სარწმუნოდ დაბალი იყო ვიდრე დისპერსია არატრენირებული წიწილების მნიშვნელობასთან, მაშინ როდესაც ჯამური დისპერსია ტრენირებულ წიწილებში სტატისტიკურად ჰომოგენური იყო არატრენირებულის მნიშვნელობასთან (ცხრილი 10). სარწმუნო კორელაციის უპირატესობის მაჩვენებელთან მიმართებით, ეს მონაცემები მიანიშნებენ, რომ კორელაცია არ იზრდება როგორც შედეგი ტრენირებისა მაგრამ ასახავს პრედისპოზიციას, დასწავლისადმი მიდრეკილებას, რომელიც არსებობს ტრენირებამდე.



**ცხრილი 10.** მნიშვნელოვანი რნმ 130b-3p-ს უპირატესობის მაჩვენებელთან, რეგრესიის შეჯამებული შედეგები ორივე მოურავი გენის თანაობისას. შედეგები ასევე მოცემულია არატრენირებული წიწილებისთვისაც. ბოლო 2 მწკრივში ნაჩვენებია თუ როგორ განსხვავდება სარწმუნოდ ცვლადთა ნაშთები რეგრესიის უპირატესობის მაჩვენებელთან და არატრენირებული წიწილების ცვლადები. სტატისტიკურად სარწმუნო შესაძლებლობები ხაზგასმულია. ამ და მომდევნო ცხრილებში თავისუფლების ხარისხი შესწორებულ იქნა ნიშნითა შორის ცვლადთა განსხვავებებისათვის.

| <b>იმმ, შედეგები მოურავი გენებიდან გამომდინარე</b>                                           |                                                                       |            |              |            |              |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|
|                                                                                              | ტვინის რეგიონი იმმ, (მარჯვენა და მარცხენაგაერთიანებული) მოურავი გენი: |            | მარცხენა იმმ |            | მარჯვენა იმმ |            |
|                                                                                              | მირ-221-3p                                                            | მირ-99a-5p | მირ-221-3p   | მირ-99a-5p | მირ-221-3p   | მირ-99a-5p |
| <b>არატრენირებული წიწილები</b>                                                               |                                                                       |            |              |            |              |            |
| საშუალო მნიშვნელობა                                                                          | 0.97                                                                  | 1.09       | 1.01         | 1.08       | 0.93         | 1.11       |
| სტანდარტული გადაცდომა                                                                        | 0.04                                                                  | 0.05       | 0.05         | 0.06       | 0.04         | 0.08       |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 10                                                                    | 10         | 10           | 10         | 10           | 10         |
| <b>ტრენირებული წიწილები</b>                                                                  |                                                                       |            |              |            |              |            |
| კორელაცია, მიკრო რნმ-ს ჯამი უპირატესობის მაჩვენებელთან                                       | -0.84                                                                 | -0.84      | -0.90        | -0.70      | -0.69        | -0.69      |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 10                                                                    | 10         | 10           | 10         | 10           | 10         |
| P                                                                                            | 0.0006                                                                | 0.0007     | 0.0001       | 0.0119     | 0.0129       | 0.0130     |
| y-თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 100% იან ნიშნულთან                                      | 0.086                                                                 | 1.02       | 0.82         | 1.00       | 0.90         | 1.03       |
| y-თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა                                                           | 0.05                                                                  | 0.03       | 0.04         | 0.03       | 0.07         | 0.04       |
| შედარება y-თანაკვეთისა 100% იან მაჩვენებელთან არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობასთან |                                                                       |            |              |            |              |            |
| T                                                                                            | -1.66                                                                 | -1.31      | -2.98        | -1.17      | -0.40        | -0.90      |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 18.2                                                                  | 16.6       | 20.0         | 15.6       | 16.7         | 15.5       |
| P                                                                                            | 0.11                                                                  | 0.21       | 0.01         | 0.26       | 0.69         | 0.38       |

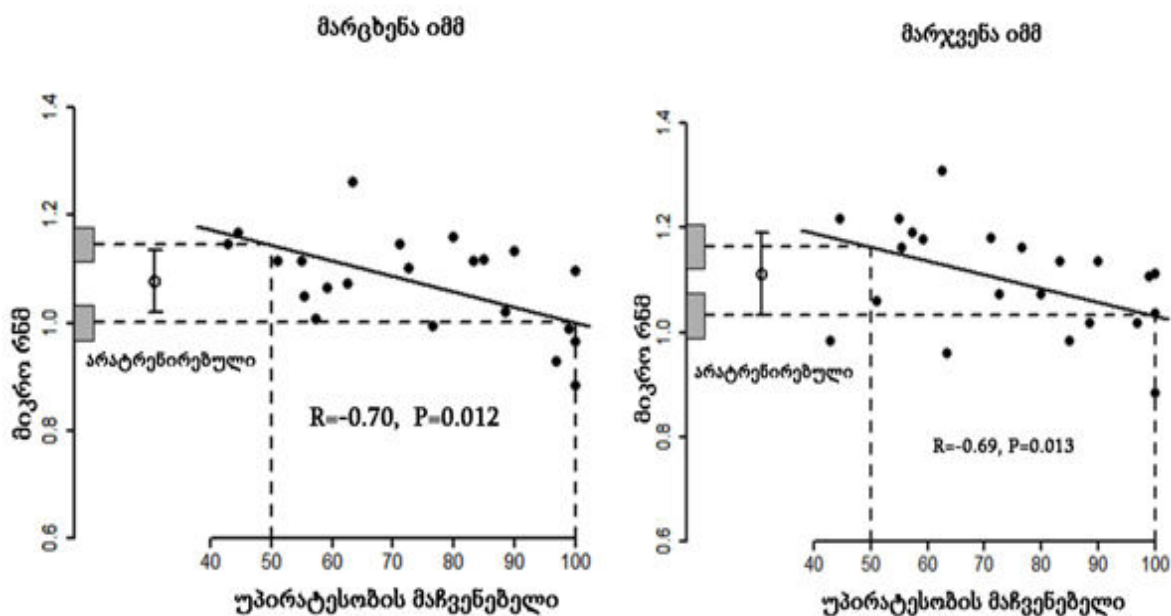
|                                                                                                      |        |        |        |        |        |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| y-თანაკვეთა უპირატესობის<br>მაჩვენებლის 50%-იან<br>ნიშნულთან                                         | 1.04   | 1.15   | 1.05   | 1.14   | 1.03   | 1.16   |
| y-თანაკვეთის სტანდარტული<br>გადაცდომა                                                                | 0.05   | 0.05   | 0.04   | 0.03   | 0.07   | 0.04   |
| შედარება y-თანაკვეთისა 50%<br>იან მაჩვენებელთან<br>არატრენირებული წიწილების<br>საშუალო რაოდენობასთან |        |        |        |        |        |        |
| T                                                                                                    | 1.04   | 0.97   | 0.70   | 1.01   | 1.18   | 0.59   |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                 | 16.2   | 19.5   | 18.3   | 19.7   | 15.2   | 19.7   |
| P                                                                                                    | 0.31   | 0.34   | 0.49   | 0.33   | 0.26   | 0.56   |
| P(ტრენირებულთა<br>დისპერსია<არატრენირებულთა<br>დისპერსია, 1-ცვლადიანი)                               | 0.0098 | 0.0002 | 0.0028 | 0.0051 | 0.0151 | 0.0002 |

კორელაცია მიკრო რნმ 130b-3p-ს რაოდენობასა და უპირატესობის მაჩვენებელთან სარწმუნო არ იყო პნ-ში, განურჩევლად იმისა გაანალიზებული იყო მარცხენა და მარჯვენა მხარეები ერთად თუ ცალ-ცალკე. (ცხრილი 11). თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 50-იან ნიშნულთან არ განსხვავდებოდა არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობისაგან.

როგორც მარცხენა ასევე მარჯვენა იმმ-ში რეგრესიული მრუდიდან ცვლადთა ნაშთები უპირატესობის მაჩვენებელთან იყო სარწმუნოდ დაბალი ვიდრე იგივე მაჩვენებელი არატრენირებული წიწილებში, მაშინ როდესაც მთლიანი გადახრები ტრენირებულ წიწილებში იყო ჰომოგენური არატრენირებული წიწილების იგივე მაჩვენებელთან. ყველა ეს მონაცემი ერთად მიუთითებს იმაზე, რომ მიკრო რნმ 130b-3p-ს უარყოფითი კორელაცია არ წარმოადგენს ტრენირების შედეგს, არამედ ასახავს პრედისპოზიციას, დასწავლის ტენდენციას, რაც არსებობს ტრენირებამდე.

**gga-miR-99a-5p როგორც ჰაუსკიპერი.** იმმ-ს მარჯვენა და მარცხენა ნახევარსფეროების მონაცემების გაერთიანებით , კორელაცია მიკრო რნმ 130b-3p-ს საშუალო მნიშვნელობასთან იმმ-ში სარწმუნოდ უარყოფითი იყო ( $r=-0.84$ . თ.ხ. 10,  $p=0.0006$ ).

ნახევარსფეროების მიხედვით განცალკავებული ანალიზი ანახებს, რომ უარყოფითი კორელაცია მარცხენა იმ-ში ასევე სარწმუნო იყო ( $r=-0,70$ . თ.ხ. 10,  $p=0.012$ ) და მარჯვენა იმ-ის მონაცემებიც თითქმის იდენტურია ( $r=-0,69$ . თ.ხ. 10,  $p=0.013$ , სურ 17. ა და ბ). თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 50%-იან ნიშნულთან არ იყო სარწმუნოდ განსხვავებული არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელთან ორივე იმ-ში.



სურ 19 .მიკრო რწმ-130ხ-3p-ს სტანდარტიზირებული რაოდენობა (მუქი წერტილები) მარცხენა (ა) და მარჯვენა იმ-ში(ბ). მიკრო რწმ-99a როგორც მოუზრავი მიკრო-რწმ. ღია წერტილი არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობა  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული ცდომილება. ჰორიზონტალური წყვეტილი ხაზების კვეთა y ორდინატზე შეესაბამება უპირატესობის ტესტის 50%-იანი მაჩვენებელს (არანაირი დასწავლა) და უპირატესობის ტესტის 100%-იანი მაჩვენებელს (ძლიერი დასწავლა).  $\pm$  საშუალოს სტანდარტული ცდომილება ამ მნიშვნელობებისათვის ნაჩვენებია დაჩრდილული არეებით.

ისევე როგორც ალტერნატიული მოუზრავი გენისათვის (იხილეთ ზემოთ, ცვლადთა ნაშთები ა რეგრესიისა უპირატესობის მნიშვნელობასთან იყო სარწმუნოდ დაბალი ვიდრე არატრენირებული წიწილების ცვლადები, როგორც ნახევარსფეროების ერთად ანალიზისათვის ასევე ნახევარსფეროების განცალკავებულად ანალიზისათვის.ამავე დროს ჯამური ცვლადები ტრენირებულ წიწილებში იყო ჰომოგენური არატრენირებული წიწილებისცვლადებთან ორივე მოუზრავი გენის გამოყენების

შემთხვევაში. ყოველივე ეს მიუთითებს იმაზე, რომ კორელაცია საკვლევი მიკრო რნმ-ების ექსპრესიისა უპირატესობის მაჩვენებელთან განპირობებულია დასწავლის უნარით/პრედისპოზიციით და არა თვითონ დასწავლის პროცესით.

**ცხრილი 11.** მიკრო რნმ 130b-3p-ს ცვლილებების სტატისტიკური ანალიზი როგორც ცალ-ცალკე მარჯვენა და მარცხენა პნ-დანმიღებული მონაცემების მიხედვით ასევე შეჯამებულად. მოურავი გენები მირ-221-3p და მირ-99a-5p.

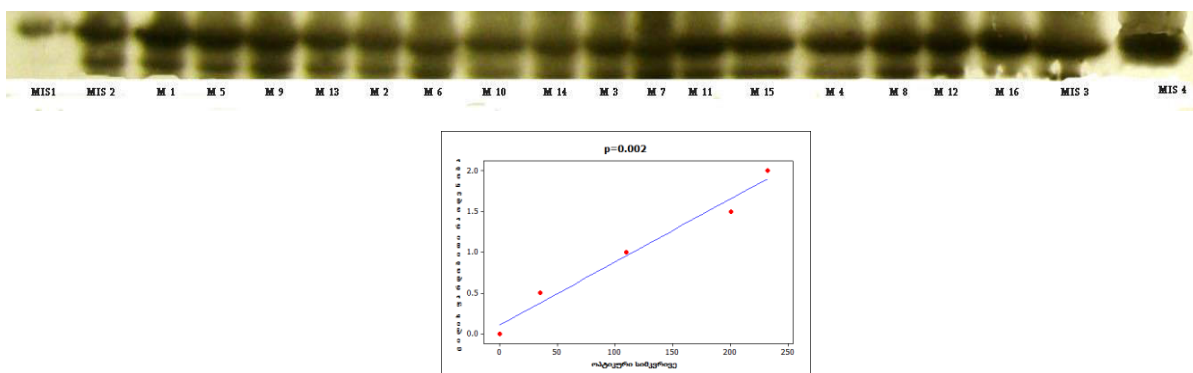
| <b>პნ, შედეგები მოურავი გენებიდან მიხედვით</b>                                               |                                                                  |            |             |            |             |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
|                                                                                              | ტვინის რეგიონი პნ, მარჯვენა და მარცხენა შეჯამებული მოურავი გენი: |            | მარცხენა პნ |            | მარჯვენა პნ |            |
|                                                                                              | მირ-221-3p                                                       | მირ-99a-5p | მირ-221-3p  | მირ-99a-5p | მირ-221-3p  | მირ-99a-5p |
| <b>არატრენირებული წიწილები</b>                                                               |                                                                  |            |             |            |             |            |
| საშუალო მნიშვნელობა                                                                          | 1.07                                                             | 0.78       | 1.08        | 0.84       | 0.99        | 0.70       |
| სტანდარტული გადაცდომა                                                                        | 0.07                                                             | 0.02       | 0.08        | 0.03       | 0.08        | 0.02       |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 8                                                                | 8          | 9           | 8          | 9           | 10         |
| <b>ტრენირებული წიწილები</b>                                                                  |                                                                  |            |             |            |             |            |
| კორელაცია, მიკრო რნმ-ს ჯამი უპირატესობის მაჩვენებელთან                                       | 0.02                                                             | -0.12      | -0.34       | 0.07       | 0.026       | -0.38      |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 9                                                                | 9          | 10          | 10         | 9           | 9          |
| P                                                                                            | 0.95                                                             | 0.72       | 0.28        | 0.83       | 0.44        | 0.25       |
| γ-თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 100% იან ნიშნულთან                                      | 1.06                                                             | 0.81       | 1.02        | 0.85       | 1.11        | 0.75       |
| γ-თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა                                                           | 0.08                                                             | 0.06       | 0.09        | 0.07       | 0.11        | 0.07       |
| შედარება γ-თანაკვეთისა 100% იან მაჩვენებელთან არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობასთან |                                                                  |            |             |            |             |            |
| T                                                                                            | -0.09                                                            | 0.42       | -0.51       | 0.11       | 0.87        | 0.70       |

|                                                                                                      |             |              |              |             |             |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                 | 16.7        | 10.3         | 18.8         | 13.2        | 16.8        | 11          |
| P                                                                                                    | 0.93        | 0.69         | 0.62         | 0.91        | 0.40        | 0.50        |
| γ-თანაკვეთა უპირატესობის<br>მაჩვენებლის 50%-იან<br>ნიშნულთან                                         | 1.05        | 0.83         | 1.12         | 0.83        | 0.98        | 0.85        |
| γ-თანაკვეთის სტანდარტული<br>გადაცდომა                                                                | 0.08        | 0.06         | 0.09         | 0.07        | 0.10        | 0.06        |
| შედარება γ-თანაკვეთისა 50%<br>იან მაჩვენებელთან<br>არატრენირებული წიწილების<br>საშუალო რაოდენობასთან |             |              |              |             |             |             |
| T                                                                                                    | -0.15       | 0.94         | 0.31         | -0.13       | -0.08       | 2.31        |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                 | 15.2        | 10.4         | 17.0         | 12.9        | 15.3        | 11.0        |
| P                                                                                                    | 0.88        | 0.37         | 0.76         | 0.89        | 0.94        | 0.04        |
| ნაშთობრივი რეგრესიის<br>დისპერსია<br>/დისპერსია(არატრენირებული)                                      | 0,47        | 6,39         | 0.31         | 2.64        | 1.00        | 0.06        |
| P                                                                                                    | <b>0.28</b> | <b>0.016</b> | <b>0.084</b> | <b>0.18</b> | <b>1.00</b> | <b>0.10</b> |

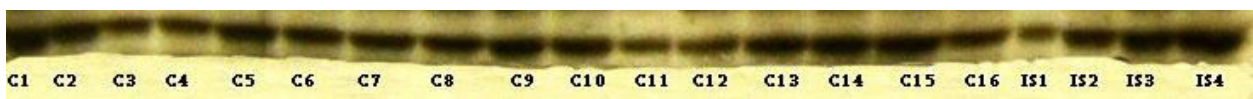
არავითარი კორელაცია ან განსხვავება თანაკვეთებს და საშუალო მნიშვნელობებს შორის არატრენირებული წიწილებისათვის არ ყოფილა სარწმუნო პნ-რეგიონებისათვის, არც გაერთიანებული და არც ნახევარსფეროებისათვის მიხედვით ცალ-ცალკე ანალიზებისას. (ცხრილი11).

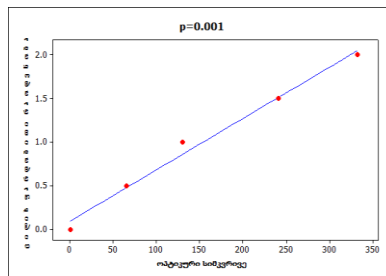
*ცხრილი-1, ცხრილი-3 და იმპრინტინგი*

აღნიშნულ ცილების რაოდენობა გაიზომა იმმ-ების და პნ-ების ორ სუბუჯრედულ ფრაქციაში. კერძოდ P2 მემბრანულ-მიტოქონდრიულში (მემბრანული ცპემც-1 დამემბრანული ცპემც -3) და ციტოპლაზმურში (ციტოპლაზმური ცპემც-1 და ცპემც-3). ანტისხეულები ცპემც-1 ის წინააღმდეგ მოქმედებდნენ ცილოვან ფრაქციებზე მოლეკულური მასით 62კდა, მაშინ როდესაც ანტისხეულები ცპემც-3 ის წინააღმდეგ მოქმედებდნენ 75 კდა-იან ცილოვან ხაზთან (სურათი 19, 20).



**სურ.20** მემბრანული ცპემც-1ის საილუსტრაციო აუტორადიოგრამა. სტანდარტების (IS1-IS4) საკალიბრო მრუდი აგებულია უმცირეს კვადრატთა რეგრესიით. ცილოვანი ნიმუშები : M1-კარგად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 2 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 3-კარგად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 4 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 5 საშუალოდ დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 6 საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 7 საშუალოდ დამსწავლელი მარცხენა პნ, 8 -საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 9-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 10-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 11-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 12-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 13-არატრენირებული მარცხენა იმმ, 14-არატრენირებული მარჯვენა იმმ. 15-არატრენირებული მარცხენა პნ, 16-არატრენირებული მარჯვენა პნ.





**სურ.21** ციტოპლაზმური ცპმც-1-ის საილუსტრაციო აუტორადიოგრამა. სტანდარტების (IS1-IS4) საკალიბრო მრუდი აგებულია უმცირეს კვადრატთა რეგრესიით. ცილოვანი ნიმუშები 1-კარგად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 2 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 3-კარგად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 4 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 5 საშუალოდ დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 6 საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 7 საშუალოდ დამსწავლელი მარცხენა პნ, 8 -საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 9-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 10-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 11-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 12-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 13-არატრენირებული მარცხენა იმმ, 14-არატრენირებული მარჯვენა იმმ. 15-არატრენირებული მარცხენა პნ, 16-არატრენირებული მარჯვენა პნ.

21 ტრენირებული წიწილის უპირატესობის მაჩვენებლის საშუალო მნიშვნელობა იყო  $77.7 \pm 3.5\%$  და იყო სარწმუნოდ უფრო მაღალი ვიდრე „არავითარი უპირატესობის 50%-ის მაჩვენებელი ( $p < 0.0001$ ). საშუალო განარბენი ტრენირებისას და ტესტირებისას იყო  $64.6 \pm 12\%$  და  $17.5 \pm 3.7\%$ . თითოეული ამ განარბენიდან არცერთი არ იყო სარწმუნო კორელაციაში უპირატესობის მაჩვენებელთან ან ზემოთაღნიშნული ცილოვანი მოლეკულების დონეებთან და მათი ჩართვარეგრესიის მოდელში სარწმუნოდ არ აუმჯობესებდა მრუდს, ამიტომ ისინი ამოღებული იქნა შემდგომი ანალიზიდან.

### **მემბრანული და ციტოპლაზმური ცპმც-1.**

ორივე სუბუჯრედული ცილოვანი ფორმებისათვის არც კორელაციის კოეფიციენტი და არც ერთი მაჩვენებელი რეგრესიულ მოდელში სარწმუნო არ იყო, როგორც იმმ და პნ ნახევარსფეროების მონაცემების გაერთიანებით, ასევე ნახევარსფეროების მიხედვით მათი განცალკავებულად ანალიზით (ცხრილი 12, 13 ).

ცხრილი 12. მემბრანული და ციტოპლაზმური ცპემც-1-ის მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი როგორც ცალ-ცალკე მარჯვენა და მარცხენა იმმ-დანმიღებული მონაცემების მიხედვით ასევე მათი გაერთიანებით .

| <b>იმმ, ცპემც 1-ის სტანდარტიზირებული ფარდობითი რაოდენობა.</b>                                            |                                                                                                                             |           |              |           |              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
|                                                                                                          | ტვინის რეგიონი იმმ<br>(მოყვანილია<br>ნახევარსფეროების<br>გაერთიანებული მონაცემები),<br>მემბრანული და<br>ციტოპლაზმური ცპემც1 |           | მარცხენა იმმ |           | მარჯვენა იმმ |           |
|                                                                                                          | მ. ცპემც1                                                                                                                   | ც. ცპემც1 | მ. ცპემც1    | ც. ცპემც1 | მ. ცპემც1    | ც. ცპემც1 |
| <b>არატრენირებული<br/>წიწილები</b>                                                                       |                                                                                                                             |           |              |           |              |           |
| საშუალო მნიშვნელობა                                                                                      | 1.01                                                                                                                        | 1.12      | 1.08         | 1.17      | 0.93         | 1.07      |
| სტანდარტული გადაცდომა                                                                                    | 0.07                                                                                                                        | 0.10      | 0.10         | 0.16      | 0.08         | 0.10      |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                     | 7                                                                                                                           | 7         | 7            | 7         | 7            | 7         |
| <b>ტრენირებული წიწილები</b>                                                                              |                                                                                                                             |           |              |           |              |           |
| კორელაციის კოეფიციენტი,<br>ცილის რაოდენობა<br>უპირატესობის<br>მაჩვენებელთან                              | 0.20                                                                                                                        | 0.10      | 0.42         | 0.41      | -0.03        | -0.24     |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                     | 12                                                                                                                          | 12        | 12           | 12        | 12           | 12        |
| P                                                                                                        | 0.49                                                                                                                        | 0.74      | 0.14         | 0.14      | 0.93         | 0.42      |
| γ-თანაკვეთა უპირატესობის<br>მაჩვენებლის 100% იან<br>ნიშნულთან                                            | 1.18                                                                                                                        | 1.20      | 1.27         | 1.41      | 1.09         | 1.01      |
| γ-თანაკვეთის<br>სტანდარტული გადაცდომა                                                                    | 0.08                                                                                                                        | 0.12      | 0.08         | 0.15      | 0.10         | 0.15      |
| შედარება γ-თანაკვეთისა<br>100% იან მაჩვენებელთან<br>არატრენირებული<br>წიწილების საშუალო<br>რაოდენობასთან |                                                                                                                             |           |              |           |              |           |
| T                                                                                                        | 1.56                                                                                                                        | 0.50      | 1.45         | 1.08      | 1.22         | -0.33     |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                     | 18.43                                                                                                                       | 18.89     | 15.08        | 17.54     | 18.96        | 18.32     |
| P                                                                                                        | 0.14                                                                                                                        | 0.62      | 0.17         | 0.29      | 0.24         | 0.74      |
| γ-თანაკვეთა უპირატესობის<br>მაჩვენებლის 50%-იან<br>ნიშნულთან                                             | 1.07                                                                                                                        | 1.13      | 1.04         | 1.04      | 1.10         | 1.12      |



|                                                                                                         |       |       |       |       |       |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| γ-თანაკვეთის<br>სტანდარტული გადაცდომა                                                                   | 0.09  | 0.14  | 0.09  | 0.17  | 0.12  | 0.18  |
| შედარება γ-თანაკვეთისა<br>50% იან მაჩვენებელთან<br>არატრენირებული<br>წიწილების საშუალო<br>რაოდენობასთან |       |       |       |       |       |       |
| T                                                                                                       | 0.58  | 0.06  | -0.27 | -0.56 | 1.23  | 0.88  |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                    | 18.35 | 18.04 | 18.98 | 18.76 | 17.81 | 16.47 |
| P                                                                                                       | 0.57  | 0.95  | 0.79  | 0.59  | 0.24  | 0.39  |
| რეგრესიული ცვლადთა<br>ნაშთები<br>/ცვლადები(არატრენირებულ<br>ი)                                          | 0.89  | 0.94  | 0.46  | 0.49  | 1.26  | 2.23  |
| P                                                                                                       | 0.82  | 0.89  | 0.22  | 0.26  | 0.79  | 0.29  |

ცხრილი 13. მემბრანული და ციტოპლაზმური ცპემც-1-ის მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი როგორც ცალ-ცალკე მარჯვენა და მარცხენა პნ-დანმიღებული მონაცემების მიხედვით ასევე მათი გაერთიანებით.

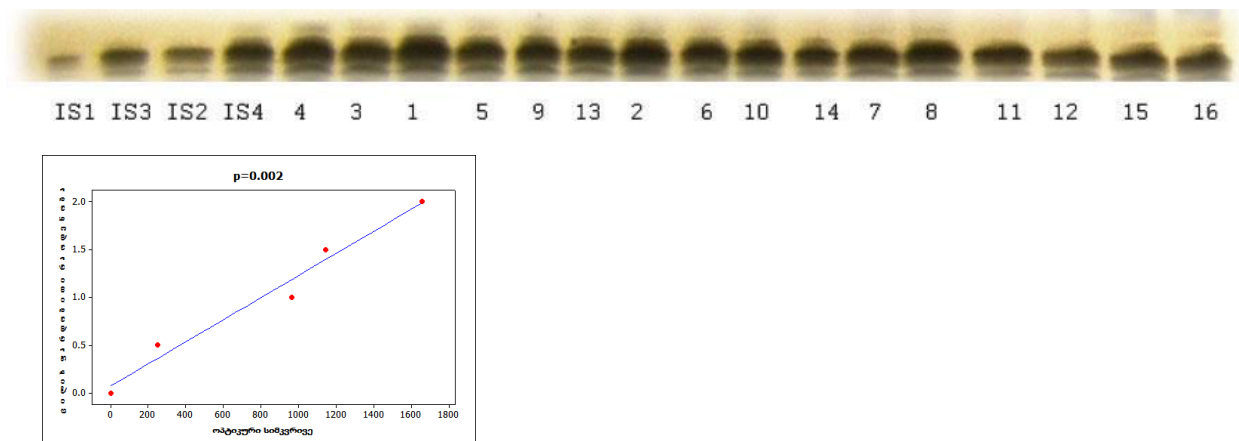
| <b>პნ, ცპემც 1-ის სტანდარტიზირებული ფარდობითი რაოდენობა.</b> |                                                                                                                            |           |             |           |              |              |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|--------------|--------------|
| არატრენირებული<br>წიწილები                                   | ტვინის რეგიონი პნ<br>(მოყვანილია<br>ნახევარსფეროების<br>გაერთიანებული მონაცემები),<br>მემბრანული და<br>ციტოპლაზმური ცპემც1 |           | მარცხენა პნ |           | მარჯვენა პნ  |              |
|                                                              | მ. ცპემც1                                                                                                                  | ც. ცპემც1 | მ. ცპემც1   | ც. ცპემც1 | მ.<br>ცპემც1 | ც.<br>ცპემც1 |
| საშუალო მნიშვნელობა                                          | 1.10                                                                                                                       | 1.19      | 1.10        | 1.17      | 1.09         | 1.09         |
| სტანდარტული გადაცდომა                                        | 1.10                                                                                                                       | 1.19      | 1.10        | 1.17      | 1.09         | 1.09         |

|                                                                                              |       |       |       |       |       |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 7     | 6     | 7     | 7     | 7     | 6     |
| <b>ტრენირებული წიწილები</b>                                                                  |       |       |       |       |       |       |
| კორელაციის კოეფიციენტი, ცილის რაოდენობა უპირატესობის მაჩვენებელთან                           | 0.15  | 0.18  | 0.39  | 0.20  | -0.17 | 0.07  |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 11    | 12    | 12    | 12    | 11    | 12    |
| P                                                                                            | 0.61  | 0.53  | 0.16  | 0.50  | 0.57  | 0.81  |
| γ-თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 100% იან ნიშნულთან                                      | 1.03  | 1.30  | 1.10  | 1.46  | 0.95  | 1.14  |
| γ-თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა                                                           | 0.07  | 0.18  | 0.09  | 0.27  | 0.09  | 0.16  |
| შედარება γ-თანაკვეთისა 100% იან მაჩვენებელთან არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობასთან |       |       |       |       |       |       |
| T                                                                                            | -0.62 | 0.51  | -0.05 | 0.97  | -1.01 | 0.22  |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 15.87 | 17.30 | 18.93 | 17.85 | 15.36 | 13.62 |
| P                                                                                            | 0.54  | 0.62  | 0.96  | 0.35  | 0.33  | 0.83  |
| γ-თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 50%-იან ნიშნულთან                                       | 0.97  | 1.10  | 0.86  | 1.12  | 1.05  | 1.07  |
| γ-თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა                                                           | 0.08  | 0.20  | 0.10  | 0.31  | 0.11  | 0.18  |
| შედარება γ-თანაკვეთისა 50% იან მაჩვენებელთან არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობასთან  |       |       |       |       |       |       |
| T                                                                                            | -1.11 | -0.35 | -1.88 | -0.14 | -0.27 | -0.07 |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 17.64 | 17.59 | 17.93 | 16.06 | 17.71 | 17.99 |
| P                                                                                            | 0.28  | 0.73  | 0.08  | 0.89  | 0.79  | 0.95  |
| რეგრესიული ცვლადთა ნაშთები /ცვლადები(არატრენირებულ ი)                                        | 0.47  | 1.30  | 1.10  | 2.61  | 0.57  | 0.65  |
| P                                                                                            | 0.24  | 0.78  | 0.94  | 0.20  | 0.40  | 0.50  |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|

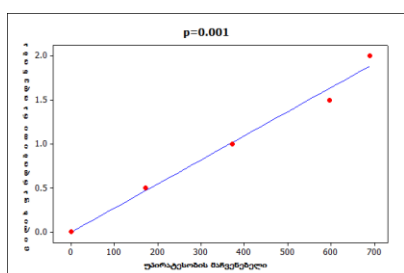
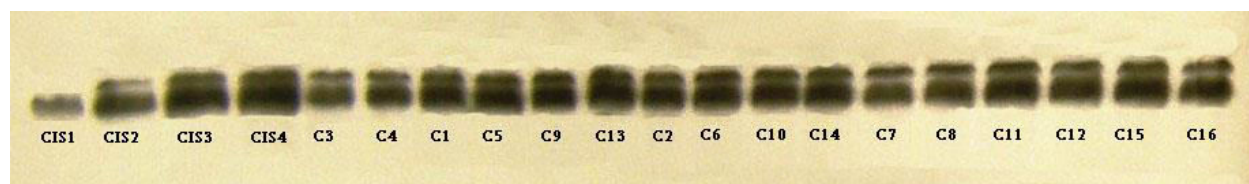
### მემბრანული და ციტოპლაზმური ცპემც-3.

როდესაც მონაცემები მარცხენა და მარჯვენა იმ-დან გავაერთიანეთ, მემბრანული ცპემც-3-ის რაოდენობა სარწმუნო კორელაციაში იყო უპირატესობის მაჩვენებელთან ( $r=0.72$ , 12 თ.ხ.  $p=0.0034$ ). შემდგომში გავანალიზეთ თითოეული ჰემისფერო ცალ-ცალკე, სარწმუნო დადებითი კორელაცია მემბრანული ცპემც-3-სა და უპირატესობის მაჩვენებელს შორის ნანახი იქნა მხოლოდ მარცხენა იმ-ში ( $r=0.86$ , 12 თ.ხ.  $p<0.0001$ ) და არა მარჯვენა იმ-ში (ცხრილი 14, სურ 18)

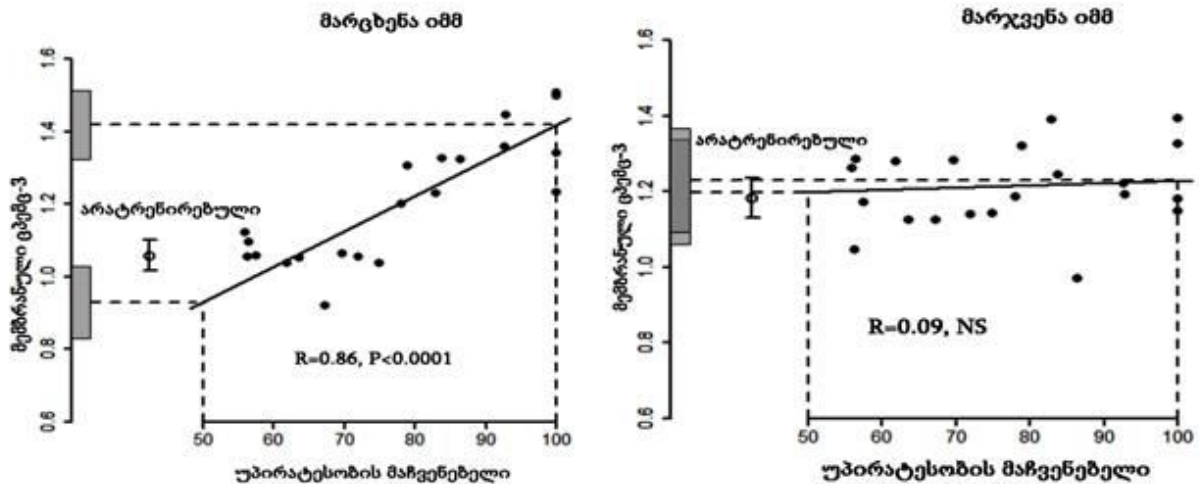


**სურ.22** მემბრანული ცპემც-3-ის საილუსტრაციო აუტორადიოგრამა, სტანდარტების საკალიბრო მრუდი აგებულია უმცირეს კვადრატთა რეგრესიით. მუქი ბენდები: 1-კარგად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 2 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 3-კარგად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 4 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 5 საშუალოდ დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 6 საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 7 საშუალოდ დამსწავლელი მარცხენა პნ, 8 -საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 9-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 10-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 11-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა

პნ, 12-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 13-არატრენირებული მარცხენა იმმ, 14-არატრენირებული მარჯვენა იმმ. 15-არატრენირებული მარცხენა პნ, 16-არატრენირებული მარჯვენა პნ.



**სურ 23.** ციტოპლაზმური ცპემც-3 ის აუტორადიოგრამა, სტანდარტების (IS1-IS4)საკალიბრო მრუდი აგებულია უმცირეს კვადრატთა რეგრესიით. ცილოვანი ნიმუშები: 1-კარგად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 2 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 3-კარგად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 4 კარგად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 5 საშუალოდ დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 6 საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 7 საშუალოდ დამსწავლელი მარცხენა პნ, 8 -საშუალოდ დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 9-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა იმმ, 10-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა იმმ, 11-ცუდად დამსწავლელი მარცხენა პნ, 12-ცუდად დამსწავლელი მარჯვენა პნ. 13-არატრენირებული მარცხენა იმმ, 14-არატრენირებული მარჯვენა იმმ. 15-არატრენირებული მარცხენა პნ, 16-არატრენირებული მარჯვენა პნ.



**სურ 24.** მემბრანული ცემც-3-ის სტანდარტიზირებული ფარდობითი რაოდენობის დამოკიდებულება უპირატესობის მაჩვენებელთან მიმართებით. მარცხენა სურათი წარმოადგენს მარცხენა იმმ-ს მონაცემებს: კორელაცია სარწმუნოა, თანაკვეთა ორდინატოა ღერძთან უპირატესობის მაჩვენებლის 50% იან ნიშნულთან სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა არატრენირებული წიწილების საშუალო მნიშვნელობასთან, მაშინ როდესაც თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 100 % იან მნიშვნელობასთან სარწმუნოდ აღმატებოდა არატრენირებული წიწილების საშუალო მნიშვნელობას. მარჯვენა სურათი წარმოადგენს მარჯვენა იმმ-ს, არავითარი სარწმუნო კორელაცია არ იქნა აღნიშნული და არც ორდინატოა ღერძის თანაკვეთები არ განსხვავდებოდა სარწმუნოდ არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებლისგან.

ასევე აღინიშნებოდა სარწმუნო ურთიერთქმედება უპირატესობის ტესტის მაჩვენებელსა და ჰემისფეროს ფაქტორს შორის შორის ( $F_{1,19} = 9.65$ ,  $P = 0.006$ ). ამგვარად მთავარი წარმართველი სარწმუნო კორელაციისა იმმ-ში აღმოჩნდა მარცხენა და არა მარჯვენა იმმ.

მარცხენა იმმ-ში თანაკვეთის მნიშვნელობა უპირატესობის მაჩვენებლის მაქსიმალურ მნიშვნელობასთან იყო უფრო მეტად სარწმუნო, ვიდრე არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელი ( $p=0.0034$ ), მაგრამ არა მარჯვენა იმმ-ში (ცხრილი 14). თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 50-იან ნიშნულთან სარწმუნოდ არ

განსხვავდებოდა არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებლისაგან როგორც მარცხენა, ასევე მარჯვენა იმ-ში ( ცხრილი14).

ცხრილი 14. (იმ-ში მემბრნული ცპემც-3-ის რეგრესიის შედეგების შეჯამება უპირატესობის მაჩვენებელთან მიმართებაში.

| <b>იმ, ცპემც-3-ის სტანდარტიზირებული ფარდობითი რაოდენობა.</b>                                           |                                                                                   |            |             |            |             |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
|                                                                                                        | ტვინის რეგიონი იმ, მემბრნული და ციტოპლაზმური ცპემც 3-ის გაერთიანებული მონაცემები. |            | მარცხენა იმ |            | მარჯვენა იმ |            |
|                                                                                                        | მ. ცპემც 3                                                                        | ც. ცპემც 3 | მ. ცპემც 3  | ც. ცპემც 3 | მ. ცპემც 3  | ც. ცპემც 3 |
| <b>არატრენირებული წიწილები</b>                                                                         |                                                                                   |            |             |            |             |            |
| საშუალო მნიშვნელობა                                                                                    | 1.12                                                                              | 1.20       | 1.06        | 1.16       | 1.18        | 1.23       |
| სტანდარტული გადაცდომა                                                                                  | 0.04                                                                              | 0.03       | 0.04        | 0.06       | 0.05        | 0.05       |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                   | 7                                                                                 | 7          | 7           | 7          | 7           | 7          |
| <b>ტრენირებული წიწილები</b>                                                                            |                                                                                   |            |             |            |             |            |
| კორელაციის კოეფიციენტი, ცილის რაოდენობა უპირატესობის მაჩვენებელთან                                     | 0.72                                                                              | 0.30       | 0.86        | -0.01      | 0.09        | 0.53       |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                   | 12                                                                                | 12         | 12          | 12         | 12          | 12         |
| P                                                                                                      | 0.0034                                                                            | 0.30       | <0.0001     | 0.96       | 0.75        | 0.049      |
| γ-თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 100% იან ნიშნულთან                                                | 1.32                                                                              | 1.29       | 1.42        | 1.18       | 1.23        | 1.38       |
| γ-თანაკვეთის მნიშვნელობის სტანდარტული ცდომილება                                                        | 0.11                                                                              | 0.08       | 0.10        | 0.12       | 0.14        | 0.09       |
| 100% იან მაჩვენებელთან თანაკვეთის მნიშვნელობის შედარება არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობასთან |                                                                                   |            |             |            |             |            |
| T                                                                                                      | 1.69                                                                              | 1.05       | 3.43        | 0.13       | 0.32        | 1.48       |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                   | 15.5                                                                              | 14.5       | 16.2        | 17.3       | 15.2        | 16.7       |
| P                                                                                                      | 0.11                                                                              | 0.31       | 0.0034      | 0.90       | 0.75        | 0.16       |

|                                                                                                       |       |       |       |      |      |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|------|------|-------|
| უპირატესობის მაჩვენებლის 50%-იან ნიშნულთან თანაკვეთის მნიშვნელობა                                     | 1.07  | 1.13  | 0.93  | 1.19 | 1.20 | 1.09  |
| γ-თანაკვეთის მნიშვნელობის სტანდარტული გცდომილება                                                      | 0.11  | 0.10  | 0.10  | 0.14 | 0.14 | 0.10  |
| 50% იან მაჩვენებელთან თანაკვეთის მნიშვნელობის შედარება არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებელთან |       |       |       |      |      |       |
| T                                                                                                     | -0.45 | -0.67 | -1.19 | 0.19 | 0.11 | -1.26 |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                                  | 15,0  | 13.8  | 15.5  | 15.6 | 14.8 | 15.5  |
| P                                                                                                     | 0.66  | 0.51  | 0.25  | 0.85 | 0.91 | 0.23  |
| რეგრესიული ცვლადთა ნაშთები /ცვლადები(არატრენირებული)                                                  | 0.52  | 6.89  | 0.78  | 3.07 | 0.66 | 1.91  |
| P                                                                                                     | 0.31  | 0.017 | 0.67  | 0.14 | 0.50 | 0.40  |

პნ-ში კორელაცია მემბრანული ცპემც-3-ის რაოდენობასა და უპირატესობის მაჩვენებელს შორის არ იყო სარწმუნო როგორც მარჯვენა ასევე მარცხენა იმმ-ში გაერთიანებული თუ ჰემისფეროების მიხედვით დაყოფილი ანალიზის შემთხვევაში ( ცხრილი 15). თანაკვეთის მნიშვნელობები უპირატესობის მაჩვენებლის მაქსიმალურ მნიშვნელობასთან და 50%-იან ნიშნულთან პნ-ს რეგიონებში არ განსხვავდებოდა სარწმუნოდ არატრენირებული წიწილების საშუალო მნიშვნელობისაგან. ეს შედეგი მიანიშნებს, რომ მემბრანული ცპემც-3-ის დონე მერყეობს დასწავლის სიძლიერესთან მიმართებაში მხოლოდ მარცხენა იმმ-ში.

მარცხენა იმმ-ში რეგრესიიდან უპირატესობის მაჩვენებელთან ცვლადთა ნაშთები სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა არატრენირებული წიწილების დისპერსიისგან. მარცხენა იმმ-ში მემბრანული ცპემც-3-ის სარწმუნო კორელაციისგათვალისწინებით უპირატესობის ტესტის მაჩვენებელთან ეს შედეგები მიანიშნებს, რომ ცილის რაოდენობის გაზრდა გამოწვეულია დასწავლით და არა პრედისპოზიციით.

გამომდინარე იქიდან, რომ უპირატესობის მაჩვენებელი უარყოფით კორელაციაშია მიკრო რნმ 130b-3p-ს ექსპრესიასთან და დადებით კორელაციაშია სამიზნე მემბრანული ცპემც 3 ცილის რაოდენობასთან მარცხენა იმმ-ში, საინტერესოდ მივიჩნიეთ გაგვეჩვენა იყო თუ არა ეს ორი ბიოქიმიური საზომი ერთეული უარყოფით კორელაციაში თითოეულ საკვლევ რეგიონთან, მას შემდეგ რაც ეს საზომი ერთეულები გამოვიყენეთ წიწილათა რიგ ჯგუფებში. თითოეული ჯგუფი წიწილებისა დახარისხებული იყო უპირატესობის მაჩვენებლის მიხედვით, მიუხედავად ამისა სპერმანის ხარისხის კორელაციის კოეფიციენტი მიკრო რნმ 130b-3p-სა და მემბრანული ცპემც 3 ცილას შორის იყო სარწმუნო და უარყოფითი (სპერმან  $r=-0.76$ ,  $n=21$ ,  $P<0.001$ ) მიუხედავად გენთან gga-miR-221-3p. ამავე მოუხერხებელ გენთან ერთადვე მსგავსი ტიპის კორელაცია ნანახი იქნება მარჯვენა იმმ-ში. კორელაციები სხვადასხვა სახის ექსპერიმენტებს შორის პოტენციურად არასაიმედოა, რადგან ამ დროს აღინიშნება მაღალი ვარიაციურობა ექსპერიმენტებს შორის, რამაც შესაძლოა შეგვიყვანოს ჩიხში. მაშასადამე, მსგავსი ტიპის ანალიზი გამოყენებულ იქნა მხოლოდ დასამტკიცებლად ნავარაუდევო ასოციაციისა მიკრო რნმ-სა და სამიზნე ცილას შორის, რაც მიანიშნებს სარწმუნოებას კორელაციებისა უპირატესობის მაჩვენებელთან.

პნ-ში კორელაცია მემბრანული ცპემც3 ცილასა და უპირატესობის მაჩვენებელს შორის არ იყო სარწმუნო, განურჩევლად კომბინირებული თუ ცალ-ცალკე ანალიზებისა. თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის მაქსიმალურ და 50% იან მნიშვნელობებთან სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა არატრენირებული წიწილების ცილათა საშუალო რაოდენობისგან. ამგავრად შედეგები მიანიშნებენ, რომ მემბრანული ცპემც3-ის დონე მერყეობს დასწავლის სიძლიერესთან ერთად მხოლოდ მარცხენა იმმ-ში.

ციტოპლაზმური ცპემც 3. მარცხენა და მარჯვენა იმმ-ის მონაცემების გაერთიანებულად ანალიზის შემთხვევაში, ცილის რაოდენობა სარწმუნო კორელაციაში არ იყო უპირატესობის მაჩვენებელთან ( $p=0.30$ ). მონაცემთა ცალ-ცალკე ანალიზისათვის კორელაცია ციტოპლაზმური ცპემც-3სა და უპირატესობის ტესტის მაჩვენებელ შორის მარცხენა იმმში არ იყო სარწმუნო ( $p=0.96$ ). მარჯვენა იმმ-ში კი აღინიშნა მარგინალური სარწმუნოება ( $r=0.53$ , 12 თ.ხ.  $p=0.049$ ). არცერთ ნახევარსფეროში თანაკვეთა



უპირატესობის მაჩვენებლის მაქსიმალურ და 50 -იან ნიშნულთან სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობასთან . არავითარი კორელაციის კოეფიციენტი, რეგრესიის მოდელთან მიმართებით, არ ყოფილა სარწმუნო როგორც მთლიან პნ-ებში, ასევე ცალ-ცალკე (ცხრილი 15).

ტვინის არცერთ რეგიონში ცვლადთა ნაშთები რეგრესიიდან უპირატესობის მაჩვენებელთან სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა არატრენირებული წიწილების დისპერსიასთან (ცხრილი 14,15).

ვარიABELურობა ტრენირებულ წიწილებში. - თუ მეხსიერების გაზომვაზე მოქმედებს დასწავლა, მისი ვარიABELურობა ნავარაუდევია რომ გაიზრდება (i) დასწავლის სიძლიერესთან ერთად და (ii) ტრენირების ხანგრძლივობასთან ერთად. იმისათვის რომ შევამოწმოთ ვარაუდი (i), ჩვენ ვაწარმოეთ კორელაცია უპირატესობის მაჩვენებელსა და ნაშთის კვადრატს შორის რეგრესიიდან, როგორც ნაშთობრივი დისპერსიის ინდექსი. არავითარი სარწმუნო კორელაცია არ იქნა ნანახი როგორც მიკრო რნმ-სათვის, ასევე ცპმცპ-ისათვის ტვინის ოთხივე საკვლევ რეგიონში. (ii) პუნქტის შესამოწმებლად ჩვენ შევადარეთ დისპერსია არატრენირებული წიწილებისა ნაშთობრივ დისპერსიას შესაბამისი რეგრესიიდან. როდესაც ჰემისფეროები გავანალიზეთ ცალ-ცალკე (cf. Tables 2 - 4 and Supplementary Tables S2 - S4).ერთადერთი სარწმუნო ცვლილება ნაშთობრივი რეგრესიის დისპერსიისა იყო რედუქცია, მიკრო რნმ 130b-3p-ს შემთხვევაში. არავითარი სარწმუნო ზრდა ნაშთობრივი რეგრესიის დისპერსიისა არ იქნა ნანახი როგორც მარცხენა ასევე მარჯვენა ჰემისფეროს შემთხვევაში. როდესაც ორივე ჰემისფეროს მონაცემები შეჯამდა, , რეგრესიის ნაშთობრივი დისპერსია სარწმუნოდ აღემატებოდა დისპერსიას არატრენირებული წიწილებისა ციტოპლაზმური ცპმცპ ისა იმში (Table 4). და მიკრო რნმ-130b-3p-ს პნ რეგიონში (Supplementary Table S2). თუმცა არცერთ ზემოთაღნიშნულ ორ შემთხვევაში არ აღინიშნებოდა სარწმუნო კორელაცია უპირატესობის მაჩვენებელთან და, მაშასადამე, არ გვაქვს მიზეზი ვივარაუდოთ, რომ რომელიმე მათგანი ასოცირებულია დასწავლის პროცესთან.

ცხრილი 15 მემბრანული და ციტოპლაზმური ცპემც-3-ის მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი როგორც ცალ-ცალკე მარჯვენა და მარცხენა პნ-დანმიღებული მონაცემების მიხედვით ასევე მათი შეჯამებით

| <b>ცპემც-3-ის სტანდარტიზირებული ფარდობითი რაოდენობა პნ-ში.</b>                               |                                     |           |             |           |             |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| ტვინის რეგიონი                                                                               | პნ, მარჯვენა და მარცხენა შეჯამებული |           | მარცხენა პნ |           | მარჯვენა პნ |           |
| ცილა                                                                                         |                                     |           |             |           |             |           |
| არატრენირებული წიწილები                                                                      | მ ცპემც-3                           | ც-ცპემც-3 | მ ცპემც-3   | ც-ცპემც-3 | მ ცპემც-3   | ც-ცპემც-3 |
| საშუალო მნიშვნელობა                                                                          | 1.12                                | 1.09      | 1.16        | 1.08      | 1.08        | 1.00      |
| სტანდარტული გადაცდომა                                                                        | 0.04                                | 0.10      | 0.08        | 0.13      | 0.09        | 0.15      |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 6                                   | 6         | 7           | 7         | 6           | 6         |
| <b>ტრენირებული წიწილები</b>                                                                  |                                     |           |             |           |             |           |
| კორელაცია, ცილის ფარდობითი რაოდენობა უპირატესობის მაჩვენებელთან                              | -0.41                               | 0.10      | -0.19       | 0.21      | -0.52       | -0.07     |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 12                                  | 12        | 12          | 12        | 12          | 12        |
| P                                                                                            | 0.14                                | 0.73      | 0.52        | 0.46      | 0.06        | 0.81      |
| γ-თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 100%-იან ნიშნულთან                                      | 1.00                                | 1.17      | 1.06        | 1.25      | 0.96        | 1.10      |
| γ-თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა                                                           | 0.13                                | 0.12      | 0.13        | 0.16      | 0.14        | 0.12      |
| შედარება γ-თანაკვეთისა 100%-იან მაჩვენებელთან არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობასთან |                                     |           |             |           |             |           |
| T                                                                                            | -0.86                               | 0.55      | -0.062      | 0.85      | -0.73       | 0.53      |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                         | 14.4                                | 17.6      | 18.0        | 18.9      | 17.9        | 13.7      |
| P                                                                                            | 0.40                                | 0.59      | 0.54        | 0.41      | 0.47        | 0.61      |
| γ-თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 50%-იან ნიშნულთან                                       | 1.25                                | 1.09      | 1.20        | 1.03      | 1.29        | 1.16      |

|                                                                                             |      |      |      |       |      |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|-------|------|------|
| γ-თანაკვეთის სტანდარტული გადაცდომა                                                          | 0.14 | 0.14 | 0.15 | 0.19  | 0.15 | 0.14 |
| შედარება γ-თანაკვეთისა 50% იან მაჩვენებელთან არატრენირებული წიწილების საშუალო რაოდენობასთან |      |      |      |       |      |      |
| T                                                                                           | 0.88 | 0.04 | 0.26 | -0.22 | 1.12 | 0.76 |
| თავისუფლების ხარისხი                                                                        | 13.9 | 17.5 | 16.4 | 17.9  | 17.0 | 18.0 |
| P                                                                                           | 0.39 | 0.97 | 0.80 | 0.83  | 0.28 | 0.46 |
| რეგრესიული ცვლადთა ნაშთები /ცვლადები(არატრენირებული)                                        | 0.33 | 1.43 | 1.57 | 1.28  | 0.63 | 0.60 |
| P                                                                                           | 0.16 | 0.68 | 0.56 | 0.76  | 0.46 | 0.42 |

## 2.5 დისკუსია

კრიტერიუმი რომელის მიხედვითაც ვმსჯელობთ ტრენირების შემდგომი ცვლილებების დასწავლის მიმართ სპეციფიკურობაზე ჩამოყალიბებულია და აღწერილია (McCabe and Solomon 2015,). ამ კრიტერიუმთა გამოყენებამოცემული შედეგებისათვის მიგვანიშნებს, რომ დასწავლა დამოკიდებული ცვლილებები აღინიშნება მემბრანულ მფნ1-სა (ინდიკატორი მიტოქონდრიული შერწყმისა) და მემბრანულ დმც1 - ში (მიტოქონდრიათა დაყოფის ინდიკატორი) ამავე დროს ციტოპლაზმური დმც1 არ იცვლებოდა სარწმუნოდ. დასწავლა დამოკიდებულ ცვლილებებზე შემდეგი ფაქტები მიუთითებს: 1.სარწმუნო დადებითი კორელაცია როგორც მემბრანული მემბრანულ მფნ-1-შიასევე მემბრანული დმც-ისა და უპირატესობის ტესტის მაჩვენებელს შორის; 2. ორივე ცილის რეგრესიული მრუდის შემთხვევაში თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის მაქსიმალურ მნიშვნელობასთან იყო სარწმუნოდ დიდი ( $p \leq 0.02$ ) ვიდრე საშუალო მნიშვნელობა არატრენირებული

წიწილებისა; 3. თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის 50-იან ნიშნულთან სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა არატრენირებული წიწილების საშუალო მნიშვნელობასთან; 4. სარწმუნო ცვლილებების არარსებობა საკონტროლო უბნებში; 5, სარწმუნო ცვლილებების არარსებობა ციტოპლაზმური დმც-1-ისათვის და 6. რეგრესიული მრუდიდან ცვლადთა ნაშთების არასარწმუნო განსხვავება არატრენირებული წიწილების ცვლადებისაგან, ეს ბოლო მონაცემი მიუთითებს იმაზე, რომ მატება დასწავლის პროცესებით არის განპირობებული და არა პრედისპოზიციით,

ციტოპლაზმური ფრაქციის დმც-1 უშუალოდ არ მონაწილეობს მიტოქონდრიების დაყოფის პროცესში, დმც-1-ის მემბრანული ფორმის სარწმუნო მატება და ამავე დროს ციტოპლაზმური ფორმის უცვლელობა დამაჯერებლად მიუთითებს იმაზე, რომ აქ მიტოქონდრიების დაყოფის პროცესების ინტენსიფიკაციასაც უნდა ჰქონდეს ადგილი.

ადრეულმა კვლევებმა ცხადყო, რომ დასწავლა-დამოკიდებული ცვლილებები 24 საათის შემდგომ ტრენირებისა უფრო მკვეთრად გამოხატულია მარცხენა იმ-ში (Horn 2004) ზოგიერთი დასწავლა-დამოკიდებული ცვლილებები ამავდროულად მიმდინარეობს მარჯვენა იმ-ში, მაგრამ ტიპური ასახვა უფრო დაბალი ხარისხისაა. ჩვენს კვლევაში, მსგავსი შედეგები აღინიშნა იმ-ს ორივე მარჯვენა და მარცხენა ნახევარსფეროში.. არსებული მონაცემები მიუთითებს, რომ მარცხენა იმ წარმოადგენს მეხსიერების შემნახავ საიტს იმპრინტინგ სტიმულისა და მარჯვენა იმ წარმოადგენს მეხსიერების საცავს მაგრამ, დამატებით საჭიროა მეხსიერების ჩამოსაყალიბებლად სხვა ადგილში (McCabe et al., 2013). შენახვა მარჯვენა იმ-ში მეხსიერების განსხვავდება მარცხენისგან. მარჯვენა იმ-ში მეხსიერების შენახვის ხარისხი მიტოქონდრიული ცვლილების დონეზე შეიძლება განსხვავებული იყოს მარცხენა მხარისაგან. თუმცა ჩვენ კვლევაში, ჩვენს მიერ შესწავლილ მიტოქონდრიულ დონეზე არ შეინიშნება ასიმეტრია იმ-ს შორის. . ზოგიერთი მიტოქონდრიული მოდიფიკაცია მარჯვენა იმ-ში შესაძლოა ასოცირდეს მის დამატებით ფუნქციებთან მეხსიერების შენახვის იმ-ს გარეთ.

მიტოქონდრიას არ შეუძლია წარმოიქმნას *de novo*. ნაცვლად ამისა, ისინი პროლიფერირდებიან არსებულ ორგანელად, რომლებიც განიცდიან შერწყმასა და დაყოფას (Sasaki , Jensen . 1999). შერწყმა და დაყოფა კოლექტიურად გაერთიანებულია

საერთო ტერმინში და იწოდება მიტოქონდრიულ დინამიკად და წარმოადგენს მნიშვნელოვან პროცესს ნორმალური მიტოქონდრიული ფუნქციონირებისას. მაგალითად, მიტოქონდრიათა შერწყმა მეტად მნიშვნელოვანია მიტოქონდრიული დნმ-ს სტაბილურობისა და მემკვიდრეობითობისათვის (Westerman . et al., 2010). მიტოქონდრიული შერწყმის მოშლა ძუძუმწოვართა უჯრედებში იწვევს მიტოქონდრიულ ჰეტეროგენულობას და დისფუნქციას ნუკლეოიდის დაკარგვის გამო (Chen , Chomyn , Chan . 2005) დეფექტური მიტოქონდრიული დაყოფა იწვევს ურთიერთდაკავშირებული მიტოქონდრიათა სტრუქტურების წარმოქმნას რაც განაპირობებს მათ აკუმულირებას და კვდომას. ზუსტი მიტოქონდრიული გადანაწილება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ექსტენსიური აღდგენისათვის ისეთი უჯრედებისა, როგორებიცაა ნეირონები. დმც1 საჭიროა დენდრიტებში მიტოქონდრიათა ზუსტი განაწილებისათვის (Li , Okamoto , Hayashi , Sheng . 2004). მიტოქონდრიული დინამიკის მნიშვნელობაზე ნერვული სისტემის დამატებით მიუთითებს შემდეგი ფაქტები: 1) გენეტიკური დეფექტებით გამოწვეული შერწყმა-დაყოფის პროცესის ხარვეზი განაპირობებს პერიფერიული ნეიროპათიებს და ადამიანის ნერვული სისტემის დარღვეულ განვითარებას წარმოდგარი შერწყმა-დაყოფის პროცესის ხარვეზისა გენეტიკური საწყისიდან (Flippo , Strack . 2017) და 2) მიტოქონდრიული ფრაგმენტაციის ზრდა, დამახასიათებელია ალცაიმერის დაავადების პათოგოლოგიისათვის (Horudova, Singh , Fisar . 2014).

გლუკოზა არამხოლოდ ენერგიის მნიშვნელოვანი წყაროა ნერვულ უჯრედებისათვის ნორმალურ მდგომარეობაში, არამედ მეხსიერების სიმდიერე ასევე შესაძლოა განიცდიდეს მოდულირებას პლაზმის გლუკოზის კონცენტრაციის გავლენით. მეხსიერებაზე ეფექტი დაკავშირებულია პლაზმური გლუკოზის დონეზე უფრო მეტად ვიდრე ჰუმორულ მანიპულაციაზე (Gold et al., 2014). ჟანგვითი მეტაბოლიზმის მოდულაციას ტვინის მიტოქონდრებში შესაძლოა გააჩნდეს ძლიერი ეფექტი სინაფსების ფუნქციონირებაზე და კოგნიტურ ფუნქციებზე, მეხსიერებაზე. მაგალითად სინაფსური ტრანსმისია და მეხსიერება მოდიფიკაციას განიცდიან ნ ჰიპოკამპალურ მიტოქონდრიულ მემბრანაზე არსებული კანაბინოიდის რეცეპტორის

მეშვეობით. (Herbert-Chatelain , Desperz , Serrat , Bellocchio Soria-Gomez , Busquets-Garcia , et al. 2016)). ჩვენს ცდებში ტრენირებიდან 1 დღის შემდგომ დემონსტრირებული დასწავლა დამოკიდებული ცვლილებები მიტოქონდრიულ დინამიკაში, წიწილის ტვინის დასწავლისა და მეხსიერების უბანში, ავლენს სარწმუნო ცვლილებებს, რომელიც შესაძლოა მიანიშნებდეს იმ-ის ნეირონების გაზრდილ სპეციფიკურ პასუხს ვიზუალური იმპრინტინგ სტიმულისადმი, მოდიფიცირებულ აქსოსპინალური სინაფსურ მორფოლოგიაზე ან დასწავლა დაკავშირებული ცვლილებებზე სინაფსურ პლასტიურობასთან ასოცირებულ ცილებზე

მიტოქონდრიული დნმ-ს რაოდენობა იმ-ში უცვლელია მაშინაც კი, როდესაც შეინიშნება ზოგიერთი მიტოქონდრიული ცილის დასწავლა-დამოკიდებული ზრდა იმ-ში ტრენირებიდან 24 საათის (Meparishvili et al., 2015). აღნიშნულმა კვლევამ პირველად აჩვენა, რომ მიუხედავად მიტოქონდრიული დნმ-ს მუდმივობის მიუხედავად, მიტოქონდრიულ შერწყმა-დაყოფაში მონაწილე ცილები , იცვლებიან იმპრინტინგის შემდგომ, ეს კი შესაძლოა მიუთითებდეს საკონტროლო მექანიზმის არსებობაზე, რომელმაც უნდა დააბალანსოს აღნიშნული ორი ურთიერთსაწინააღმდეგო პროცესი.

მიღებული შედეგები კიდევ ერთხელ მიუთითებს მიტოქონდრიული პროტეომის მნიშვნელობაზე ხანგრძლივ მეხსიერებაში რაც, შესაძლოა ასახავდეს ენერგიის გაზრდილ მოთხოვნილებებს, რომელიც აუცილებელია დასწავლის პროცესში მოდიფიცირებული სინაფსების სწორი ფუნქციონირებისათვის.

მიკრო რნმ 130ზ-3ფ-ს ექსპრესია სარწმუნოდაა შეცვლილი კარგად და ცუდად დამსწავლელებს შორის, რაც ეყრდნობა ორი განსხვავებული მოურავი გენის მონაცემებს, რომელნიც უარყოფით კორელაციაში იყვნენ უპირატესობის მაჩვენებელთან ორივე ნახევარსფეროს იმ-თათვის. ექსპრესიის დონე, შესატყვისი უპირატესობის მაჩვენებლის 50-იან ნიშნულისა (არავითარი დასწავლა) სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა არატრენირებული წიწილების საშუალო მაჩვენებლისგან. ექსპრესია მირ-130ზ-3ფ-ის მცირდებოდა დასწავლასთან მიმართებით. მოურავ გენ მირ-221-3ფ-სთან ერთად, თანაკვეთა უპირატესობის მაჩვენებლის მაქსიმალურ მნიშვნელობასთან 100 (ძლიერი

დასწავლა) სარწმუნოდ დაბალი იყო, ვიდრე საშუალო მაჩვენებელი არატრენირებული წიწილების მარცხენა იმ-ში. საკონტროლო პნ რეგიონებისთვის არავითარი სარწმუნო კორელაცია არ იქნა ნანახი როგორც მარჯვენა, ასევე მარცხენა უბნებისათვის.

მემბრანული ცპემც 3 სარწმუნო კორელაციაში იყო უპირატესობის მაჩვენებელთან მარცხენა, მაგრამ არა მარჯვენა იმ-ში. აღნიშნული შედეგები ბადებს კითხვას, არის კი კორელაცია უპირატესობის მაჩვენებელთან შედეგი ტრენირებისა და დასწავლის საზომი ფუნქცია ანაც განწყობა უკეთ დასწავლისათვის. ჩვენი კრიტერიუმი ამ ორი შესაძლებლობის განსასხვავებლად დაფუძნებულია დაკვირვებაზე, თუ პირველი ვარაუდი მართალია, უფრო ზუსტად, პასუხი წარმოადგენს შედეგს ტრენირებისა, რომელიც სპეციფიკურადაა დაკავშირებული დასწავლასთან. ეს მოსალოდნელი სურათი შეიძლება გამოიხატოს შემდეგი სახით.

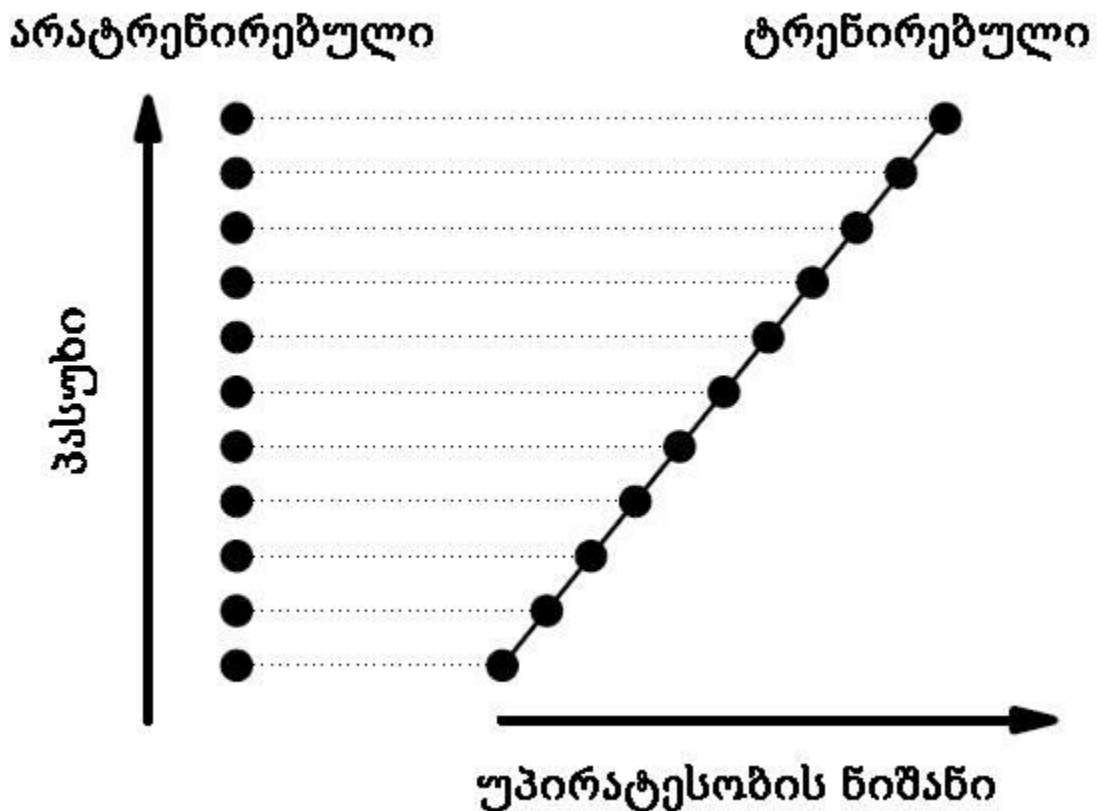
- (i) სარწმუნო კორელაცია პასუხსა და უპირატესობის მაჩვენებელს შორის
- (ii) არავითარი სარწმუნო განსხვავება პასუხის ხარისხისა არატრენირებული და ტრენირებული წიწილების დონეებს შორის აჩვენებს დასწავლის არარსებობას (დამყარებულს რა  $y$ -თანაკვეთასთან უპირატესობის მაჩვენებლის 50-იან ნიშნულთან) რაც წარმოადგენს პასუხს უაფექტო ტრენირების გვერდითი ეფექტისა, როგორიცაა ხელით გადასხმა, ლოკომოტორული აქტივობა, სტრესი და სხვა.
- (iii) სარწმუნო სხვაობა უპირატესობის მაჩვენებლის მაქსიმალური მნიშვნელობის პასუხისა ტრენირებულ წიწილებში (100) და არატრენირებული წიწილების საშუალო მნიშვნელობებს შორის. ეს კი წარმოადგენს გაზრდილ პასუხს უპირატესობის მაჩვენებლისა, რომელიც მიაწინებს ძლიერ დასწავლას.
- (iv) არავითარი სარწმუნო შემცირება რეგრესიის ნაშთთა დისპერსიისა არ იქნა აღმოჩენილი, როდესაც მონაცემები შედარდა არატრენირებული წიწილების დისპერსიას. თუ დასწავლა მოქმედებს პასუხზე ნებისმიერი გზით, მაშინ სავარაუდოა, რომ, არ აღინიშნება არავითარი სარწმუნო ცვლილება ნაშთთა დისპერსიისა (დამატებული დისპერსია დასწავლის ეფექტისა ძალიან მცირეა დეტექციისათვის), და, ასევე, რომ ცვლადთა დისპერსია არ გაიზარდება.

მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ დასწავლისეფექტი არ იქნება განსაზღვრული ნაშთთა დისპერსიის ხაზობრივი რეგრესიის მოდელში.

- (v) დასწავლის ეფექტის გამოხატვის შემთხვევაში, ნავარაუდევია ჯამური დისპერსიის ზრდა ტრენირებულ წიწილებში. პასუხები ცუდად დამსწავლელ წიწილებში გადაბმული იქნება არატრენირებულებისათვის განკუთვნილ მახასიათებლებთან, მაგრამ პასუხები კარგად დამსწავლელ წიწილებში შეიცვლება დასწავლა-დამოკიდებული მანერით. ეს ეფექტი აღმოცენილ იქნა რიგ ექსპერიმენტებში(McCabe & Horn 1994, McCabe, Kendrick & Horn 2001) მაგრამ არაა მეტად მნიშვნელოვანი დაფიქსირდეს ყოველ ჯერზე როდესაც დასწავლა ცვლის პასუხებს. ეს იმიტომ, რომ ეფექტი შესაძლოა მცირედით უკავშირდებოდეს დისპერსიას სხვადასხვა წყაროებიდან.

ზემოთმოყვანილი აღნიშნავს შედეგებს მემბრანული ცპემცვ ის შემთხვევაში მარცხენა იმ-ში, მსგავსად, სუსტი ტრენდი აღინიშნება მარჯვენა იმ-ში. ჩვენ ვასკვნით, რომ მემბრანული ცპემცვ ის ცვლილება დასწავლა-დამოკიდებული გზით არის შედეგი ტრენირებისა. მაშასადამე მემბრანული ცპემცვ განაპირობებს მეხსიერების ფორმირებას.





**სურ 25.** ჰიპოთეტური იდეალიზებული ვარაუდი, როდესაც გაზომილი რაოდენობა ( Y-ღერძზე აღნიშნულია „პასუხი“) განსაზღვრავს წინასწარ განწყობას დასწავლისადმი. არატრენირებულ მდგომარეობაში, არსებობს ფართო დიაპაზონი პასუხისათვის და თვითოეული წერტილი წარმოადგენს ერთეული ცხოველის საშუალო მნიშვნელობას. ტრენირებას არ აქვს ეფექტი პასუხზე. თუმცა, წინასწარ განწყობის გამო, ცხოველები, რომელთაც აღნიშნება პასუხის უფრო მაღალი დონე, გამოირჩევიან უკეთესი დასწავლით, რაც საფუძლად უდევს ამ იდეალიზებულ მაგალითს საუცხოო კორელაციისა უპირატესობის მაჩვენებელთან. კორელაცია წარმოადგება იმიტომ, რომ პასუხის საწყისი დონე სორტირებული იქნა უპირატესობის მაჩვენებლის/დასწავლის სიძლიერის მიხედვით. თვითოეული გადახრა არატრენირებულ მდგომარეობაში აღრიცხულია ახლა რეგრესიის მიხედვით უპირატესობის მაჩვენებელთან და ცვლადთა ნაშთები რეგრესიულ ხაზთან წარმოადგენს 0-ს. სარწმუნო შემცირება ცვლადთა ნაშთების არატრენირებული წიწილების საერთო დისპერსიასთან წარმოადგენს მტკიცებულებას წინასწარ განწყობისა

მირ-130ბ-3ფ-ის ექსპრესია განსაკუთრებით მოურავი გენ მირ-221-3ფ-ის დონესთან სტანდარტიზაციით შემთხვევაში , აჩვენებს, რომ ამ მიკრო-რნმ-ის ექსპრესია ასახავდეს დასწავლის მიმართ განწყობას/უნარს. . სურ 24. წარმოადგენს იდეალურ

მაგალითს ამ შესაძლებლობისა ჰიპოთეტურად გაიზომოს ნიმუშები სხვადასხვა ცხოველებიდან. ცხოველები არიან გაწვრთნილნი, მაგრამ დასწავლას არ აქვს ეფექტი გაზომვაზე. თუმცა, რაოდენობა მაინც იზომება და ადგენს განწყობას დასწავლისადმი. კორელაცია წარმოიქმნება მას შემდეგ, რაც გაზომვები დახარისხდება ტრენირების დროს დასწავლის სიმღიერესთან მიმართებით. თითოეული დისპერსია ტრენირებამდე ახსნილია ხაზობრივი რეგრესიით უპირატესობის მაჩვენებელთან და ნაშთთა დისპერსია რეგრესიის ხაზთან მიმართებაში შემცირდა ნულამდე. ამ მაგალითში, დასწავლას არ აქვს არავითარი ეფექტი გაზომვაზე და, მაშასადამე, ჯამური დისპერსია უცვლელია. სარწმუნო კორელაცია უპირატესობის მაჩვენებელთან და სარწმუნო შემცირება ცვლადთა ნაშთებისა რეგრესიულ მრუდთან მიმართებაშიშეესატყვისება შესაძლებლობას რომლის მირ-130ბ-3ფ-ის დაბალი დონე მარცხენა იმ-ში ასახავს კარგად დასწავლის უნარს. მიღებული შედეგები უპირობოდ ვერ ამტკიცებენ, ვ პრედისპოზიციის არსებობას, , რამდენადაც გარკვეული დამატებითი პროცესები, რომელთათვისაც ამ დროს ვერ მოგვეძევა მტკიცებულებები, შესაძლოა იყვნენ ჩართულნი ამ ფენომენში. მიუხედავად ჩვენი ჰიპოთეზის გარკვეული შეზღუდულობისა, ის მიუთითებს რეგრესიულ მრუდზე ცვლადთა ნაშთების ინფორმაციის პოტენციურად დიდ მნიშვნელობაზე. თუ ჰიპოთეზა კორექტულია, მაშინ ის წარმოადგენს მაგალითს ისეთი მიკრო რნმ-ისა რომელიც ასოცირებულია დასწავლისადმი განწყობასთან და ერთ-ერთი სამიზნე ცილების დონე მიტოქონდრიულ-მემბრანულ ფრაქციებში იზრდება დასწავლა-დამოკიდებული გზით, როგორც ტრენირების შედეგი..

იქ სადაც აღინიშნა სარწმუნო კორელაცია უპირატესობის მაჩვენებელთან (, სურათი 18, 19, 23 ცხრილი 9 და 14) საინტერესო იყო გამოგვეკვლია რეგრესიის ხაზის მიმართ ვარიაბელობა რათა განგვესაზღვრა ახდენდა თუ არა დასწავლის სიმღიერე გავლენას რეგრესიის ხაზის მიმართცვლადთა ნაშთებზეთა.. ნაშთთა დისპერსია სარწმუნოდ არ კორელირებდა უპირატესობის მაჩვენებელს. მაშასადამე, არ არსებობს მტკიცებულება დასწავლის სიმღიერის ეფექტისა. მირ-130ბ-3ფ-ისათვის ცვლადთა ნაშთები სარწმუნოდ იქნა შემცირებული ტრენირებული წიწილების იმ-ში (ცხრილი

11) და ინტერპრეტაცია ამ შედეგების განწყობასთან მიმართებით განხილულია ზემოთ. ცვლადთა ნაშთები მემბრანული ცპემც 3-ის შემთხვევაში არ იყო სარწმუნოდ შეცვლილი ტრენირების ტრენირების შედეგად.. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ თითოეული ეფექტი ცვლადთა ნაშთებზე იყო ძალიან მცირე აღმოსაჩენად. ალტერნატიულად, განწყობას, სურათ 24-ში აღწერილი პროცესებიდან გამომდინარე, შესაძლოა გააჩნდეს ცვლადთა ნაშთების შემცირების ეფექტი რომელიც უპირისპირდება მემბრანული ცპემც 3-ისდასწავლა - განპირობებულ ეფექტს 0 როგორც ეს მინიშნებულია სურათ 23-ში.

დღეისათვის იდენტიფიცირებულია რამდენიმე ტიპი განწყობისა, რომელთაგან ზოგიერთი ამჟღავნებს უპირატესობას ბიოლოგიურ სტიმულზე, როგორიცაა სახე ან ბიოლოგიური ძვრადობა. ახალშობილი ადამიანი და წიწილი განსაკუთრებით დეტალურადარის შესწავლილი. მსგავსი განწყობები შესაძლოა დამოკიდებულ იყოს წინარე გამოცდილებებზე, მაგრამ ობიექტის გამოცდილება ამ შემთხვევაში უმნიშვნელოა. მაგალითად წიწილების ხელში დაჭერა და ჩასმა საწვრთნელ ბორბალში სიბნელეში ორი საათის განმავლობაში საკმარისია განწყობის ჩამოყალიბებისათვის რათა მან აირჩიოს ზრდასრული კრუხის მოდელი იმ შემთხვევაშიც კი თუ აქამდე არ ჰქონია მსგავსი ვიზუალური გამოცდილება (Bolhuis Johnson. & Horn. 1985). ეს ყოველივე წინააღმდეგობაშია კონკრეტულ სტიმულთან მიმართებით ტრენირების ეფექტის, ისევე როგორც ამჟამინდელ ექსპერიმენტში, როდესაც წარმოქმნება სპეციფიკური უპირატესობა სტიმულის მიმართ ვიზუალური იმპრინტინგის მეშვეობით. წარმოდგენილი შედეგები შესატყვისია ინტერპრეტაციისა, რომ დაბალი ექსპრესია მირ-1303-3ფ-სი მარცხენა იმმ-ში ასოცირებულია პრედისპოზიციასთან ისწავლოს კარგად ვიზუალური იმპრინტინგ ტრენირების პროცესში. დაბეჯითებით რთულია იმის თქმა, დაკავშირებულია თუ არა ეს განწყობა სხვა განწყობებთან, რადგანაც სხვა ქცევითი ტესტები არ იქნა ჩატარებული. Mayer et al (2016) აღჩვენა, რომ წიწილებს განწყობით ზრდასრული კრუხისადმი ახასიათებთდაბალი ნეირონალურ Fos-იმუნორეაქტიულობა იმმ-ში. ასევე ტვინის დაზიანებითმა კვლევებმა ანახა, რომ იმმ არაა საჭირო ზრდასრული კრუხის მიმართ პრედისპოზიციის ჩამოყალიბებისათვის (Horn & McCabe

1984). არანაკლებ საინტერესო იქნება იმ მტკიცებულების დადგენა თუ რა ტიპის ფუნქციონალური კავშირებია პრედისპოზიციასა და იმმ-ს შორის.

ციტოპლაზმური ცპემც-3 ის დონე არ იყო სარწმუნოდ კორელაციაში უპირატესობის მაჩვენებელთან. ცპემც ცილები განიცდიან ორმხრივი მიმართულების, მიკროტუბულ-დამოკიდებულ მოძრაობას და, აქედან გამომდინარე, ნავარაუდევია რომ ისინი შესაძლოა მონაცვლეობდნენ სომასა და დენდრიტებს შორის ნ რომლის დროსაც იკავშირებენ და გადაანაწილებენ მ-რნმ-ებს და მოდულირებას უწევენ ტრანსლაციას ნეირონების კონკრეტულ ნაწილებში (Swanger. & Bassell . 2013). ფაქტი, რომ დასწავლა-დამოკიდებული ცვლილებები აღმოჩენილ იქნა მემბრანული ცპემც-3-ისათვის (მიტოქონდრიულ-მემბრანული ფრაქცია) და არა ციტოპლაზმური ცპემც-3-ის (ციტოპლაზმური ფრაქცია) შემთხვევაში, შეიძლება მიანიშნებდეს იმაზე, რომ დასწავლა-დამოკიდებული დენდრიტული მ-რნმ-ების მომატებულ ტრანსპორტზე და ლოკალური ტრანსლაციაზე ცპემც-3-ის მეშვეობით. ეს ვარაუდი რა თქმა უნდა დამოკიდებულია დენდრიტებში მემბრანული ცპემც 3-ის დონის მატებაზე. ,

არავითარი სარწმუნო ცვლილება არ იქნა ნანახი ცპემც-1-ის შემთხვევაში. როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, როგორც ცპემც-1 და ცპემც-3 წარმოადგენენ სამიზნეებს მირ-130ბ-3ფ-ს მოქმედებისა. თუმცა არ შეიძლება გამოვრიცხოთ ცპემც-ის დასწავლა დამოკიდებული მოდულაცია იმმ-ში ტრენირებიდან დროის სხვა წერტილებზე. კორელულირებადი მიკრო-რნმ ები მოქმედებენ ერთად (Cursons. *et al.* 2018, Bracken. , Scott & Goodall 2016) ცპემც-1-ის და ცპემც-3-ის შემთხვევაშიც ამ ეფექტს შეიძლება ჰქონდეს ადგილი. ისინი წარმოადგენენ სამიზნეებს სხვა მიკრო რნმ-ებისაც, როგორცაა მიკრო რნმ 130ც-3ფ (იხილეთ <http://www.mirdb.org/>) რომელიც ჩვენი პროფილირების შედეგების შესაბამისად შესაძლოა მომატებული იყოს დასწავლასთან ერთად (ცხრილი 9). დამატებით შეგვიძლია აღვნიშნოთ, რომ მი-რნმ-ები თავის მხრივ შესაძლოა წარმოადგენდნენ ცირკულირებადი რნმ-ების მოქმედების სამიზნეს..

ძალზედ მცირეა ინფორმაცია მირ-130ბ-3ფ-ს შესახებ თავის ტვინში. თუმცა, დაბალი დონე პლაზმის მირ-130ბ-3ფ-ის ასოცირებულია სისხლძარღვოვან დემენციასთან ადამიანებში (Ragusa *et al.* 2016), მომატებული დონის შემთხვევაში კი აღინიშნება

ჰატინგტონის დაავადება (Díez-Planelles *et al* 2016). სხვადასხვა ქსოვილებიდან მიღებული მონაცემების საფუძველზე, მირ-130b-3გ-ის ინჰიბირება მიტოქონდრიული ბიოგენეზის სიგნალიზაციას აუმჯობესებს (Jiang, Teague, Tryggestad, & Chernausk, 2017) და ამ მიკრო რნმ-ის ოვერექსპრესია ამცირებს უჯრედშიდა ატფ-ის დონეს (Ofori *et al.* 2017). ამ მონაცემებთან თანხმობით, ჩვენ ვაჩვენეთ დასწავლა-დამოკიდებული მიტოქონდრიული დინამიკისა მომატება მიტოქონდრიული რიგი ცილებისა ზრდა იმ-ში ტრენირებიდან 24 საათის შემდეგ. (Meparishvili *et al.*, 2015 , Margvelani *et al.*, 2018, Solomon, *et al* 2011).

ცპმც-ების ოჯახი ოთხი წევრით არის წარმოდგენილი (ცპმც1, ცპმც2, ცპმც3, ცპმც4) (Richter 2007). ცპმც 3 წარმოადგენს ერთადერთ წევრს ოჯახიდან, რომელიც შეიცავს პრიონის მსგავს დომენს (Stephan, J *et al.* 2015). სტრუქტურას, რომელსაც შეუძლია იმოქმედოს, როგორც ეპიგენეტიკურმა რეგულატორმა ანაც ბაქანმა სუბუჯრედული ორგანიზაციისათვის (March, King, & Shorter, 2016). ცპმც-3 არსებობს ორი იზოფორმით, ხსნადი და აგრეგაციული. ხსნადი იზოფორმა კოვალენტურადაა დაკავშირებული მცირე უბიქვიტინის მსგავს მოდიფიკატორებთან და ფუნქციონირებს როგორც რეპრესორი ტრანსლაციისა. ამ მოდიფიკატორების მოცილებით ცპმც-3 გარდაიქმნება აგრეგაციულ ფორმად, რომელიც ამილოიდის მსგავსია, და წარმართავს ტრანსლაციას და წარმოადგენს ფუნქციურ პრიონს რომელიც არეგულირებს ლოკალური სინაფსური ცილების სინთეზს რომელიც მეტად მნიშვნელოვანია ჰიპოკამპალური ხანგრძლივი სინაფსური პლასტიურობის გაძლიერებაში (Fioriti. *et al* 2015). ჩვენ ასევე ვანახეთ, რომ სხვა ცილაც რომლებიც პრიონის მსგავს დომენს შეიცავს დასწავლა-დამოკიდებული გზით მომატებულია მარცხენა იმ-ში ტრენირებიდან 24 სთ-ის შემდეგ. (Meparishvili *et al.*, 2015) ამ ცილას წარმოადგენს ჰეტეროგენული ბირთვული რიბონუკლეოპროტეინ A2/B1, რომელიც მონაწილეობს მ-რნმ-ების ტრანსპორტსა და ტრანსლაციაში დენდრიტებში.. ამრიგად, პრიონის-მსგავს დომენ-შემცველ ცილებს და დენდრიტულ ტრანსლაციური პროცესებს, შეიძლება გააჩნდეთ მნიშვნელოვანი როლი მხედველობითი იმპრინტინგის პროცესში.

სხვადასხვა მონაცემები მიუთითებენ რომ როგორც მარცხენა ასევე მარჯვენა იმმ მონაწილეობს იმპრინტირებაში , მაგრამმათი ფიზიოლოგიური და მოლეკულური ტრანექტორიები განიცდის დაცილებასტრენირების შემდგომ (Horn 2004 , McCabe 2013 , Solomon, & McCabe 2015). თავის ტვინის დაზიანებით კვლევებმა ცხადყო, რომ მარჯვენა იმმ, მაგრამ არა მარცხენა მნიშვნელოვანია დამატებითი მეხსიერების საცავის ფორმირებაში, რომელიც ყალიბდება იმმ-ს გარეთ ტრენირებიდან რამოდენიმე საათის შემდეგ (Cipolla-Neto, Horn & McCabe 1982, McCabe, Cipolla-Neto, Horn, & Bateson 1982 Honey, Horn, Bateson, & Walpole 1995) იმპრინტირება სტიმულის ვიზუალურ და აუდიტორულ კომპონენტებზე ნეირონული პასუხები განსხვავებულია მარცხენა და მარჯვენა იმმ-ებში. ასევე აშკარა სხვაობაა სურათი 17 -ის მარჯვენა და მარცხენა მხარეებს -ებსშორის რაც ასევე მიანიშნებს მირ-130ბ-3ფ-ის მიხედვით ჰემისფეროების ასიმეტრიაზე იმპრინტირების დროს.

## 2.6 დასკვნა

1. ტრენირებიდან 24 საათის შემდეგ ადგილი აქვს მიტოქონდრიის შერწყმის და დაყოფის პროცესის მედიატორი ცილების - დმც-1-ის და მიტოფუზინ-1-ის დასწავლისათვის სპეციფიკურ მატებას მარცხენა და მარჯვენა იმმ-ში და არა საკონტროლო რეგიონებში.
2. მხედველობითი შთაბეჭდვის გრძელ-ვადიანი მეხსიერების ჩამოყალიბების პროცესში ადგილი უნდა ჰქონდეს მიტოქონდრიული დინამიკის: შერწყმის და დაყოფის პროცესების ბალანსირებულ, დასწავლისათვის სპეციფიკურ მატებას.
3. დასწავლიდან 24 საათის შემდეგ როგორც მარცხენა ასევე მარჯვენა იმმ-ში ადგილი მირ-130ბ-3ფ-ის კლებას, რომელიც სარწმუნო კორელაციაშია დასწავლის სიძლიერესთან. ამავე დროს ეს კლება არ უნდა იყოს განპირობებული დასწავლის პროცესით არამედ უნდა წარმოადგენდეს დასწავლისადმი პრედისპოზიციის/უნარის ასახვას

4. დასწავლიდან 24 საათის შემდეგ, მხოლოდ მარცხენა იმ-ში ადგილი აქვს მირ-130b-3გ-ის სამიზნე ცილის ცპემგ-3-ის დასწავლა სპეციფიკურ მატებას მემბრანულ-მიტოქონდრიულ ფრაქციაში. ეს მატება დასწავლის პროცესით არის განპირობებული და მიუთითებს ლოკალური ცილის სინთეზის მატებაზე მხედველობითი შთაბეჭდვის გრძელ-ვადიანი მეხსიერების პროცესში.

### 3.1 ბიბლიოგრაფია

1. Horn G. “Pathways of the past: the imprint of memory” *Nat. Rev Neurosci* 2004 Feb;5(2):108-20.
2. McCabe BJ, Cipolla-Neto J, Horn G. Bateson P. “Amnesic effects of bilateral lesions, placed in the hyperstretum ventral of the chick after imprinting”. *Exp Brain Res*. 1982;(48): 13-21.
3. MargvelaniG, Meparishvili M, Tevdoradze E, McCabe BJ, Solomon R. “Mitochondrial fusion and fission proteins and the recognition memory of imprinting in domestic chicks”. *Neuroreport*. 2018 Jan 17;29(2):128-133. Doi:10.1097/WNR.0000000000000936.
4. Knott, AB, Perkins G, Schwarzenbacher R.& Bossy-Wetzel. E. “Mitochondrial fragmentation in neurodegeneration”. *Nat rev neurosci*. 2008 jul;9(7):505-18. Doi: 10.1038/nm2417.
5. Alexander, C. *et al*. “OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant atrophy linked to chromosome 3q28”. *Nature Genet*. **26**, 211–215 (2000).
6. Züchner, S. *et al*. “Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A”. *Nature Genet*. **36**, 449–451 (2004).
7. Waterham HR, Koster J, van Roermund CW, Mooyer PA, Wanders RJ, Leonard JV. “A lethal defects of mitochondrial and peroxisomal fission”. *N Engl J Med*. 2007 Apr 26;356(17): 1736-41. PMID: 17460227.
8. StephenM.Eacker ,TedM.Dawson, andValinaL.Dawson “The interplay of microRNA and neuronal activity in health and disease”. *Front Cell Neurosci*. 2013 Aug 27;7:136. doi: 10.3389/fncel.2013.00136. eCollection 2013.

9. Pruisner SB. "Biology and genetics of prion diseases". *Annu Rev Microbiol.* 1994;48:655-86.
10. Aguzzi A, Weissmann C. "Prion diseases". *Haemophilia.* 1998 Jul;4(4):619-27.
11. Polymenidou M, Cleveland DW. "Prion-like spread of protein aggregates in neurodegeneration". *JExp Med.* 2012 May 7;209(5):889-93. Doi: 10.1084/jem.20120741.
12. Thies M, Si K, Kandel ER. "Two previously undescribed members of the mouse CPEB family of genes and their inducible expression in the principal cell layers of the hippocampus". *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Aug (5);100(16):9602-7. Epub 2003 Jul 18.
13. Lorenz, K.Z. The companion in the bird's world. *Auk.* 54 245±273. Mahoney, W.J., & Ayres, J.J.B. (1976). One-trial simultaneous and backward fear conditioning as reacted in conditioned suppression of licking in the rat. *Animal learning & Behavior*, 4, 357±362 (1937).
14. Bateson PP. "The characteristics and context of imprinting". *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1966 May; 41(2): 177-211;
15. Bolhuis JJ, Cook S, Horn G. "Getting better all the time: improving preference scores reflect increases in the strength of filial imprinting". *Anim Behav* 2000a Jun; 59(6):1153-1159
16. Bolhuis, J.J., Zijlstra, G.G.O., Den Boer-Visser, A.M., Van Der Zee, E.A. "Localized neuronal activation in the zebra finch brain is related to the strength of song learning". *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000b Feb 29;97(5): 2282–2285.
17. Horn G, Bradley P, McCabe BJ "Changes in the structure of synapses associated with learning". *J Neurosci.* 1985 Dec; 5(12):3161-8.
18. Vallortigara G, Rogers LJ. "Survival with an asymmetrical brain: advantages and disadvantages of cerebral lateralization". *Behav Brain Sci.* 2005 Aug;28(4):575-89; discussion 589-633.
19. Bolhuis JJ, Honey RC. "Imprinting, learning and development: from behavior to brain and back". *Trends Neurosci.* 1998 Jul;21(7): 306-11.
20. Horn G, Nicol AU, Brown MW. "Tracking memory's trace". *Proc Natl Sci U.S.A.* 2001 Apr 24;98(9):5282-7. Epub 2001 Apr 10.
21. Jackson C, McCabe BJ, Nicol AU, Grouth AS, Brown MW, Horn G. "Dynamics of a memory trace: effects of sleep on consolidation". *Curr Biol.* 2008 Mar 25; 18(6): 393-400. Doi:10.1016/j.cob.2008.01.062.



22. Vankampen, H.S.&Bolhuis, J.J. "Interaction between auditory and visual learning during filial imprinting" Mar-1993in:animal behavior. 45,3,p. 623-625 3 p.
23. Nicol, A.U., Horn, G., "imprinting" learning –related changes in evoked neuronal activity in a polysensory region of the chick brain (IMM) Society for neuroscience 2011. Abstract viewer and Itinerary Planner, PP. 41.
24. Town, S.M. "Preliminary evidence of a neurophysiological basis for individual discrimination in filial imprinting". Behav. Brain Res. 2011 August, doi: 10.1016/j.bbr.2011.08.018.
25. Horn G. "Imprinting, learning , and memory". Behav Neurosci. 1986 Dec; 100(6):825-32.
26. Cipolla-Neto J. Horn G, McCabe BJ. "Hemispheric asymmetry and imprinting: the effect of sequential lesions to the hyperstriatum ventral". Exp Brain Res. 1982;48(1):22-7.
27. HornG, McCabe BJ, Cipolla-neto J. "Imprinting in the domestic chick: the role of each side of the hyperstreatum ventral in acquisition and retention". Exp Brain Res. 1983;53(1):91-8.
28. Johnston, A.N.B., Rogers, L.j. "Right hemisphere involvement in imprinting memory revealed by glutamate treatment. Pharmacol. Biochem. Behav. 1998. 60, 863-871.
29. Dyall SD, Brown MT, Johnson PJ. "Ancient invasion: from endosymbionts to organelles". Science 2004 Apr 9;304(5668):253-7.
30. Hollenbeck PJ, Saxton WM. "The axonal transport of mitochondria". J Cell Sci. 2005 Dec 1; 118(Pt23):5411-9.
31. Rice SE, Gelfand VI. "Paradigm lost: million connects kinesin heavy chain to miro on mitochondria". J Cell Biol. 2006 May 22; 173(4):459-61.
32. Liu QA, Shio. H. "Mitochondrial morphogenesis, dendrite development, and synapse formation in cerebellum require both Bcl-w and the glutamate receptor delta2". PLoS Genet. 2009 Jun 13;4(6):e1000097. Doi:10.1371/journal.pgen.1000097.
33. M. Rojo, F. Legeros, D. Chateau, A. Lombes, "Membrane topology and mitochondrial targeting of mitofusins, ubiquitous mammalian homologs of the transmembrane GTPase Fzo, J. Cell. Sci. 115(2002) 1663-1674.
34. H.M. McBride, M. Neurospiel, S. Wasiak, "Mitochondria: more than just a powerhouse". Curr, Biol. 16(2006) R551-R560.

35. E.E Griffin, J. Graumann, D.C. Chan, “the WD40 protein Caf4p is a component of the mitochondrial fission machinery and recruits Dnm 1 to mitochondria”. *J. Cell Biol*, 170 (2005) 237-248.
36. Y. Eura, N. Ishihara, T. Oka, K. Mihara, Identification of a novel protein that regulates mitochondrial fusion by modulating mitofusin (Mfn) protein function, *J. Cell. Sci.* 119 (2006) 4913–4925;
37. E.D. Wong, J.A. Wagner, S.V. Scott, V. Okreglak, T.J. Holewinski, A. Cassidy-Stone, J. Nunnari. “The intramitochondrial dynamin-related GTPase, Mgm1p is a component of a protein complex that mediates mitochondrial fusion.” *J. Cell Biol.* 160 (2003) 303-311.
38. S. Endeley, M. Fuhry, S.J. Pak, B.U. Zabel, A. Winterpacht. “LEMT1, a novel gene encoding a putative EF-hand Ca(2+)-binding protein, flanks the Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) critical region and is deleted in most WHS Patients, *Genomic* 60 (1999) 218-225.
39. H. Sesaki, C.D. Dunn, M Lijima, K.A> Shepard, M.P. Yaffe, C.E. Machamer, R.E. Jensen “Ups1p, a conserved intermembrane space protein, regulates mitochondrial shape and alternative topogenesis of Mgm1p”. *J. Cell Biol.* 173 (2006) 651-658.
40. S. Fritz, N. Weinbach, B. Westermann, “Mdm30 is an F-box protein required for maintenance of fusion-component mitochondria in yeast”. *Mol. Biol. Cell* 14(2003) 2303-2313.
41. S. Hoppins, L. Lackner, J. Nunnari. “The machines that divide and fuse mitochondria” *Annu. Rev. Biochem.* 76 (2007) 751-780.
42. Z. benko, I. Miklos, A.M. Carr, M. Sipiczki, “Caffeine-resistance in *S. pombe*: Mutations in three novel caf genes increase caffeine tolerance and affect radiation sensitivity and cell cycle”. *Curr. Genet.* 31(1997) 481-487.
43. L. Pedrola, A. Espert, X. Wu, R. Claramunt, M.E. Shy, F. Palau “GDAP1, the protein causing Charcot-marie-Tooth disease type 4A, is expressed in neurons and is associated with mitochondria”. *Hum. Mol. Genet.* 14(2005) 1087-1094.
44. G. Twig, A. Elorza, A.J. Molina, H. Mohamed, J.D. Wikstrom, G Walzer, L. Stiles, S.E. Haig, S. Kratz, G. Las, J. Alroy, M. Wu, B.F. Py, J. Yuan, J.T. Deeny, B.E. Corkey, O.S. Shirihai. “Fission

- and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy". *Embo J*. 27 (2008) 433-446.
45. Beal MF " Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease". *Ann Neurol*. 2003;53 Suppl 3:S39-47; discussion S47-8.
  46. Goldstein S, Merenyi G. "The chemistry of peroxynitrite: implications for biological activity". *Methods Enzymol*. 2008;436:49-61. Doi: 10.1016/S0076-6879(08)36004-2.
  47. Nicholls D.G, Vesce S, Kirk L and Chalmers S. "Interactions between mitochondrial bioenergetics and cytoplasmic calcium in cultured cerebellar granule cells" *Cell* (2003) *Calcium* 34, 407-424.
  48. Tang Y, Zucker RS. "Mitochondrial involvement in post-tetanic potentiation of synaptic transmission". *Neuron*. 1997 Mar; 18(3):483-91.
  49. Ericinska M, Cherian S, Silver IA. "Energy metabolism in mammalian brain during development" *Prog. Neurobiol*. 2004 Aug;73(6):397-445.
  50. Mattson MP, Partin J. "Evidence for mitochondrial control of neuronal polarity". *J Neurosci Res*. 1999 Apr 1;56(1):8-20.
  51. Taguchi N, Ishihara N, Jofuku A, Oka T, Mihara K."Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase DRP1 participates in mitochondrial fission". *J Biol Chem*. 2007 Apr 13;282(15):11521-9. Epub 2007 Feb 14.
  52. Ishihara N, Nomura M, Jofuku A, Kato H, Suzuki SO, Masuda K, Otera H, Nakanishi Y, Nonaka I, Goto Y, Taguchi N, Morinaga H, Maeda M, Takayanagi R, Yokota S, Mihara K. "Mitochondrial fission factor Drp1 is essential for embryonic development and synapse formation in mice" *Nat Cell Biol*. 2009 Aug;11(8):958-66. Doi: 10.1038/ncb1907. Epub 2009 Jul 5.
  53. Shilpa Gandre-Babbe and Alexander M. van der Bliek "The novel tail-anchored membrane protein Mff controls mitochondrial and peroxisomal fission in mammalian cells" *Mol Biol Cell*. 2008 Jun; 19(6): 2402-2412. Doi: 10.1091/mbc.E07-12-1287.
  54. De Brito OM, Scorrano L. "Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria". *Nature* 2008 Dec 4;456(7222):605-10. Doi: 10.1038/nature07534.

55. Hailey DW, Rambold AS, Satpute-Krishnan P, Mitra K, Sougrat R, Kim PK, Lippincot-Schwartz J. "Mitochondria supply membrane for autophagosome biogenesis during starvation". *Cell*. 2010 May 14;141(4):656-67. Doi:10.1016/j.cell.2010.04.009.
56. Burmistrova OA, Goltsov AY, Abramova LI, Keleda VG, Orlova VA, Rogaev EI. "MicroRNA in schizophrenia: genetic and expression analysis of miR-130b(22q11)" *Biochemistry (Mosc)*. 2007 May; 72(5):578-82.
57. Kim VN, Nam JW "Genomics of microRNA". *Trends Genet* 2006 Mar;22(3):165-73. Epub 2006 Jan 30.
58. Bartel DP. "MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism and function" *Cell*. 2004 Jan 23;116(2):281-97.
59. Kim VN, Han J, Siomi MC "Biogenesis of small RNAs in animals" *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009 Feb;10(2):126-39. Doi: 10.1038/nm2632.
60. Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E, Norman J, Cooch N, Nishikura K, Sheikhattar R "TRBP recruits the dicer complex to Ago2 for micro RNA processing and gene silencing" *Nature* 2005 Aug 4;436(7051): 740-4. Epub 2005 Jun22.
61. Bartel DP. "Micro RNAs: target recognition and regulatory functions". *Cell* 2009 Jan 23; 136(2):215-33. Doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
62. Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, Sewer A, Lovino N, Aravin A, Pfeffer S, Rice A, Kamphorst AO, Landthaler M, Lin C, Hermida L, Fulci V, Chiaretti S, Foa R, Schliwka J, Fuchs U, Novosel A, Muller RU, Schemer B, Bissels U, Inman J, Phan Q, Chien M, Weir DB, Choksi R, De vita G, Frezzetti D, Trompeter HI, Hornung V, Teng G, Hermann G, Palkovits M, Di Lauro R, Wernet P, Macin G, Rogler CE, Nagle JW, Ju J, Papavasiliou FN, Benzing T, Lichter P, Tam W, Brownstein MJ, Bosio A, Borkhardt A, Russo JJ, Sander C, Zavolan M, Tuschl T. "A mammalian micro RNA expression atlas based on small RNA library sequencing" *Cell* 2007 Jun 29;129(7):1401-14.
63. Kosik KS, Krichevsky AM. "The elegance of the Micro RNAs: a neuronal perspective". *Neuron*. 2005 Sep. 15;47(6):779-82.

64. Bak M, Silahdaroglu A, Moller M, Christensen M, Rath MF, Skryabin B, Tommerup N, Kauppinen S. "MicroRNA expression in the adult mouse central nervous system" *RNA* 2008 Mar;14(3):432-44. Doi: 10.1261/rna.783108.Epub 2008 Jan 29.
65. Kye MJ, Lui T, Levy SF, C=XU NL, Groves BB, Bonneau R, Lao K, Kosik KS "Somatodendritic microRNAs identified by laser capture and multiplex RT-PCR". *RNA* 2007 Aug;13(8):1224-34.Epub 2007 Jun 25.
66. Orlangie Natera-Naranjo, Armaz Aschrafi, Anthony E. Gioio and Barry B. Kaplan "Identification and quantitative analyses of micro RNAs located in the distal axons of sympathetic neurons". *RNA*. 2010 Aug; 16(8): 1516-1529. Doi: 10.1261/rna.1833310.
67. He M, Liu Y, Wang X, Zhang MQ, Hannon GJ, Huang ZJ. "Cell-type-based analysis of microRNA profiles in the mouse brain" *Neuron*. 2012 Jan 12;73(1):35-48. Doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.010.
68. Sutton MA, Schuman EM. "Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory" *Cell* 2006 oct 6;127(1):49-58.
69. Jin P, Alisch RS, Warren ST. "RNA and microRNAs in fragile X mental retardation" *Nat. Cell Biol.* 2004 Nov;6(11): 1048-53.
70. Arshaf SI, McLoon AL, Sclarsic Sm, Kunes S. "Synaptic protein synthesis associated with memory is regulated by the RISC pathway in *Drosophila*" *Cell*. 2006 Jan 13;124(1):191-205.
71. Edbauer D, Neilson JR, Foster KA, Wang CF, Seeburg DP, Batterton MN, Tada T. Dolan BM, Sharp PA, Sheng M. "Regulation of synaptic structure and function by FMRP-associated microRNAs miR-125b and miR-132". *Neuron*. 2010 Feb 11;65(3):373-84. Doi:10.1016/j.neuron.2010.01.005.
72. MaCann C, Holohan EE, Das S. Dervan A, Larkin A, Lee JA. Rodrigues V, Parker R, Ramaswami M. "The Ataxin-2 protein is required for microRNA function and synapse-specific long-term olfactory habituation" *Proc. Natl Acad Sci U.S.A* 2011 Sep 6;108(36):E655-62. Doi: 10.1073/pnas.1107198108. Epub 2011 Jul27.
73. Kandel ER. "The biology of memory: a forty-year perspective". *J. Neurosci.* 2009 oct 14;29(41):12748-56. Doi:10.1523/JNEUROSCI.3958-09.2009.

74. Chratt GM, Tuebing F, Nigh EA, Kane CG, Sabatini ME, Kiebler M, Greenberg ME. "A brain – specific microRNA regulates dendritic spine development" *Nature* 2006 Jan 19;439(7074):283-9.
75. Gao J, Wang WY, MaoYW, Graff J, Guan JS, Pan L, Mak G, Kim D, Su SC, Tsai LH. "A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134" *Nature* 2010 Aug 26;466(7310):7310:1105-9. Doi:10.1038/nature09271. Epub 2010 Jul 11.
76. Van Os J, Kapur S. "Schizophrenia" *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):635-45. Doi: 10.1016/so140-6736(09)60995-8.
77. Pulver AE, Karayiorgou M, Wolyniec PS, Lasseter VK, Kasch L, Nestadt G, Antonarakis S, Housman D, Kazazian HH, Meyers D. "Sequential strategy to identify susceptibility gene for schizophrenia: report of potential linkage on chromosome 22q11-q13.1: part 1" *Am J Med Genet*. 1994 Mar 15;54(1):36-43.
78. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. "high rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome". *Arch gen Psychiatry*. 1999 Oct;56(10):945-5.
79. Stark KL, Xu B, Bagchi A, Lai WS, Liu H, Hsu R, Wan X, Pavlidis P, Mills AA, Karayiorgou M, Gogos JA. "Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in 22q11-deletion mouse model". *Nat Genet*. 2008 Jun;40(6):751-60. Doi:10.1038/ng.138.Epub 2008 May11.
80. Chahrour M, Zoghbi Hy. "The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology". *Neuron*. 2007 Nov 8;56(3):422-37.
81. Davis TH, Cullar TL, Koch SM, Barker AJ, Harfe BD, McManus MT, Ullian EM. "Conditionall loss of Dicer disrupts cellular and tissue morphogenesis in the cortex and hippocampus". *J Neurosci*. 2008 Apr 23;28(17):4322-30. Doi:10.1523/JNEUROSCI.4815-07.2008.
82. Konopka W, Kiryk A, Novak M, Herwerth M, Parkitna JR, Wawrzyniak M, Kowarsch A, Michaluk P, Dzwonek J, Arnsperger T, Wilczynski G, Merckenschlager M, Theis FJ, Kohr G, Kaczmarek L, Schultz G. " MicroRNA loss enhance learning and memory in mice". *J Neurosci*. 2010 Nov 3;30(44):14835-42. Doi:10.1523/JNEUROSCI.3030-10.2010.
83. Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, Betel D, puthanveetil Sv, Russo JJ, Sander C, Tuschl T, Kandel E. "Charasterization of small RNAs in Aplysia reveals a role for miR-124 in

- constraining synaptic plasticity through CREB". *Nuron*. 2009 Sep 24;63(6):803-17. Doi:10.1016/j.nouros.2009.05.029.
84. Prusiner, S. "Novel Proteinaceous Infectious Particles Cause Scrapie." *Science* 1982 Apr 9;216 (4542): 136–44. <https://doi.org/10.1126/science.6801762>.
  85. Pruisner SB. "Biology and genetics of prion diseases". *Annu Rev Microbiol*. 1994;48:655-86.
  86. Aguzzi A, Weissmann C. "Prion diseases". *Haemophilia*, 1998 Jul;4(4):619-27.
  87. Polymenidou M, Cleveland DW. "Prion-like spread of protein aggregates in neurodegeneration". *JExp Med*. 2012 May 7;209(5):889-93.doi: 10.1084/jem.20120741.
  88. Crow, E T., and Li, L.. "Newly Identified Prions in Budding Yeast, and Their Possible Functions." *Semin. Cell Dev Biol*. 2011 Jul;22(5):452-9. doi: 10.1016/j.semcdb.2011.03.003. Epub 2011 Mar 21.
  89. Coustou, V., Deleu,C., Saupe,S., and Begueret,J. "The Protein Product of the Het-s Heterokaryon Incompatibility Gene of the Fungus *Podospora Anserina* Behaves as a Prion Analog." *Proceedings of the National Academy of Sciences*1997 Sep 2;94 (18): 9773–8.
  90. Eaglestone, S S., Cox, B S., and Tuite, M F. "Translation Termination Efficiency Can Be Regulated in *Saccharomyces Cerevisiae* by Environmental Stress through a Prion-Mediated Mechanism." *EMBOJ*. 1999 Apr1;18 (7): 1974–81.
  91. Jarosz, D F., Lancaster, A K., Brown, J C., and Lindquist, S. "An Evolutionarily Conserved Prion-like Element Converts Wild Fungi from Metabolic Specialists to Generalists." *Cell* 2014 Aug 28; 158 (5). 1072–82. Doi: 10.1016/j.cell.2014.07.024.
  92. Martin, K C., Casadio, A., Zhu, H., Yaping, E., Rose, J C., Chen, M., Bailey, C H., and Kandel, E R. "Synapse-Specific, Long-Term Facilitation of *Aplysia* Sensory to Motor Synapses: A Function for Local Protein Synthesis in Memory Storage." *Cell* 1997 Dec 26;91 (7): 927–38.
  93. Casadio, A., Martin, K C., Giustetto, M., Zhu, H., Chen, M., Bartsch, D., Bailey, C H., and Kandel, E R. 1999. "A Transient, Neuron-Wide Form of CREB-Mediated Long-Term Facilitation Can Be Stabilized at Specific Synapses by Local Protein Synthesis." *Cell* 1999 Oct 15;99 (2): 221–37
  94. Frey U., Morris, RG. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 1997 Feb

6;385(6616): 533–6.

95. Lee, S H., Lim, C S., Park, H., Lee, J A., Han, J H., Kim, H., Cheang, Y H., Lee SH, Ko HG, Jang DH, Miniaci MC, Bartsch D, Kim E, Bailey CH. Kandel ER, Kaang BK. “Nuclear Translocation of CAM-Associated Protein Activates Transcription for Long-term facilitation in aplysia”. *Cell* 2007 May 18;129(4):801-12.
96. Barco, A., Alarcon, J M., and Kandel, E R. “Expression of Constitutively Active CREB Protein Facilitates the Late Phase of Long-Term Potentiation by Enhancing Synaptic Capture.” *Cell* 2002 Mar 8;108(5):689-703.
97. Dudek, S M., and Fields, R D. “Somatic Action Potentials Are Sufficient for Late-Phase LTP-Related Cell Signaling.” *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2002 Mar 19;99(6):3962-7. Epub 2002 Mar 12.
98. Martin, K C., Michael, D., Rose, J C., Barad, M., Casadio, A., Zhu, H., and Kandel, E R. “MAP Kinase Translocates into the Nucleus of the Presynaptic Cell and Is Required for Long-Term Facilitation in Aplysia.” *Neuron*. 1997 Jun;18(6):899-912.
99. Si, K., Lindquist, S., and Kandel, E R. “A Neuronal Isoform of the Aplysia CPEB Has Prion-Like Properties.” *Cell* 2003 Dec 26;115(7):879-91
100. Laura E Hake, Joel D Richter “ CPEB is a specificity factor that mediates cytoplasmic polyadenylation during *Xenopus* oocyte maturation”. *Cell* 1994 Nov 18. Pages 617-627, doi:10.1016/0092-8674(94)90547-9;
101. Si, K., Giustetto, M., Etkin, A., Hsu, R., Janisiewicz, A M., Miniaci, M C., Kim, J H., Zhu, H., and Kandel, E R. “A Neuronal Isoform of CPEB Regulates Local Protein Synthesis and Stabilizes Synapse-Specific Long-Term Facilitation in Aplysia.” *Cell* 2003 Dec 26; 115(7):893-904.
102. Miniaci MC, Kim JH, Puthanveetil Sv, Si K, Zhu H, Kandel ER, Bailey CH. “Sustained CPEB-dependent local protein synthesis is required to stabilize synaptic growth for persistence of long-term facilitation in Aplysia”. *Neuron*. 2008 Sep 25;59(6):1024-36. doi: 10.1016/j.neuron.2008.07.036.
103. Kandel, E R. “The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue between Gene and Synapses.” *Science*. 2001 Nov 2;294(5544):1030-8.
104. Crick, F. Memory and molecular turnover. *Nature*. 1984 Nov 8-14;312(5990):101.



105. Heinrich, S U., and Lindquist, S. “Protein-Only Mechanism Induces Self-Perpetuating Changes in the Activity of Neuronal Aplysia Cytoplasmic Polyadenylation Element Binding Protein (CPEB).” *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15;108(7):2999-3004. doi: 10.1073/pnas.1019368108. Epub 2011 Jan 26.
106. Ganusova, E E., Ozolins, L N., Bhagat, S., Newnam, P., Wegrzyn, R D., Sherman, M Y., Chernoff, Y O., and Newnam, G P. 2006. “Modulation of Prion Formation , Aggregation , and Toxicity by the Actin Cytoskeleton in Yeast Modulation of Prion Formation , Aggregation , and Toxicity by the Actin Cytoskeleton in Yeast” *Mol Cell Biol*. 2006 Jan;26(2):617-29.
107. Keleman K, Krüttner S, Alenius M, Dickinson BJ. “Function of the drosophila CPEB protein Orb2 in long-term courtship memory”. *Nat Neurosci*. 2007 Dec;10(12):1587-93. Epub 2007 Oct 28.
108. Krüttner, S., Stepien, B., Noordermeer, J N., Mommaas, M A., Mechtler, K., Dickson, B J., and Keleman, K. “Drosophila CPEB Orb2A Mediates Memory Independent of Its RNA-Binding Domain.” *Neuron*. 2012 Oct 18;76(2):383-95. doi: 10.1016/j.neuron.2012.08.028. Epub 2012 Oct 17.
109. Majumdar, A., Cesario, W C., White-Grindley, E., Jiang, H., Ren, F., Khan, M R., Li, L., et al. “Critical Role of Amyloid-like Oligomers of Drosophila Orb2 in the Persistence of Memory.” *Cell*. 2012 Feb 3;148(3):515-29. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.004. Epub 2012 Jan 26.
110. White-Grindley E, Li L, Mohammad Khan R, Ren F, Saraf A, Florens L, Si K. “Contribution of Orb2A stability in regulated amyloid-like oligomerization of Drosophila Orb2”. *PLoS Biol*. 2014 Feb 11;12(2):e1001786. doi: 10.1371/journal.pbio.1001786. eCollection 2014 Feb
111. Hosoda N<sup>1</sup>, Funakoshi Y, Hirasawa M, Yamagishi R, Asano Y, Miyagawa R, Ogami K, Tsujimoto M, Hoshino S. “Anti-proliferative protein Tob negatively regulates CPEB3 target by recruiting Caf1 deadenylase”. *EMBO J*. 2011 Apr 6;30(7):1311-23. doi: 10.1038/emboj.2011.37. Epub 2011 Feb 18.
112. Pi HJ, Lisman JE “Coupled phosphatase and kinase switches produce the tristability required for long-term potentiation and long-term depression”. *J Neurosci*. 2008 Dec 3;28(49):13132-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2348-08.2008.

113. Schratt GM<sup>1</sup>, Tuebing F, Nigh EA, Kane CG, Sabatini ME, Kiebler M, Greenberg ME. “A brain –specific microRNA regulates dendritic spine development”. *Nature*. 2006 Jan 19;439(7074):283-9.
114. Meng Y<sup>1</sup>, Zhang Y, Tregoubov V, Janus C, Cruz L, Jackson M, Lu WY, MacDonald JF, Wang JY, Falls DL, Jia Z. “ Abnormal spine morphology and enhanced LTP in LIMK-1 knockout mice”. *Neuron*. 2002 Jul 3;35(1):121-33.
115. Theis, M., Si,K., and Kandel,E R. “Two Previously Undescribed Members of the Mouse CPEB Family of Genes and Their Inducible Expression in the Principal Cell Layers of the Hippocampus.”*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Aug 5;100(16):9602-7. Epub 2003 Jul 18.
116. Alarcon, J M. “Selective Modulation of Some Forms of Schaffer Collateral-CA1 Synaptic Plasticity in Mice With a Disruption of the CPEB-1 Gene.” *Learn Mem*. 2004 May-Jun;11(3):318-27.
117. Chen, P J., and Huang,Y S. “CPEB2-EEF2 Interaction Impedes HIF-1 $\alpha$  RNA Translation.”*EMBO J*. 2012 Feb 15;31(4):959-71. doi: 10.1038/emboj.2011.448. Epub 2011 Dec 9.
118. Stephan, J S., Fioriti, L., Lamba,N., Colnaghi,L., Karl, K., Derkatch,I L., and Kandel,E R. “The CPEB3 Protein Is a Functional Prion That Interacts with the Actin Cytoskeleton.” *Cell Rep*. 2015 Jun 23;11(11):1772-85. doi: 10.1016/j.celrep.2015.04.060. Epub 2015 Jun 11.
119. Krüttner, S., Stepien, B., Noordermeer, J N., Mommaas, M A., Mechtler, K., Dickson, B J., and Keleman, K. “Drosophila CPEB Orb2A Mediates Memory Independent of Its RNA-Binding Domain.” *Neuron*. 2012 Oct 18;76(2):383-95. doi: 10.1016/j.neuron.2012.08.028. Epub 2012 Oct 17.
120. Fioriti, L., Myers, C., Huang, Y Y., Li, X., Stephan, J S., Trifilieff, P., Colnaghi, L., et al. “The Persistence of Hippocampal-Based Memory Requires Protein Synthesis Mediated by the Prion-like Protein CPEB3.” *Neuron*. 2015 Jun 17;86(6):1433-48. doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.021. Epub 2015 Jun 11.
121. Huang, Y S., Kan,M C., Lin,C L., and Richter,J D. 2006. “CPEB3 and CPEB4 in Neurons: Analysis of RNA-Binding Specificity and Translational Control of AMPA Receptor GluR2 MRNA.” *EMBO J*. 2006 Oct 18;25(20):4865-76. Epub 2006 Oct 5.

122. Pavlopoulos, E., Trifilieff, P., Chevalleyre, V., Fioriti, L., Zairis, S., Pagano, A., Malleret, G., and Kandel, E R. "Neuralized1 Activates CPEB3: A Function for Nonproteolytic Ubiquitin in Synaptic Plasticity and Memory Storage." *Cell*. 2011 Dec 9;147(6):1369-83. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.056.
123. Fiumara, F., Fioriti, L., Kandel, E R., and Hendrickson, W A. 2010. "Essential Role of Coiled Coils for Aggregation and Activity of Q/N-Rich Prions and PolyQ Proteins." *Cell*. 2010 Dec 23;143(7):1121-35. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.042 .
124. Drisaldi, B., Colnaghi, L., Fioriti, L., Rao, N., Myers, C., Snyder, A M., Metzger, D J., et al. "SUMOylation Is an Inhibitory Constraint That Regulates the Prion-like Aggregation and Activity of CPEB3." *Cell Rep*. 2015 Jun 23;11(11):1694-702. doi: 10.1016/j.celrep.2015.04.061. Epub 2015 Jun 11.
125. True, H L., Bedin, I., and Lindquist, S L. "Epigenetic Regulation of Translation Reveals Hidden Genetic Variation to Produce Complex Traits." *Nature*. 2004 Sep 9;431(7005):184-7. Epub 2004 Aug 15.
126. Hou, F., Sun, L., Zheng, H., Skaug, B., Jiang, Q X., and Chen, Z J. "MAVS Forms Functional Prion-like Aggregates to Activate and Propagate Antiviral Innate Immune Response." *Cell*. 2011 Aug 5;146(3):448-61. doi: 10.1016/j.cell.2011.06.041. Epub 2011 Jul 21.
127. Bolhuis, JJ., Zijlstra, G G O., Boer-Visser, A M. den, Zee, E A V. der, "Localized neuronal activation in the zebra finch brain is related to the strength of song learning". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Feb 29;97(5):2282-5.
128. Meparishvili M<sup>1</sup>, Nozadze M<sup>2</sup>, Margvelani G<sup>1</sup>, McCabe BJ<sup>3</sup>, Solomonian RO<sup>2</sup>. "A Proteomic study of Memory After Imprinting in the Domestic Chick". *Front Behav Neurosci*. 2015 Nov 26;9:319. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00319. eCollection 2015.
129. Li R<sup>1</sup>, Shen Y. "An old method facing a new challenge: re-visiting housekeeping proteins as internal reference control for neuroscience research". *Life Sci*. 2013 Apr 19;92(13):747-51. doi: 10.1016/j.lfs.2013.02.014. Epub 2013 Feb 27.

130. Ghosh R<sup>1</sup>, Gilda JE, Gomes AV. “The necessity of and strategies for improving confidence in the accuracy of western blots”. *Expert Rev Proteomics*. 2014 Oct;11(5):549-60. doi: 10.1586/14789450.2014.939635. Epub 2014 Jul 25.
131. Lenart J<sup>1</sup>, Kogut K<sup>2</sup>, Salinska E<sup>2</sup>. “Lateralization of housekeeping genes in the brain of one-day old chicks”. *Gene Expr Patterns*. 2017 Nov;25-26:85-91. doi: 10.1016/j.gep.2017.06.006. Epub 2017 Jun 15.
132. Afonina I<sup>1</sup>, Zivarts M, Kutyavin I, Lukhtanov E, Gamper H, Meyer RB. “Efficient priming of PCR with short oligonucleotides conjugated to a minor groove binder”. *Nucleic Acids Res*. 1997 Jul 1;25(13):2657-60.
133. Forester, Th. *Ann. Phys. (Leipzig)* (1948) 2, 55-57. Translated by R.S. Knox.
134. Lakowicz, J.R. “Principles of Fluorescence Spectroscopy”. (1983) Plenum Press, New York.
135. R Core Team, R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2015.
136. Solomon RO<sup>1</sup>, McCabe BJ<sup>2</sup>. “Molecular mechanisms of memory in imprinting”. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Mar;50:56-69. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.09.013. Epub 2014 Oct 2.
137. McCabe BJ<sup>1</sup>. “Imprinting”. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2013 Jul;4(4):375-390. doi: 10.1002/wcs.1231. Epub 2013 Feb 25.
138. Solomon RO<sup>1</sup>, Meparishvili M, Mikautadze E, Kunelauri N, Apkhazava D, McCabe BJ. “AMPA receptor phosphorylation and recognition memory: learning-related, time-dependent changes in the chick brain following filial imprinting”. *Exp Brain Res*. 2013 Apr;226(2):297-308. doi: 10.1007/s00221-013-3435-2. Epub 2013 Feb 20.
139. Sesaki H<sup>1</sup>, Jensen RE. “Division versus fusion: DNM1p and Fzo1p antagonistically regulates mitochondrial shape” *J Cell Biol*. 1999 Nov 15;147(4):699-706.
140. Westermann B<sup>1</sup>. “Mitochondrial fusion and fission in cell life and death”. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010 Dec;11(12):872-84. doi: 10.1038/nrm3013.
141. Chen H<sup>1</sup>, Chomyn A, Chan DC. “Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction”. *J Biol Chem*. 2005 Jul 15;280(28):26185-92. Epub 2005 May 17.

142. Li Z<sup>1</sup>, Okamoto K, Hayashi Y, Sheng M. “The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses”. *Cell*. 2004 Dec 17;119(6):873-87.
143. Flippo KH<sup>1</sup>, Strack S<sup>2</sup>. “Mitochondrial dynamics in neuronal injury, development and plasticity”. *J Cell Sci*. 2017 Feb 15;130(4):671-681. doi: 10.1242/jcs.171017. Epub 2017 Feb 2.
144. Hroudová J<sup>1</sup>, Singh N<sup>1</sup>, Fišar Z<sup>1</sup>. “Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases: relevance to Alzheimer’s disease” *Biomed Res Int*. 2014;2014:175062. doi: 10.1155/2014/175062. Epub 2014 May 12.
145. Gold PE<sup>1</sup>. “Regulation of memory – from the adrenal medulla to liver to astrocytes to neurons”. *Brain Res Bull*. 2014 Jun;105:25-35. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.12.012. Epub 2014 Jan 7.
146. Hebert-Chatelain E<sup>1,2,3</sup>, Desprez T<sup>1,2</sup>, Serrat R<sup>1,2</sup>, Bellocchio L<sup>1,2,4</sup>, Soria-Gomez E<sup>1,2</sup>, Busquets-Garcia A<sup>1,2</sup>, Pagano Zottola AC<sup>1,2</sup>, Delamarre A<sup>1,2</sup>, Cannich A<sup>1,2</sup>, Vincent P<sup>1,2</sup>, Varilh M<sup>1,2</sup>, Robin LM<sup>1,2</sup>, Terral G<sup>1,2</sup>, García-Fernández MD<sup>5,6</sup>, Colavita M<sup>1,2,7</sup>, Mazier W<sup>1,2</sup>, Drago F<sup>7</sup>, Puente N<sup>8,9</sup>, Reguero L<sup>8,9</sup>, Elezgarai I<sup>8,9</sup>, Dupuy JW<sup>10</sup>, Cota D<sup>1,2</sup>, Lopez-Rodriguez ML<sup>11</sup>, Barreda-Gómez G<sup>5</sup>, Massa F<sup>1,2</sup>, Grandes P<sup>8,9,12</sup>, Bénard G<sup>1,2</sup>, Marsicano G<sup>1,2</sup>. “A cannabinoid link between mitochondria and memory”. *Nature*. 2016 Nov 24;539(7630):555-559. doi: 10.1038/nature20127. Epub 2016 Nov 9.
147. Bolhuis JJ, Johnson MH, Horn G. “Effects of early experience on the development of filial preference in the domestic chick”. *Dev Psychobiol*. 1985 Jul;18(4):299-308.
148. Di Giorgio E<sup>1</sup>, Loveland JL<sup>1</sup>, Mayer U<sup>1</sup>, Rosa-Salva O<sup>1</sup>, Versace E<sup>1</sup>, Vallortigara G<sup>2</sup>. “Filial responses as predisposed and learned preferences: Early attachment in chicks and babies”. *Behav Brain Res*. 2017 May 15;325(Pt B):90-104. doi: 10.1016/j.bbr.2016.09.018. Epub 2016 Sep 8.
149. Mayer, U., Rosa-Salva, O., Lorenzi, E. & Vallortigara, G. “Social predisposition dependent neuronal activity in the intermediate medial mesopallium of domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*)”. *Behav Brain Res*. 2016 Sep 1;310:93-102. doi: 10.1016/j.bbr.2016.05.019. Epub 2016 May 9.
150. Horn, G. & McCabe, B. “Predispositions and Preferences - Effects on Imprinting of Lesions to the Chick Brain”. *Anim. Behav.* **32**, 288–292 (1984).

151. Zearfoss, N. R., Alarcon, J. M., Trifilieff, P., Kandel, E. & Richter, J. D. A “Molecular Circuit Composed of CPEB-1 and c-Jun Controls Growth Hormone-Mediated Synaptic Plasticity in the Mouse Hippocampus”. *J Neurosci.* 2008 Aug 20;28(34):8502-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1756-08.2008.
152. Xie, L., Mao, M., Xiong, K. & Jiang, B. “Circular RNAs: A Novel Player in Development and Disease of the Central Nervous System “. *Front Cell Neurosci.* 2017 Nov 8;11:354. doi: 10.3389/fncel.2017.00354. eCollection 2017.
153. Richter, J. D. CPEB: a life in translation. *Trends Biochem Sci.* 2007 Jun;32(6):279-85. Epub 2007 May 4.
154. Stephan JS<sup>1</sup>, Fioriti L<sup>2</sup>, Lamba N<sup>2</sup>, Colnaghi L<sup>1</sup>, Karl K<sup>2</sup>, Derkatch IL<sup>3</sup>, Kandel ER<sup>4</sup>. “The CPEB3 Protein Is a Functional Prion that Interacts with the Actin Cytoskeleton”. *Cell Rep.* 2015 Jun 23;11(11):1772-85. doi: 10.1016/j.celrep.2015.04.060. Epub 2015 Jun 11.
155. March, Z. M., King, O. D. & Shorter, J. “Prion-like domains as epigenetic regulators, scaffolds for subcellular organization, and drivers of neurodegenerative disease”. *Brain Res.* 2016 Sep 15;1647:9-18. doi: 10.1016/j.brainres.2016.02.037. Epub 2016 Mar 18.
156. Solomon RO<sup>1</sup>, McCabe BJ, Jackson AP, Horn G. “Clatrin proteins and recognition memory”. *Neuroscience.* 1997 Sep;80(1):59-67.
157. Solomon RO<sup>1</sup>, McCabe BJ, Horn G. “Neural cell adhesion molecules, learning, and memory in the domestic chick” *Behav Neurosci.* 1998 Jun;112(3):646-55
158. Solomon RO<sup>1</sup>, Kiguradze T, McCabe BJ, Horn G. “Neural cell adhesion molecules, Cam kinase II and long-term memory in the chick”. *Neuroreport.* 2000 Sep 28;11(14):3139-43.
159. Solomon RO<sup>1</sup>, Morgan K, Kotorashvili A, McCabe BJ, Jackson AP, Horn G. “Analysis of differential gene expression supports a role for amyloid precursor protein and a protein kinase C substrate (MARCKS) in long-term memory”. *Eur J Neurosci.* 2003 Mar;17(5):1073-81.
160. Solomon RO<sup>1</sup>, Kotorashvili A, Kiguradze T, McCabe BJ, Horn G. “Ca<sup>2+</sup>/calmodulin protein kinase II and memory: learning-related changes in a localized region of the domestic chick brain”. *J Physiol.* 2005 Dec 1;569(Pt 2):643-53. Epub 2005 Sep 22.

161. McCabe BJ<sup>1</sup>, Horn G. "Learning-related changes in Fos-like immunoreactivity in the chick forebrain after imprinting". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Nov 22;91(24):11417-21
162. Ambalavanar, R., McCabe, B. J., Potter, K. N. & Horn, G. Learning-related Fos-like immunoreactivity in the chick brain: Time-course and co-localization with GABA and parvalbumin. *Neuroscience*. 1999;93(4):1515-24.
163. McCabe, B. J. & Horn, G. "Learning and memory: regional changes in N-methyl-D-aspartate receptors in the chick brain after imprinting". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Apr;85(8):2849-53.
164. McCabe BJ<sup>1</sup>, Horn G, Kendrick KM. "GABA, taurine and learning: release of amino acids from slices of chick brain following filial imprinting". *Neuroscience*. 2001;105(2):317-24.
165. Sheu, F. S., McCabe, B. J., Horn, G. & Routtenberg, A. Learning selectively increases protein kinase C substrate phosphorylation in specific regions of the chick brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Apr 1;90(7):2705-9.
166. McCabe, B.J., Kendrick, K.M & Horn, G. Gamma-aminobutyric acid, taurine and learning release of amino acids slices of chick brain following filial imprinting. *Neuroscience* 105,317-324 (2001).
167. J., Johnson, M. & Horn, G. Effects of Early Experience on the Development of Filial Preference in Domestic Chick. *Dev. Psychobiol.* 18, 299-308 (1985).
168. Cursons, J. et al. Combinational Targeting by MicroRNAs Co-ordinates Posttranscriptional Control of EMT. *Cell Systems* 7, 77-91.e7 (2018).
169. Bracken, C.P., Scott, H.S. & Goodall, G.J. A networking-biology perspective of microRNA function and dysfunction in cancer. *Nature Reviews Genetics* 17, 719-732 (2016).
170. Ragusa, M. *et al.* miRNAs Plasma Profiles in Vascular Dementia: Biomolecular Data and Biomedical Implications. *Frontiers in Cellular Neuroscience* **10**, (2016).
171. Díez-Planelles, C. *et al.* Circulating microRNAs in Huntington's disease: Emerging mediators in metabolic impairment. *Pharmacological Research* **108**, 102–110 (2016).
172. Jiang, S., Teague, A. M., Tryggestad, J. B. & Chernausk, S. D. Role of microRNA-130b
173. in placental PGC-1 $\alpha$ /TFAM mitochondrial biogenesis pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **487**, 607–612 (2017).

174. Ofori, J. K. *et al.* Elevated miR-130a/miR130b/miR-152 expression reduces intracellular ATP levels in the pancreatic beta cell. *Scientific Reports* **7**, (2017).
175. Richter, J. D. CPEB: a life in translation. *Trends Biochem.Sci.* **32**, 279-285 (2007).
176. Stephan, J. S. *et al.* The CPEB3 Protein Is a Functional Prion that Interacts with the ActinCytoskeleton. *Cell Reports* **11**, 1772-1785 (2015).
177. McCabe , B.J. Imprinting, Wily interdisciplinary Reviews-Cognitive Science 4, 375-390 (2013).
178. Cipolla-Neto, J., Horn, G. & McCabe, B. J. Hemispheric asymmetry and imprinting: the effect of sequential lesions to the hyperstriatum ventrale. *Experimental Brain Research* **48**, 22-27 (1982).

### 3.2. သဘော

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29189636>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30487553>