

მიელინის ფუძე ცილის იზომერების მონაწილეობა ნეიროანთებით

პროცესებში

მარია ჩიკვილაძე

*სადისერტაციო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტზე ბიოქიმიის
დოქტორის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნების შესაბამისად*

ბიოქიმიის და მოლეკულური ბიოტექნოლოგიის სადოქტორო პროგრამა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ლალი შანშიაშვილი, პროფესორი

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი, 2026

განაცხადი

როგორც წარდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის „მიელინის ფუძე ცილის იზომერების მონაწილეობა ნეიროანთებით პროცესებში“ ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი წარმოადგენს ორიგინალურ ნამუშევარს და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ აქამდე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში არ არის მოხსენიებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად.

მარიკა ჩიკვილაძე

თარიღი: 28.05.2026

აბსტრაქტი

გაფანტული სკლეროზი წარმოადგენს ცენტრალური ნერვული სისტემის ქრონიკულ დემიელინიზაციურ დაავადებას, რომლის პათოგენეზშიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნეიროანთებითი პროცესები და გლიური უჯრედები, განსაკუთრებით ასტროციტები. მიელინის ფუძე ცილა (მფც) მიელინის ერთ-ერთი ძირითადი კომპონენტია და წარმოდგენილია სხვადასხვა მუხტისმიერი იზომერების სახით, რომლებიც პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციების, ფოსფორილირებისა და ციტრულინირების შედეგად წარმოიქმნება. აღნიშნული მოდიფიკაციები ცვლიან მფც-ის სტრუქტურასა და ბიოლოგიურ თვისებებს, რაც გავლენას ახდენს ნეიროანთებითი პროცესების მიმდინარეობაზე.

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მფც-ის იზომერების (C1 - არამოდიფიცირებული, C4 - ფოსფორილირებული და C8 - ციტრულინირებული) გავლენის შესწავლა ასტროციტების ფუნქციურ აქტივობასა და ციტოკინურ პასუხზე. კვლევა ჩატარდა ვირთაგვას პირველადი ასტროციტული კულტურების გამოყენებით. შეფასდა მფც-ის იზომერების გავლენა გლუტამატის შთანთქმასა და გამოთავისუფლებაზე, EAAT2-ის, PPAR- γ -ს, I κ B- α -ს, HMGB1-ისა და LXR-ის ექსპრესიაზე, ასევე აზოტის ოქსიდისა (NO) და ინტერლეიკინ-17A-ს (IL-17A) სეკრეციაზე. განსაკუთრებული ყურადღება დაეთმო ასტროციტების ციტოკინური და ქემოკინური პროფილის ანალიზს.

მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ მფც-ის იზომერები ასტროციტებზე განსხვავებულ და იზომერ-სპეციფიკურ ეფექტებს ავლენენ. C1 ზრდიდა გლუტამატის შთანთქმას, აძლიერებდა PPAR- γ -ს, EAAT2-ისა და LXR-ის ექსპრესიას და ამცირებდა ანთებითი ციტოკინების - IL-1 β -ის, IL-6-ისა და GM-CSF-ის - დონეს, პარალელურად კი ზრდიდა IL-10-ის ექსპრესიას. C4 ავლენდა შუალედურ პროფილს და იწვევდა ფრაქტალკინის, MIP-3 α -ს, VEGF-A-ისა და TIMP-1-ის ექსპრესიას. მათგან განსხვავებით, C8 -

ციტრულირებული იზომერი იწვევდა ასტროციტების ანთებითი აქტივობის გაძლიერებას: ამცირებდა გლუტამატის გამოყოფას, ზრდიდა HMGB1-ის ექსპრესიას, ამცირებდა I κ B-ს დონეს და აძლიერებდა აზოტის ოქსიდისა და IL-17A-ის სეკრეციას, რაც მიუთითებს NF- κ B-ს სასიგნალო გზის აქტივაციაზე. ამასთან, C8 მნიშვნელოვნად ზრდიდა IL-1 α/β -ის, TNF- α -სა და GM-CSF-ის ექსპრესიას. ყველა იზომერი თრგუნავდა IFN- γ -ის, IL-4-ისა და CNTF-ის ექსპრესიას.

კვლევის შედეგები ადასტურებს, რომ მფც-ის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ასტროციტებით გაშუალებული ნეიროანთებითი პროცესების რეგულაციაში. განსაკუთრებით, ციტრულირებული C8 იზომერი ასოცირებული იყო მკვეთრად გამოხატულ ანთებით ფენოტიპთან, რაც მიაწინებს მის მნიშვნელოვან როლზე გაფანტული სკლეროზის დროს ქრონიკული ნეიროანთებისა და დემიელინიზაციის პროცესების პროგრესირებაში.

ძირითადი საძიებო სიტყვები: მიელინის ფუძე ცილა, გლუტამატი, დემიინირება, ასტროციტები, ანთება, ციტოკინები.

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic demyelinating disease of the central nervous system in which neuroinflammatory processes and glial cells, particularly astrocytes, play an important role in disease pathogenesis. Myelin basic protein (MBP) is one of the major components of myelin and exists in different charge isomeric forms generated by post-translational modifications, including phosphorylation and citrullination. These modifications alter the structural and biological properties of MBP, thereby influencing the progression of neuroinflammatory processes.

The aim of the present study was to investigate the effects of MBP isomers (C1 - unmodified, C4 - phosphorylated, and C8 - citrullinated) on astrocyte functional activity and cytokine responses. The study was performed using primary cultures of rat astrocytes. The effects of MBP isomers on glutamate uptake and release, as well as on the expression of EAAT2, PPAR- γ , I κ B- α , HMGB1, and LXR, were evaluated. In addition, nitric oxide (NO) and interleukin-17A (IL-17A) secretion were assessed. Particular attention was paid to the analysis of astrocytic cytokine and chemokine profiles.

The obtained results demonstrated that MBP isomers exert distinct and isomer-specific effects on astrocytes. C1 increased glutamate uptake, enhanced the expression of PPAR- γ , EAAT2, and LXR, and reduced the levels of inflammatory cytokines, including IL-1 β , IL-6, and GM-CSF, while simultaneously increasing IL-10 expression. C4 exhibited an intermediate profile and induced the expression of fractalkine, MIP-3 α , VEGF-A, and TIMP-1. In contrast, the citrullinated C8 isomer enhanced inflammatory astrocyte activity: it reduced glutamate release, increased HMGB1 expression, decreased I κ B levels, and enhanced nitric oxide and IL-17A secretion, indicating activation of the NF- κ B signaling pathway. Furthermore, C8 significantly increased the expression of IL-1 α/β , TNF- α , and GM-CSF. All MBP isomers suppressed the expression of IFN- γ , IL-4, and CNTF.

The findings of this study demonstrate that post-translational modifications of MBP play an important role in the regulation of astrocyte-mediated neuroinflammatory processes. In particular, the citrullinated C8 isomer was associated with a markedly pronounced inflammatory phenotype, indicating its significant role in the progression of chronic neuroinflammation and demyelination in multiple sclerosis.

Key Words: Myelin basic protein, Glutamate, Deimination, Astrocytes, Inflammation, Cytokines.

სარჩევი

აბსტრაქტი	ii
Abstract	iv
სარჩევი.....	vi
აბრევიატურების ჩამონათვალი.....	xi
შესავალი	1
1 ლიტერატურის მიმოხილვა.....	6
1.1 მიელინი - ზოგადი მიმოხილვა.....	6
1.2 მიელინის გარსი და გ-თანაფარდობა.....	8
1.3 მიელინის შემადგენლობა.....	10
1.3.1 მიელინის წყალი	11
1.3.2 მიელინის ლიპიდები	12
1.3.2.1 ღვიძლის იქს რეცეპტორები	14
1.3.2.2 ფოსფოლიპიდები	16
1.3.3 მიელინის ცილები.....	17
1.3.3.1 პროტეოლიპიდური ცილა.....	19
1.3.3.2 გაფანტული სკლეროზი.....	19
1.3.3.3 მიელინის ფუძე ცილა და მისი ბიოლოგიური ფუნქცია.....	21
1.3.3.4 მიელინის ფუძე ცილის იზოფორმები.	22
1.3.3.5 მიელინის ფუძე ცილის იზომერები.....	25
1.3.3.6 მიელინის ფუძე ცილის ფოსფორილირება.	27
1.3.3.7 მიელინის ფუძე ცილის ციტრულინირება	29
1.3.3.8 პეპტიდილარგინინ დეიმინაზები	33
1.4 გლიური უჯრედები	36
1.4.1 ოლიგოდენდროციტები	36
1.4.2 მიკროგლია	41

1.4.3 ასტროციტები	44
1.4.3.1 ასტროციტები და გლუტამატი	46
1.4.4 ციტოკინური პროფილი.....	53
1.4.4.1 ასტროციტების მიერ ანთებითი ციტოკინების სეკრეცია.....	54
1.4.4.2 ნეიტროფილების მიმზიდველი CXCL ქემოკინები.....	55
1.4.4.3 ნეიტროტროფული და ზრდის ფაქტორები	57
1.4.4.4 მონოციტ/მაკროფაგებისა და ლიმფოციტების მიმზიდველი ქემოკინები...	58
1.4.4.5 ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინები	59
1.4.4.6 ანგიოგენური და ქსოვილის რემოდელირების ფაქტორები	60
1.5 მაღალ მობილობის ჯგუფი B1-ის ცილები.....	61
1.6 ეპიგენეტიკური ფაქტორები	62
2 მასალა და მეთოდები	65
2.1 მიელინის ფუძე ცილის გამოყოფა და გასუფთავება	65
2.2 ცხოველების წყარო და ევთანაზია	66
2.3 ასტროციტების პირველადი კულტურის მიღება.....	66
2.4 უჯრედების ინკუბაცია მფც-სთან	67
2.5 ვესტერნ ბლოტინგი	68
2.6 გლუტამატის შთანთქმისა და გამოყოფის განსაზღვრა.....	68
2.7 გლუტამატის განსაზღვრა ფლუორიმეტრიული მეთოდით	69
2.8 IL-17A- დეტექცია ELISA მეთოდით.....	70
2.9 აზოტის ოქსიდის განსაზღვრა.....	70
2.10 ციტოკინური პროფილის შეფასება.....	71
2.11 დნმ-ის ექსტრაქცია და პჯრ.....	72
2.12 სტატისტიკური ანალიზი.....	72
3 მიღებული შედეგები	74
3.1 C1-ისა და C8-ის გავლენა გლუტამატის შთანთქმისა და გამოთავისუფლებაზე ასტროციტებში.	74
3.2 C1-ისა და C8-ის გავლენა EAAT2-ის, PPAR- γ -ს, I κ B-სა და HMGB1-ის ექსპრესიაზე ასტროციტებში.	75
3.3 C1-ისა და C8-ის გავლენა NO-სა და IL-17A-ს სეკრეციაზე ასტროციტებში.....	82

3.4 მფც-ის იზომერების გავლენა ასტროციტების ციტოკინურ პროფილზე	86
3.4.1 ანთებითი ციტოკინები	89
3.4.2 ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინები.....	92
3.4.3 ნეიტროფილების მიმზიდველი CXC ქემოკინები.....	94
3.4.4 მონოციტების/მაკროფაგების და ლიმფოციტების მიმზიდველი ქემოკინები ...	96
3.4.5 ნეიროტროფული და ზრდის ფაქტორები	100
3.5 LXR-ის ექსპრესია ასტროციტებში.....	105
3.6 დნმ-ის გლობალური მეთილირება ასტროციტებში	107
4 მიღებული შედეგების განხილვა	109
დასკვნა.....	125
გამოყენებული ლიტერატურა.....	127

ილუსტრაციების ჩამონათვალი

სურათი 1. მიელინის გარსის სტრუქტურა. მიელინიზებული აქსონი (ა), ორშრიანი მემბრანები (ბ).

სურათი 2. მღრღნელისა (ა) და ადამიანის (ბ) მფც გენის სტრუქტურული ორგანიზაცია და კლასიკური მფც-ის ალტერნატიული სპლაისინგის შედეგად წარმოქმნილი იზოფორმები.

სურათი 3. არგინინის გარდაქმნა ციტრულინად.

სურათი 4. დეიმინირების გზა დემიელინიზაციით მიმდინარე დაავადების პათოგენეზში.

სურათი 5. გლუტამატის შთანთქმისა და გამოთავისუფლების ცვლილებები ასტროციტებში, C8-ისა და C1-ით ზემოქმედების შემდეგ.

სურათი 6. ასტროციტებში EAAT-2-ის ექსპრესიის ცვლილება მფც-ს C1 და C8 იზომერების გავლენით.

სურათი 7. ასტროციტებში PPAR- γ -ს ექსპრესიის ცვლილება მფც-ს C1 და C8 იზომერების გავლენით.

სურათი 8. ასტროციტებში, I κ B- α -ს ექსპრესიის ცვლილება მფც-ს C1 და C8 იზომერების გავლენით.

სურათი 9. ასტროციტებში HMGB1-ის ექსპრესიის ცვლილება მფც-ს C1 და C8 იზომერების გავლენით.

სურათი 10. LPS-ის, C8 და C1 იზომერების გავლენა NO-ის სეკრეციაზე ასტროციტებში.

სურათი 11. ინტერლეიკინ 17A-ს ექსპრესიის ცვლილება ასტროციტებში მფც-ის C8 და C1 იზომერების გავლენით გლუტამატის თანაობისას და მის გარეშე.

სურათი 12. ასტროციტების ციტოკინური პროფილი საკონტროლო და მიელინის ფუძე ცილის მუხტისმიერი იზომერებით (C1, C4 და C8) დამუშავებულ ნიმუშებში.

სურათი 13. ანთებითი ციტოკინების პროდუქცია ასტროციტებში, მფც-ის იზომერებით დამუშავების შემდეგ.

სურათი 14. ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების სეკრეცია ასტროციტების მიერ მფც-ის ზემოქმედების შედეგად .

სურათი 15. ნეიტროფილთა მიმზიდველი ქემოკინების წარმოქმნა ასტროციტების მიერ მფც-ის ზემოქმედების შემდეგ.

სურათი 16. მონოციტების/მაკროფაგების და ლიმფოციტების მიმზიდველი ქემოკინების სეკრეცია ასტროციტების მიერ მფც-ის ზემოქმედების შედეგად.

სურათი 17. ნეიროტროფული ფაქტორების ექსპრესია ასტროციტების მიერ მფც-ის ზემოქმედების შედეგად.

სურათი 18. ანგიოგენეზისა და უჯრედგარე მატრიქსის მარეგულირებელი ფაქტორების წარმოქმნა ასტროციტების მიერ მფც-ის ზემოქმედების შედეგად.

სურათი 19. LXR ექსპრესიის ცვლილება ასტროციტებში მფც-ს C1, C4 და C8 იზომერების ზემოქმედების შედეგად.

სურათი 20. დნმ-ის გლობალური მეთილირების ანალიზი ასტროციტებში მფც-ის იზომერების ზემოქმედებით.

ცხრილი 1. მიელინის ფუძე ცილის იზომერების საპასუხოდ, ასტროციტების ციტოკინური პროფილის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები.

აბრევიატურების ჩამონათვალი

24 (S)-OHC - 24(S) - ჰიდროქსი ქოლესტერინი

Act1 - ადაპტორული ცილა

AMPA – α -ამინო-3-ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსალპროპიონური მჟავა

ApoE - აპოლიპოპროტეინი E

BDNF - თავის ტვინის ნეიროტროფული ფაქტორი

bFGF - ძირითადი ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი

CCR (1,2,5) - C-C მოტივის შემცველი ქემოკინის რეცეპტორი (1,2,5)

CD45 – დიფერენცირების კლასტერი 45

CINC-2 - ციტოკინით ინდუცირებული ნეიტროფილების ქემოატრაქტანტი-2

CINC-3 - ციტოკინით ინდუცირებული ნეიტროფილების ქემოატრაქტანტი-3

CNTF - ცილიარული ნეიროტროფული ფაქტორი

COX-2 - ციკლოოქსიგენაზა-2

CX3CL1 - ფრაქტალკინი

DAMPs - დაზიანებასთან ასოცირებული მოლეკულური პატერნები

DNMTs - დნმ-მეთილტრანსფერაზები

EAAT - ამგაზნებელი ამინომჟავების ტრანსპორტერი

ErbB - ერითრობლასტური ლეიკემიის ვირუსული ონკოგენის ჰომოლოგი

FGF – ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი

GABA - გამა-ამინოერბოს მჟავა

GFAP – გლიური ფიბრილარული მჟავე ცილა

GLAST - გლუტამატ-ასპარტატის ტრანსპორტერი

GLT-1 - გლუტამატის ტრანსპორტერი-1

GM-CSF - გრანულოციტ-მაკროფაგების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი

GSK - გლიკოგენის სინთაზას კინაზა

GTP – გუანოზინ ტრიფოსფატი

HIF-1 α - ჰიპოქსიით ინდუცირებადი ფაქტორი 1 α

HMGB1 - მაღალი მობილობის ჯგუფ B1-ის ცილები

ICAM-1 - უჯრედშიდა ადჰეზიური მოლეკულა 1

IFN- γ - ინტერფერონ- γ

I κ B - NF- κ B-ის ინჰიბიტორი

IL-17A - ინტერლეიკინ-17A

iNOS - ინდუცირებადი აზოტის ოქსიდის სინთაზა

IP3 - ინოზიტოლ ტრიფოსფატი

LIF - ლეიკემიის ინჰიბიტორული ფაქტორი

LIX - ლიპოპოლისაქარიდით ინდუცირებული CXC ქემოკინი

LPS - ლიპოპოლისაქარიდი

LRP-1 - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის რეცეპტორთან დაკავშირებული ცილა 1

LXR - ღვიძლის X რეცეპტორი

MAG - მიელინთან ასოცირებული გლიკოპროტეინი

MAPK - მიტოგენით გააქტიურებული პროტეინკინაზა

MCP-1 (CCL2) - მონოციტების ქემოატრაქტანტი ცილა-1

MCT1 - მონოკარბოქსილატის ტრანსპორტერი 1

mGluR (2, 3, 5) - მეტაბოტროპული გლუტამატის რეცეპტორი

MIP-3 α (CCL20) - მაკროფაგების ანთებითი ცილა-3 α

MMP - მატრიქს მეტალოპროტეინაზა

MOG - მიელინის ოლიგოდენდროციტების გლიკოპროტეინი

MRI - მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია

NF- κ B – ბირთვული ფაქტორი კაპა B

NGF - ნერვული ზრდის ფაქტორი

NLRP3 - NLR ოჯახის, პირინის დომენის შემცველი ცილა 3

NMDA - N-მეთილ-D-ასპარტატი

NO - აზოტის ოქსიდი

OWLS - ოპტიკური ტალღის წარმმართველის სინათლის სპექტრომეტრი

PADI - პეპტიდილარგინინ დეიმინაზები

pI - იზოელექტრული წერტილი

PI3K/Akt - ფოსფოინოზიტიდ 3-კინაზა/პროტეინკინაზა B

PKA - პროტეინკინაზა A

PKC - პროტეინკინაზა C

PLP - პროტეოლიპიდური ცილა

PPAR- γ - პეროქსისომების პროლიფერატორით აქტივირებადი რეცეპტორი γ

PRRs - ნიმუშების ამომცნობ რეცეპტორები

RANKL — ბირთვული ფაქტორი კაპა B-ის რეცეპტორის აქტივატორის ლიგანდი.

SAM - S-ადენოზილმეთიონინი

SAT/ATA - სისტემა A-ის ტიპის ნატრიუმდამოკიდებული ნეიტრალური ამინომჟავების ტრანსპორტერი

SN1 – სისტემა N-ის ტიპის ნატრიუმდამოკიდებული ნეიტრალური ამინომჟავების ტრანსპორტერი

STAT3 - სიგნალის გადამცემი და ტრანსკრიფციის გამააქტივებელი-3

TGF- β - ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორი ბეტა

TIMP-1 - მეტალოპროტეინაზა-1-ის ქსოვილოვანი ინჰიბიტორი

TNF- α - სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი α

VEGF-A - სისხლძარღვოვანი ენდოთელური ზრდის ფაქტორი-A

xc- ან xCT - ნატრიუმ დამოუკიდებელი ცისტეინ/გლუტამატის ანტიპორტერი

YY1 – ტრანსკრიფციული ფაქტორი ინ იან 1

გს - გაფანტული სკლეროზი

ეაე - ექსპერიმენტული აუტოიმუნური ენცეფალომიელიტი

მფც- მიელინის ფუძე ცილა

პნს - პერიფერიული ნერვული სისტემა

პჯრ - პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია

ცნს- ცენტრალური ნერვული სისტემა

შესავალი

თანამედროვე მეცნიერების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მიმართულებას წარმოადგენს გლიური უჯრედების, განსაკუთრებით ასტროციტების, როლის შესწავლა ცენტრალური ნერვული სისტემის დემიელინიზაციით მიმდინარე დაავადებების პათოგენეზში. დღეისათვის ცნობილია, რომ ასტროციტები არა მხოლოდ ნერვული ქსოვილის სტრუქტურულ და მეტაბოლურ მხარდაჭერას უზრუნველყოფენ, არამედ აქტიურად მონაწილეობენ ნეირონთებითი პროცესების რეგულაციაში, ჰემატოენცეფალური ბარიერის ფუნქციური მთლიანობის შენარჩუნებასა და ნეირონული ჰომეოსტაზის კონტროლში. აღნიშნული ფუნქციების დარღვევა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ისეთი დაავადებების განვითარებასა და პროგრესირებაზე, როგორიცაა გაფანტული სკლეროზი (გს). მიუხედავად მრავალწლიანი კვლევებისა, გს-ის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები ჯერ კიდევ არ არის სრულად შესწავლილი, რაც განსაკუთრებით ზრდის ინტერესს ასტროციტების მიერ გაშუალებული ანთებითი, მეტაბოლური და ნეიროდეგენერაციული პროცესების მიმართ.

ასტროციტები ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს), იმუნური მიკროგარემოს განუყოფელი კომპონენტები არიან და აქტიურად რეაგირებენ დაზიანებასა და დემიელინიზაციაზე, ციტოკინებისა და ქემოკინების ფართო სპექტრის სეკრეციის გზით. გაფანტული სკლეროზისა და მისი ცხოველური მოდელის, ექსპერიმენტული აუტოიმუნური ენცეფალომიელიტის (ეაე) დროს, რეაქტიული ასტროციტები ავლენენ ე.წ. იანუსისებურ, ორმაგ როლს: ერთი მხრივ, ისინი წარმოქმნიან პროანთებით მედიატორებს, რომლებიც ხელს უწყობენ იმუნური უჯრედების რეკრუტირებას და ქსოვილოვანი დაზიანების განვითარებას, ხოლო მეორე მხრივ, გამოყოფენ ანთების საწინააღმდეგო და ნეიროტროფულ ფაქტორებს, რომლებიც რეგენერაციულ პროცესებსა და ქსოვილთა აღდგენას უწყობენ ხელს (Gaudet & Fonken, 2018; Kiray et al., 2016; Li et al., 2016).

მიელინის ფუძე ცილა (მფც) არის 18.5 kDa მოლეკულური მასის მქონე ცილა, რომელიც წარმოადგენს ცენტრალური ნერვული სისტემის მიელინის მნიშვნელოვან კომპონენტს. მფც - მიელინის ძირითადი ანტიგენი, დემიელინიზაციის პროცესში პროტეოლიზური ფერმენტების ზემოქმედებისაგან დაუცველი რჩება. აქტიური გაფანტული სკლეროზის კერებში მფც-ის ფრაგმენტები გამოიყოფა უჯრედგარე სივრცეში და შესაძლოა დაზიანებასთან ასოცირებული მოლეკულური პატერნების (DAMPs) ფორმირება მოახდინოს, რაც იწვევს ასტროციტებისა და მიკროგლიის აქტივაციას. მნიშვნელოვანია, რომ მფც წარმოადგენილია სხვადასხვა მუხტისმიერი იზომერების სახით, რაც განპირობებულია ინტენსიური პოსტრანსლაციური მოდიფიკაციებით, მათ შორის ფოსფორილირებითა და ციტრულინირებით (Boggs, 2006). აღნიშნული მოდიფიკაციები ცვლიან მფც-ის სტრუქტურასა და ელექტრულ მუხტს, რაც პოტენციურად განსაზღვრავს გლიური უჯრედების მიერ მიელინის ნარჩენების ამოცნობისა და მათზე რეაგირების ხასიათს (Shanshiashvili et al., 2014).

მფც-ის ციტრულინირება, დადებითად დამუხტული არგინინის ნეიტრალურ ციტრულინად გარდაქმნა, მნიშვნელოვნად მომატებულია გაფანტული სკლეროზის კერებში (Standiford et al., 2021). ჰიპერციტრულინირებული მფც (რომელსაც მუხტზე დაფუძნებულ ნომენკლატურაში ხშირად C8 იზომერს უწოდებენ) სტრუქტურულად ნაკლებად კომპაქტურია და იმუნოდომინანტურ ეპიტოპებს დაუცველს ტოვებს (Shanshiashvili et al., 2003). წინა კვლევებმა აჩვენა, რომ ციტრულინირებული მფც ძლიერ იმუნოგენური და პროანთებითია: მას შეუძლია თანდაყოლილი იმუნური პასუხების ინიცირება, რაც მაკროფაგების ანთებითი ფენოტიპებისკენ გადახრას იწვევს (Tsitsilashvili et al., 2019). Moscarello-მ და კოლეგებმა, ჯერ კიდევ 2007 წელს წამოაყენეს ჰიპოთეზა, რომ გაფანტული სკლეროზის კერებში დეიმინირებული მფც ზრდის ასტროციტების უნარს პროანთებითი მედიატორების გამოყოფის მიმართ, რითაც აღნიშნული მფც-ის იზომერის მოქმედება უკავშირდება ქრონიკულ ანთებას (Moscarello et al., 2007).

ფოსფორილირება წარმოადგენს მფც-ის კიდევ ერთ ფართოდ გავრცელებულ პოსტრანსლაციურ მოდიფიკაციას, თუმცა მისი როლი გაფანტული სკლეროზის პათოგენეზში შედარებით ნაკლებადაა შესწავლილი. მფც შეიძლება ფოსფორილირდეს

სხვადასხვა კინაზების მიერ, რაც პოტენციურად ცვლის მის ელექტრულ მუხტს (კერძოდ, ნეგატიური მუხტების დამატებით) და მოლეკულურ ურთიერთქმედებებს. ზოგიერთი კვლევა აჩვენებს, რომ მფც-ის ფოსფორილირებამ შესაძლოა შეამციროს მისი მემბრანასთან შეკავშირების აფინურობა და გავლენა მოახდინოს ანტიგენურობაზე (Boggs, 2006).

ასტროციტები წამყვანი მოთამაშეები არიან უჯრედგარე გლუტამატის რეგულირებაში. გლუტამატის უჯრედგარე სივრციდან შთანთქმის ძირითად მექანიზმს, მასე მაღალი აფინურობის მქონე გლუტამატის ტრანსპორტერების არსებობა წარმოადგენს, რაც იცავს თავის ტვინს გლუტამატიტ გამოწვეული ნეირონების ზედმეტი აგზნებისგან (Schousboe et al., 2014). ექსციტოტოქსიკურობა არის მნიშვნელოვანი მექანიზმი სხვადასხვა დარღვევების დროს და ასტოციტ-ოლიგოდენდროციტების ურთიერთკავშირი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს გლუტამატ დამოკიდებული იმუნოპათოგენეზის დროს. ოლიგოდენდროციტები მგრძნია რენი არიან ექსციტოტოქსიური დაზიანებების მიმართ და გლუტამატის მაღალი კონცენტრაცია უჯრედგარე სივრცეში იწვევს ოლიგოდენდროციტების სიკვდილს, რაც თავის მხრივ, საწყისი საფეხურია დემიელინიზაციით მიმდინარე დაავადებების განვითარების პროცესში (Matute et al., 2001).

ასტროციტებში გლუტამატის გამოთავისუფლების რეგულაცია ან ამგაზნებელი ამინომჟავების ტრანსპორტერების (EAAT) აქტივობის გაძლიერება შესაძლოა წარმოადგენდეს პერსპექტიულ თერაპიულ მიდგომას გლუტამატიტ განპირობებული ექსციტოტოქსიკურობით მიმდინარე დაავადებების მართვისთვის. მეორეს მხრივ, გლუტამატს ასევე შეუძლია ხელი შეუწყოს ოლიგოდენდროციტების დიფერენციაციას სხვადასხვა გლუტამტერგული რეცეპტორების გააქტიურებით (Tsitsilashvili et al., 2018) და ასევე არეგულიროს რემიელინიზაციის პროცესი (Wheeler & Fuss, 2016). ამრიგად, უჯრედგარე გლუტამატის ასტროციტებზე დამოკიდებული შთანთქმა-გამოთავისუფლების ვარიაცია შეიძლება იყოს აუცილებელი ოლიგოდენდროციტების ჰომეოსტაზისთვის.

ჩვენს მიერ ჩატარებულმა ბოლოდროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ უჯრედგარე გლუტამატი შესაძლოა მონაწილეობდეს მაკროფაგების პლასტიურობაში პეროქსისომების პროლიფერატორით აქტივირებადი რეცეპტორი γ -სა (PPAR- γ) და EAAT2-ის ექსპრესიის ინდუცირებით (Shanshiashvili et al., 2017). გლუტამატის უჯრედშიდა კონცენტრაციის ზრდამ შეიძლება გამოიწვიოს ჟანგითი მეტაბოლიზმის გადაწყობა და დააჩქაროს მაკროფაგების პლასტიურობა იმუნოსუპრესორული ფენოტიპების მიმართ. მიკროგლია და ასტროციტები კრიტიკულად მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნეიროანთებითი დაავადებების განვითარებაში (Fakhoury, 2018; Palpagama et al., 2019), რაც იმაზე მიუთითებს, რომ PPAR- γ და EAAT2-ის რეგულირებას შეუძლია მნიშვნელოვანი როლი ითამაშოს ამ უჯრედებში ნეიროდეგენერაციული პროცესების შესუსტებაში (Bordet et al., 2006).

ჩვენი კვლევის პირველ ეტაპზე შევისწავლეთ მფც-ის სხვადასხვა იზომერების ეფექტები გლუტამატის შთანთქმასა და გამოთავისუფლებაზე, აზოტის ოქსიდისა და ინტერლეიკინ-17A-ს (IL-17A) სეკრეციაზე და სხვადასხვა ტრანსკრიფციულ ფაქტორებზე. კერძოდ, ამ კვლევაში ჩვენ ვაჩვენებთ, რომ მფც-ის დეიმინირებული იზომერი, არამოდიფიცირებული ცილისგან განსხვავებით, ამცირებდა გლუტამატის გამოთავისუფლებას და იწვევდა აზოტის ოქსიდისა (NO) და IL-17A-ს სეკრეციას, სავარაუდოდ, ბირთვული ფაქტორი კაპპა B-სა (NF-kB) და PPAR- γ - დამოკიდებული ტრანსკრიფციის ცვლილების გამო.

კვლევის მეორე ეტაპზე კი სისტემურად ვაანალიზებთ თუ როგორ რეაგირებს ასტროციტების პირველადი კულტურა მფც-ის სამ იზომერზე - C1-ზე, (არამოდიფიცირებული), C4-სა (ფოსფორილირებული) და C8-ზე (ციტრულინირებული) ციტოკინებისა და ქემოკინების ექსპრესიის თვალსაზრისით. წარმოდგენილია ექსპერიმენტული მონაცემები, რომლებიც ასტროციტების მიერ თითოეული მფც იზომერის ზემოქმედების შემდეგ გამოთავისუფლებული ციტოკინების პანელს ახასიათებს. ინტერპრეტაციის მიზნით, აღნიშნული ციტოკინები დაჯგუფებულია მათი ფუნქციური როლების მიხედვით: პროანთებითი, ანთების საწინააღმდეგო, ქემატრაქტანტული, ნეიროტროფული, ანგიოგენური და ქსოვილის

რემოდელირებასთან დაკავშირებული. ჩვენი მიზანია მიღებული შედეგების ინტეგრირება გს/ეაე-ის კონტექსტში ციტოკინების ფუნქციების შესახებ არსებულ ცოდნასთან, რითაც გამოვავლენთ, თუ როგორ შეიძლება მფც-ის მოდიფიკაციებმა განსხვავებულად იმოქმედოს ასტროციტებით გშუალებულ ანთებით პროცესებსა და მიელინინიზაციაზე. ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ ციტრულინირებული - C8 იზომერი იწვევს ასტროციტების უფრო გამოხატულ, ანთებით პროფილს, ვიდრე არამოდიფიცირებული C1, რაც შეესაბამება C8-ის ცნობილ იმუნოგენურობას, ხოლო ფოსფორილირებულმა მფც-მ (C4) შესაძლოა განაპირობოს ასტროციტების აქტივაციის შუალედური ან განსხვავებული მოდელი. ამ განსხვავებების გააზრებამ შესაძლოა ნათელი მოჰფინოს იმ მექანიზმებს, რომელთა საშუალებითაც მიელინში მიმდინარე ბიოქიმიური ცვლილებები ხელს უწყობს როგორც პათოლოგიური ანთების განვითარებას, ისე რეპარაციულ პროცესებს დემიელინინიზაციით მიმდინარე დაავადებების დროს.

ამრიგად, ასტროციტები არ წარმოადგენენ მხოლოდ პასიურ მხარდამჭერ უჯრედებს, არამედ მოქმედებენ როგორც დინამიკური ეფექტორები, რომლებიც განსაზღვრავენ ანთების მიმდინარეობის მიმართულებას, იქნება იგი ნეიროდეგენერაციის გამაძლიერებელი თუ რეგენერაციის ხელშემწყობი. სწორედ ამ მრავალმხრივი ფუნქციური როლის გამო, ასტროციტების აქტივაციის მოლეკულური მექანიზმების შესწავლა წარმოადგენს მნიშვნელოვან გამოწვევას და პოტენციურ თერაპიულ სამიზნეს დემიელინინიზაციით მიმდინარე დაავადებების მართვისთვის.

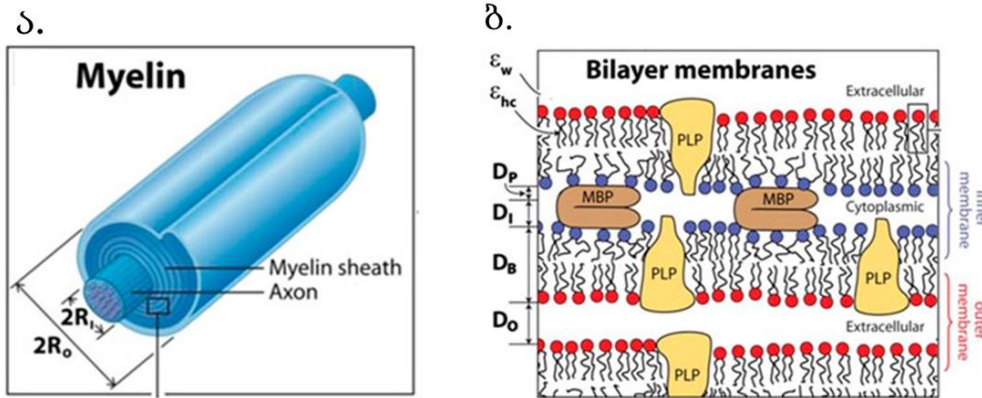
1 ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 მიელინი - ზოგადი მიმოხილვა

მიელინის გარსი წარმოადგენს მრავალშრიან უჯრედულ მემბრანას, რომელიც ეხვევა აქსონს. ასეთი მჭიდრო შეფუთვა უზრუნველყოფს აქსონების ეფექტურ ელექტრულ იზოლაციას და შესაბამისად, ნერვული იმპულსების სწრაფ, სალტატორულ გავრცელებას აქსონის გასწვრივ; იგი აგრეთვე ამცირებს აქსონის მიერ მოხმარებულ ენერგიას. კომპაქტური, მრავალშრიანი მიელინის გარსი შესაძლებელს ხდის იმპულსის გამტარობის სიჩქარის ზრდას <1 მ/წმ-დან 50–100 მ/წმ-მდე, აქსონის დიამეტრის გაზრდის გარეშე (Zalc, 2006).

1854 წელს რუდოლფ ვირხოვმა პირველად გამოიყენა ტერმინი „მიელინი“, იგი მომდინარეობს ბერძნული სიტყვიდან *myelos* (ძვლის ტვინი) და აღნიშნავს იმ სტრუქტურას, რომელიც განსაკუთრებით უხვადაა წარმოდგენილი თავის ტვინის ცენტრალურ ნაწილში (Boullerne, 2016). ვირხოვი ვარაუდობდა, რომ მიელინი სეკრეტირდებოდა ნეირონების მიერ და მოქმედებდა როგორც საიზოლაციო მასა. საუკუნის შემდეგ, პიო დელ რიო-ჰორტეგას (Pío del Río-Hortega) და უაილდერ პენფილდის (Wilder Penfield) მიერ ჩატარებულმა ჰისტოლოგიურმა შედეგებმა ცხადყო, რომ მიელინი არ არის ნეირონული წარმოშობის, იგი წარმოიქმნება ოლიგოდენდროციტების მიერ. ვერცხლის კარბონატული შედეგების გამოყენებით, მათ შეძლეს ოლიგოდენდროციტების ვიზუალიზაცია მიელინის გარსთან დაკავშირებული მათი თხელი წანაზარდების მეშვეობით. აღნიშნულმა მიდგომამ აჩვენა, რომ ოლიგოდენდროციტები უხვადაა წარმოდგენილი თეთრ ნივთიერებაში, თუმცა, ის ასევე გვხვდება რუხ ნივთიერებაშიც. ეს უჯრედები ძირითადად ლოკალიზებულია ინტრაფასციკულურად, ზოგჯერ ასევე პერინეირონალურად, ან პერივასკულარულად. ოლიგოდენდროციტებს შეუძლიათ სხვადასხვა აქსონზე 80-მდე განსხვავებული

მიელინის გარსის ფორმირება, რაც უზრუნველყოფს რანვიეს შევიწროებაზე ძაბვაზე დამოკიდებული ნატრიუმის არხების კონცენტრირებით, სწრაფ სალტატორულ გამტარობას (Zalc, 2006).



სურათი 1. მიელინის გარსის სტრუქტურა. მიელინიზებული აქსონი (ა), ორშრიანი მემბრანები (ბ) (Kister & Kister, 2023).

აქსონის ოპტიმალური იზოლაცია დამოკიდებულია მიელინის შემადგენელი ლიპიდებისა და ცილების ტიპებსა და მათ თანაფარდობაზე, აგრეთვე, მიელინის წყლის ფრაქციაზე (სურათი 1). მიელინის გარსის დაზიანების შემთხვევაში, ირღვევა აქსონული იზოლაცია, რის შედეგადაც აქსონის გასწვრივ ნერვული იმპულსების გამტარობა ნელდება, ან მთლიანად წყდება. ეს კი განაპირობებს ნევროლოგიურ დისფუნქციებს. მიელინთან დაკავშირებული პათოლოგიები საფუძვლად უდევს რიგ ნეიროგენეტიკურ დაავადებებს, მათ შორის ლეიკოდისტროფიებსა და მემკვიდრულ დემიელინიზაციით მიმდინარე ნეიროპათიებს, აგრეთვე, შეძენილ ნევროლოგიურ დაავადებებს, როგორიცაა მაგალითად, გაფანტული სკლეროზი. მიელინის დეგრადაცია ასევე მონაწილეობს ასაკთან ასოცირებულ კოგნიტიურ დარღვევებში (Harayama & Riezman, 2018).

1.2 მიელინის გარსი და g-თანაფარდობა

მიელინის ულტრასტრუქტურის შესახებ არსებული ცოდნის უმეტესობა ეფუძნება ელექტრონული მიკროსკოპის საშუალებით ჩატარებულ კვლევებს, რომლებიც ასახავს მის მრავალშრიან ორგანიზაციას და დამახასიათებელ სტრუქტურულ პერიოდულობას. მიელინის გარსი, როგორც წესი, შედგება 100-მდე ფენისგან, რომლებიც აქსონის გარშემო მჭიდროდ არის შემოხვეული ერთმანეთზე (სურათი 1ა) (Simons & Nave, 2016).

მიელინის გარსისთვის დამახასიათებელია ორი პერიოდული მორფოლოგიური სტრუქტურა: მონაცვლეობით განლაგებული ძირითადი მკვრივი (major dense lines) და პერიოდშორისი ხაზების მონაცვლეობა (intraparallel lines). ძირითადი მკვრივი ხაზები დაახლოებით 2–3 ნმ სიგანისაა და წარმოიქმნება ორი ლიპიდური ორმაგი შრის შიდა მემბრანებს შორის არსებული უჯრედშიდა (ციტოპლაზმური) ზედაპირების მჭიდრო კონდენსაციის შედეგად (სურათი 1ბ). პერიოდშორისი ხაზები უფრო ფართოა - 4 ნმ - და წარმოიქმნება მიელინის გარსების მჭიდროდ განლაგებული უჯრედგარე ზედაპირებით.

მიელინის ფენების/შრების რაოდენობა განსაზღვრავს გარსის სისქეს, და კორლაციაშია აქსონის დიამეტრთან: რაც უფრო დიდია აქსონის დიამეტრი, მით უფრო მრავალშრიანი და სქელია მიელინის გარსი. მიელინის გარსის ფარდობითი სისქე, როგორც წესი, რაოდენობრივად ფასდება ე.წ. g-თანაფარდობის (g-ratio) მეშვეობით, რომელიც განისაზღვრება მიელინიზებული ბოჭკოს შიდა დიამეტრის (აქსონის დიამეტრი) და გარე დიამეტრის (აქსონი პლუს მიელინის გარსი) თანაფარდობით, როგორც ეს ნაჩვენებია სურათ 1ა-ზე. ოპტიმალური g-თანაფარდობა დამოკიდებულია იმ მოთხოვნაზე, რომ ოპტიმიზებული იყოს ნერვული იმპულსის გამტარობის სიჩქარე და მინიმუმამდე შემცირდეს გამტარობის დაყოვნებები, აგრეთვე მთლიანად სისტემის სხვა მახასიათებლებზე, მაგალითად მოცულობის შენარჩუნების აუცილებლობაზე, განსაკუთრებით ინტრაკრანიალურ სივრცეში (ქალასშიდა სივრცეში). ოპტიმალური g-თანაფარდობა შეფასებულია, როგორც ~ 0.77 ცენტრალური ნერვული სისტემისთვის და ~ 0.6 პერიფერიული ნერვული სისტემისთვის (პნს) (Chomiak & Hu, 2009). ოპტიმალური

გ-თანაფარდობიდან გადახრებმა შეიძლება გამოიწვიოს ნერვული განვითარების დარღვევა და ნევროლოგიური დაავადებები (York et al., 2021).

ჯანმრთელ პირებში, გ-თანაფარდობა განსხვავდება თავის ტვინის რეგიონების მიხედვით, მიელინის შემცველობა უფრო მაღალია ძლიერად ურთიერთდაკავშირებულ ე.წ. „ჰაბ-რეგიონებში“ (hub regions), ვიდრე პერიფერიულ კავშირებში (Mancini et al., 2018). გაფანტული სკლეროზის მქონე პაციენტებში, რომელიც დემიელინიზაციით მიმდინარე შეძენილ დაავადებას წარმოადგენს, გ-თანაფარდობით განპირობებული კვანძური სიმტკიცე მოტორულ, ვიზუალურ და ლიმბურ რეგიონებში კორელირებს დაავადების სიმძიმესთან (Kamagata et al., 2019).

აქსონის გარშემო მრავალშრიანი საიზოლაციო სემენტის ფორმირების გარდა, მიელინი ასევე მონაწილეობს ამ სემენტებს შორის მდებარე არამიელინიზირებული რანვიეს შევიწროებების ორგანიზებაში. რანვიეს შევიწროებები განლაგებულია თანაბარი ინტერვალებით აქსონის მთელ სიგრძეზე და წარმოადგენს მიელინიზირებულ აქსონსა და გარეუჯრედულ სივრცეს შორის კონტაქტის ერთადერთ უბნებს. რანვიეს შევიწროებების ძირითადი ფუნქციაა ნერვული იმპულსის რეგენერაცია (განახლება) აქსონის გასწვრივ, რაც უზრუნველყოფს სიგნალის გავრცელებას აქსონის მთელ სიგრძეზე. ვინაიდან იმპულსი თითქოს „ხტება“ ერთი შევიწროებიდან მეორეზე, აღნიშნულ პროცესს ეწოდება სალტატორული გამტარობა. სალტატორული გამტარობის მექანიზმი ეფუძნება რანვიეს შევიწროებებში ვოლტაჟდამოკიდებული Na^+ -სა და K^+ -ის არხების კლასტერულ განაწილებას, რომლებიც იხსნება და იხურება რანვიეს შევიწროებების მემბრანული პოტენციალის ცვლილებების შესაბამისად. რანვიეს შევიწროების ფორმირებისთვის მნიშვნელოვანია ასევე მიელინის ცილები, რომლებიც აფიქსირებენ მის ზომას (Rasband & Peles, 2021).

მიელინის გარსი არა მხოლოდ იზოლატორია, არამედ შესაძლოა უზრუნველყოფდეს ტროფულ მხარდაჭერას აქსონისთვის. არსებობს მოსაზრება, რომ ოლიგოდენდროციტებს შეუძლიათ შეცვალონ საკუთარი შუალედური მეტაბოლიზმი ისე, რომ გლიკოლიზის

საბოლოო პროდუქტად წარმოიქმნას ლაქტატი, რომელსაც შემდეგ აქსონი შთანთქმავს და მას აქსონური მიტოქონდრიები იყენებენ ატფ-ის გენერირებისთვის (Nave, 2010). ამრიგად, ოლიგოდენდროციტები უზრუნველყოფენ არა მხოლოდ მიელინის გარსის ფორმირებას, არამედ ტროფულ და ენერგეტიკულ მხარდაჭერას აქსონებისთვის - ლაქტატის მიწოდებისა და ეგზოსომების მეშვეობით; მათი ფუნქციის დარღვევა შეიძლება აქსონური ნეიროდეგენერაციის მიზეზი გახდეს.

1.3 მიელინის შემადგენლობა

მიელინი კრიტიკულად მნიშვნელოვანია თავის ტვინის ჯანსაღი ფუნქციონირებისთვის. ის ფუნდამენტურ როლს ასრულებს მოქმედების პოტენციალის სიჩქარის განსაზღვრაში; როდესაც მიელინის მთლიანობა დარღვეულია, თავის ტვინის ფუნქციაც ირღვევა. ახალი კოგნიტიური, ან მოტორული ფუნქციების ათვისებისას, ან ნეირონული დაზიანების შემდეგ კომპენსატორული ნერვული გზების ფორმირებისას, მოსალოდნელია დაზიანებულ ნერვულ ბოჭკოებში მიელინიზაციის მომატება. ამგვარად, მიელინის შემცველობის ზუსტი *in vivo* შეფასება მნიშვნელოვანი ინსტრუმენტია თავის ტვინის პლასტიურობისა და ნეიროდეგენერაციული დაავადებების მექანიზმების შესასწავლად.

მიელინის გარსი, ყველა სხვა უჯრედის მემბრანის მსგავსად, შედგება სამი ძირითადი კომპონენტისგან - წყლის, ლიპიდების და ცილის მოლეკულებისგან, თუმცა, ამ კომპონენტების თანაფარდობა მიელინში განსხვავდება ჩვეულებრივი უჯრედის მემბრანის თანაფარდობისგან. მშრალი მიელინის გარსი ხასიათდება ლიპიდების მაღალი შემცველობით (70%–85%) და ცილების დაბალი შემცველობით (15%–30%) (Poitelon et al., 2020). ასეთი შემადგენლობის გამო მიელინი იონებისთვის ნაკლებად გამტარი და უკეთესი ელექტრო იზოლატორი ხდება; ის ასევე გავლენას ახდენს მემბრანის ფიზიკურ თვისებებზე, როგორიცაა სიხისტე და დეფორმაცია (Harayama & Riezman, 2018). მიელინი

ძალიან მგრძნობიარეა და ამიტომ შემადგენელი ელემენტების თანაფარდობის მცირე ცვლილებებმაც კი შეიძლება გამოიწვიოს მისი სტრუქტურის რღვევა (Chrast et al., 2011).

1.3.1 მიელინის წყალი

მიელინის წყალი - ანუ წყალი, რომელიც „დატყვევებულია“ მიელინის ლიპიდურ ორმაგ შრეებს შორის შეიძლება გამოყენებულ იქნეს, როგორც მიელინის ბიომარკერი (Whittall & MacKay, 1989). რადიონობრივი ელექტრონული მიკროსკოპიის (electron probe X-ray microanalysis) მონაცემების მიხედვით, ცენტრალური ნერვული სისტემის მიელინი *in situ* პირობებში შეიცავს 33%–55% წყალს, რაც წარმოადგენს წყლის ყველაზე დაბალ შემცველობას მორფოლოგიურ კომპარტმენტებს შორის (LoPachin et al., 1991).

პოლარული ფოსფოლიპიდების თავების სიახლოვეს წყლის მოლეკულები ავლენენ ელექტროსტატიკურ ორიენტაციულ ეფექტს და ქმნიან ზმებს ლიპიდებისა და მიელინის ცილების ჰიდროფილურ ჯგუფებთან. მიელინი აფერხებს წყლის ტრანსვერსულ დიფუზიას აქსონისკენ და ამგვარად, ხელს უწყობს ანიზოტროპიას. შესაბამისად, ანიზოტროპიის ზრდა ასახავს მიელინიზაციის მატებას (Almeida & Lyons, 2017). მიელინის კონცენტრაციის ცვლილება მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს მაგნიტურ-რეზონანსულ ტომოგრაფიაზე (MRI) მიღებული სიგნალის ინტენსივობაზე; გარკვეულ თანმიმდევრობებზე სიგნალის დაკარგვა შესაძლოა განიხილებოდეს, როგორც მიელინის დეგენერაციის ბიომარკერი (Edwards et al., 2022). მოწინავე მაგნიტო რეზონანსული კვლევითი მეთოდები საშუალებას იძლევა გაიმიჯნოს ლიპიდურ ორმაგ შრეებთან ინტერაქციაში მყოფი წყლის პროტონები უჯრედშორის და უჯრედგარე წყლის პროტონებისგან (Watanabe et al., 2019).

1.3.2 მიელების ლიპიდები

ლიპიდები სხვა ძირითად ბიოლოგიურ მაკრომოლეკულებისაგან განსხვავდებიან იმით, რომ არ წარმოქმნიან პოლიმერებს, ჰიდროფობური ეფექტის შედეგად თვითორგანიზდებიან ისეთ მაკრომოლეკულურ აგრეგატებად, როგორიცაა ლიპიდური ორმაგი შრე - რომელიც წარმოადგენს ყველა უჯრედის მემბრანის ძირითად სტრუქტურულ ერთეულს. ლიპიდები მემბრანების მთავარი შემადგენელი კომპონენტებია, თუმცა, მიელინი ტიპური უჯრედის მემბრანისგან განსხვავდება როგორც საერთო ლიპიდების უფრო მაღალი შემცველობით, ასევე ლიპიდური კომპონენტების სამი ძირითადი კლასის ურთიერთთანაფარდობით. მიელინის გარსში ძირითადი ლიპიდური კომპონენტების პროპორცია შეადგენს დაახლოებით 40% ქოლესტერინს, 40% ფოსფოლიპიდებს და 20% გლიკოლიპიდებს, მაშინ როცა ბიოლოგიური მემბრანების უმეტესობაში ეს თანაფარდობა უფრო მეტად უახლოვდება 25% : 65% : 10%-ს, შესაბამისად (Poitelon et al., 2020).

ამრიგად, ქოლესტერინის და გლიკოლიპიდების ფარდობითი წილი მრავალშრიანი კომპაქტური მიელინის სტრუქტურის ფორმირებაში უფრო მაღალია, ვიდრე ტიპურ ბიოლოგიურ მემბრანებში. მიელინში ლიპიდური შემადგენლობის მცირედმა ცვლილებებმაც კი შეიძლება შეცვალოს მემბრანათაშორისი ადჰეზიური თვისებები, გამოიწვიოს მიელინის სტრუქტურის დესტრუქცია და მძიმე ნევროლოგიური დაავადებების ინიცირება (Chrast et al., 2011).

ლიპიდები პირდაპირ, გენეტიკურად კოდირებული არ არის, თუმცა, მათი ბიოსინთეზი ხორციელდება გენეტიკურად კოდირებული ფერმენტების მეშვეობით. შესაბამისად, მიელინოგენეზი წარმოადგენს მკაცრად რეგულირებულ პროცესს, რომელიც მოითხოვს კოორდინირებულ გენურ ექსპრესიას - როგორც იმ ფერმენტების, რომლებიც მონაწილეობენ მიელინის ლიპიდების სინთეზში, ასევე მიელინის ცილების (Dowhan, 2009).

მიელინის მემბრანები საჭიროებენ დიდი რაოდენობით ქოლესტერინის, რომელიც ფიზიოლოგიურ პირობებში ადგილობრივად წარმოიქმნება ნერვული უჯრედების მიერ. ტვინი შეიცავს სხეულის ქოლესტერინის დაახლოებით 20%-ს, რაც მას ქოლესტერინის შემცველ ყველაზე მდიდარ ორგანოდ აქცევს. ძუძუმწოვრებში თავისუფალი ქოლესტერინის უმთავრესი წილი მიელინზე მოდის. იგი წარმოდგენილია მემბრანის ორივე შრეში, რითაც ინარჩუნებს მის თხევადობას და ამასთან ქოლესტერინის გარეშე, მისი ხელმისაწვდომობა არის კრიტიკული წინაპირობა და მიელინის მემბრანის ზრდის მალიმიტირებელი ფაქტორი ცნს-ის მომწიფების დროს. ცნს-ში, ჰემატოენცეფალური ბარიერის გამო, მიელინში არსებული ქოლესტერინი *de novo* სინთეზირდება ოლიგოდენდროციტებში, ან მეზობელ ასტროციტებში. ამ ლიპიდის სინთეზის სიჩქარე ყველაზე მაღალია აქტიური მიელინიზაციის პერიოდში და მისი დასრულების შემდეგ მცირდება 90%-ით (Chrast et al., 2011). ქოლესტერინი ხელს უშლის მემბრანაში წყლის, აირების (მაგ., ჟანგბადის) და მცირე ნეიტრალური მოლეკულების (მაგ., გლუკოზის) შეღწევას (Olżyńska et al., 2020). ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსული სიგნალების კვლევამ აჩვენა, რომ ქოლესტერინის შემცველობა ძლიერ გავლენას ახდენს მემბრანის სტრუქტურულ ორგანიზაციასა და გამტარობაზე (Subczynski et al., 2017). მისი მაღალი შემცველობა (30%–50%) უზრუნველყოფს მემბრანის მაღალ ჰიდროფობურობას და ზრდის მის კომპაქტურობას. ცდებით ნაჩვენებია, რომ თაგვებში, რომლებსაც არ ჰქონდათ ქოლესტერინის სინთეზის უნარი, შემცირებული იყო მიელინიზაციის ხარისხი (Saher et al., 2005). ასევე მიელინის აღდგენისა და რემიელინიზაციის პროცესი უფრო ეფექტურია, როდესაც ქოლესტერინის სინთეზის სიჩქარე იზრდება (Berghoff et al., 2021).

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ქოლესტერინის სინთეზისა და განაწილების ზუსტი რეგულაცია აუცილებელია მიელინის ნორმალური ფორმირებისა და ფუნქციონირებისათვის. ამ პროცესის რეგულაციაში მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ბირთვულ რეცეპტორებს, განსაკუთრებით ღვიძლის X რეცეპტორს (LXR), რომელიც ქოლესტერინის მეტაბოლიზმისა და ტრანსპორტის ერთ-ერთი მთავარი ტრანსკრიფციული რეგულატორია.

1.3.2.1 ღვიძლის იქს რეცეპტორები

ღვიძლის იქს რეცეპტორები (LXRs) წარმოადგენენ ლიგანდ-აქტივირებულ ბირთვულ რეცეპტორებს, რომლებიც ტრანსკრიფციული რეგულირების გზით სხვადასხვა მეტაბოლურ გზებს არეგულირებენ, მათ შორის ქოლესტერინის და სხვა ლიპიდების მეტაბოლიზმს. ღვიძლის X რეცეპტორს, რომელიც პირველად ღვიძლში აღმოაჩინეს, აქვს ორი იზოფორმა, LXR α (NR1H3) და LXR β (NR1H2), რომლებიც ამინომჟავური თანმიმდევრობის მაღალი ჰომოლოგიის მიუხედავად, განსხვავებული ქსოვილური განაწილებით ხასიათდება. LXR α უხვადაა მეტაბოლურად აქტიურ ქსოვილებსა და უჯრედებში, ხოლო LXR β უფრო ფართოდ ექსპრესირდება მთელს ორგანიზმში და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მისი ექსპრესიის დონე უფრო მაღალია LXR α -სთან შედარებით (Repa et al., 2000; Seol et al., 1995).

LXR-ები აქტიურდებიან ენდოგენური ოქსისტეროლებით, რომლებიც წარმოადგენენ ქოლესტერინის წარმოებულებს, მაგალითად 24(S)-ჰიდროქსი ქოლესტერინი (24 (S)-OHC) და ქოლესტერინის ბიოსინთეზის გზაზე წარმოქმნილი შუალედური პროდუქტებით, როგორიცაა დესმოსტეროლი (Yang et al., 2006).

LXR-ები ანთების საწინააღმდეგო ეფექტს ავლენენ პროანთებითი გენების ტრანსკრიფციული გზით, ხოლო მათი აქტივაცია დაკავშირებულია მიეღინის სინთეზსა და შენარჩუნებაში მონაწილე გენების რეგულაციასთან (Meffre et al., 2015). აქტივაციასა და სუპრესიაში მათი ორმაგი როლი უზრუნველყოფს მეტაბოლური და იმუნური ჰომეოსტაზის ზუსტ და დაბალანსებულ რეგულაციას (Hong & Tontonoz, 2008; Monsalve et al., 2013). ამიტომ, ეს ორივე პროცესი კრიტიკულად მნიშვნელოვანია დემილინიზაციით მიმდინარე დაავადებების პათოგენეზის უკეთ შესასწავლად.

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ქოლესტერინის მეტაბოლიზმისა და LXR სასიგნალო გზების დარღვევა ჩართულია დემიელინიზაციით მიმდინარე ისეთ დაავადებებში, როგორიცაა გაფანტული სკლეროზი და ალცჰაიმერის დაავადება (Babaalizadeh et al., 2025).

დემილინიზაციის პროცესში დაზიანებული მიეღინიდან გამოიყოფა ქოლესტერინი და სხვა ლიპიდები. ქოლესტერინის გადამუშავება ასტროციტების, მიკროგლიისა და

მაკროფაგების მიერ არსებით მნიშვნელობას ატარებს უჯრედული ლიპიდური ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად. ამ პროცესის ცენტრალურ რეგულატორულ რგოლს კი წარმოადგენს LXR (Babaalizadeh et al., 2025; Berghoff et al., 2022).

რემიელინიზაცია კრიტიკულად არის დამოკიდებული ქოლესტერინის ადეკვატურ და დროულ მიწოდებაზე, ვინაიდან ქოლესტერინი მიელინის გარსის ერთ-ერთი ძირითადი ლიპიდური კომპონენტია. მიუხედავად იმისა, რომ ოლიგოდენდროციტებს თავად გააჩნიათ ქოლესტერინის *de novo* სინთეზის უნარი, პათოლოგიურ მდგომარეობებში, როგორიცაა გაფანტული სკლეროზი, აღნიშნული შესაძლებლობა არასაკმარისი ხდება, რადგან ლიპიდების ინტენსიური ცვლა და ანთებითი სტრესი ბიოსინთეზურ გზებს აზიანებს (Babaalizadeh et al., 2025).

LXR-ების აქტივაცია ხელს უწყობს ოლიგოდენდროციტების დიფერენცირებას და დაკავშირებულია პროტეოლიპიდური ცილის (PLP) და მიელინის ფუძე ცილის ექსპრესიის ზრდასთან, რომლებიც აუცილებელია ოლიგოდენდროციტების მომწიფებისა და კომპაქტური მიელინის ფორმირებისათვის (Meffre et al., 2015).

ვინაიდან LXR და მისი ლიგანდები ექსპრესირდებიან ოლიგოდენდროციტებში, LXR-ის გენის არმქონე (ნოკაუტირებული) თაგვები აჩვენებდნენ მოტორული კოორდინაციისა და სივრცული სწავლების გაუარესებას; მათში გამოხატული იყო უფრო თხელი მიელინის გარსი. ამასთანავე, LXR-ის აქტივაცია ხელს უწყობს ოლიგოდენდროციტების მომწიფებას და რემიელინიზაციის პროცესებს (Meffre et al., 2015).

Meffre-ისა და კოლეგების მიერ ნაჩვენებია, რომ ოლიგოდენდროციტების პრეკურსორ უჯრედებში LXR-ის დელეცია იწვევდა მიელინიზაციის დარღვევას. ამავე დროს, სინთეზური LXR აგონისტით მკურნალობა ზრდიდა მიელინთან დაკავშირებული გენების ექსპრესიას, ხელს უწყობდა ოლიგოდენდროციტების მომწიფებას და აძლიერებდა რემიელინიზაციის პროცესს დემიელინიზირებულ თავის ტვინის ანათლებში (Meffre et al., 2015).

პირდაპირი ეფექტის გარდა, LXR-ების აქტივაცია ასტროციტებში, მიკროგლიასა და გარკვეულწილად, ოლიგოდენდროციტებშიც, რემიელინიზაციის პროცესს პირდაპირი

და არაპირდაპირი გზებით უწყობს ხელს - ქოლესტერინის ცვლის გაძლიერებისა და ანთებითი პროცესების შემცირების გზით (Vanmierlo et al., 2011).

LXR ასევე მონაწილეობს ანთებითი პროცესების რეგულაციაში განსხვავებული მექანიზმით, კერძოდ პროანთებითი გენების სუპრესიით. მათ შორისაა ანთებითი ციტოკინები IL-1 β და IL-6, ინდუცირებადი აზოტის ოქსიდის სინთაზა (iNOS), ციკლოოქსიგენაზა-2 (COX-2), აგრეთვე ტრანსკრიფციული ფაქტორები, მათ შორის, ბირთვული ფაქტორი კაპპა B-ს (NF- κ B) სასიგნალო გზა და აქტივატორი ცილა-1 (Matalonga et al., 2017; Ramírez et al., 2021; Voisin et al., 2020).

აქედან გამომდინარე, LXR α/β , როგორც ქოლესტერინის სენსორული და ანთების საწინააღმდეგო პროცესების მნიშვნელოვანი რეგულატორები, ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციური ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ.

1.3.2.2 ფოსფოლიპიდები

მიელინში წარმოდგენილია ასევე მემბრანული ფოსფოლიპიდების ორი ძირითადი კლასი - სფინგომიელინები და ფოსფატიდილქოლინები, ისინი მემბრანული ფოსფოლიპიდების 50%-ზე მეტს შეადგენს. ამ ფოსფოლიპიდების ჰიდროფობური კუდების სიგრძე - 14-დან 24 ნახშირბადის ატომამდე - ზრდის კუდებს შორის ურთიერთქმედებას, ხელს უწყობს მჭიდრო შეფუთვას, ამცირებს მემბრანის თხევადობას და ქმნის ნაკლებად გამტარ ბარიერს იონებისთვის, რაც უზრუნველყოფს აქსონების უკეთეს ელექტრულ იზოლაციას (Chrast et al., 2011).

რაც შეეხება გლიკოლიპიდებს, მიელინის მემბრანაში ორი ყველაზე გავრცელებული გლიკოლიპიდია: გალაქტოცერებროზიდი და გალაქტოსულფატიდი. გლიკოლიპიდების გრძელი ალკილური ჯაჭვები მჭიდროდ არის განლაგებული და შეუძლიათ რვა მოლეკულათშორისი წყალბადური ბმის წარმოქმნა. გლიკოლიპიდები ასევე ურთიერთქმედებენ ფოსფოლიპიდებთან და ქოლესტერინთან, რაც ხელს უწყობს მიელინის მემბრანის სიმყარეს. ფოსფოლიპიდები და გლიკოლიპიდები ასიმეტრიულად

არიან განლაგებული მემბრანაზე, სადაც ფოსფოლიპიდები ჭარბობს ლიპიდური ორმაგი შრის შიდა ფენაზე, ხოლო გლიკოლიპიდები - გარეთა ფენაზე (Stoffel & Bosio, 1997).

ლიპიდებს შორის არსებული წყალბადური ბმების ქსელი ხელს უწყობს მიკროლიპიდური რაფტების ფორმირებას, რომლებიც წარმოადგენს თხევად-კრისტალურ სტრუქტურებს. ეს მჭიდროდ შეფუთული რეგიონები ამცირებს მემბრანის საერთო მოძრაობას და მას უფრო ხისტს და უფრო მდგრადს ხდის სითხის/მყარი სხეულის ფაზური გადასვლის მიმართ. გლიკოლიპიდების დეფიციტი არღვევს ლიპიდური ორმაგი შრის მჭიდრო შეფუთვას, ზრდის მემბრანის გამტარობას და იწვევს მიელინიზებული აქსონების გამტარობის დარღვევას. გლიკოლიპიდების მნიშვნელოვანი როლი მიელინის სტრუქტურულ და ფუნქციურ ორგანიზაციაში ხსნის იმ ფაქტს, რომ მათი წილი მიელინში დაახლოებით ორჯერ მეტია, ვიდრე ტიპიურ ბიოლოგიურ მემბრანებში (Kister & Kister, 2023).

ამრიგად, ლიპიდებს ბევრად უფრო რთული როლი ენიჭება მიელინიზაციის პროცესში, ვიდრე მხოლოდ მიელინის მემბრანის სამშენებლო ბლოკებია. ლიპიდური მეტაბოლიზმი მნიშვნელოვანია გლიური უჯრედების განვითარებისა და ფუნქციონირებისთვის; ლიპიდები გავლენას ახდენენ გლიური უჯრედების დიფერენცირებაზე, მონაწილეობენ მიელინის ცილების გადატანაში და მიელინის მჭიდროდ დაფიქსირებაში. ნორმალური მიელინიზაციისთვის გლიური უჯრედები მოიხმარენ როგორც მათში დასინთეზირებულ, ასევე უჯრედგარე სივრცეში არსებულ ლიპიდებს.

1.3.3 მიელინის ცილები

მიელინის ცილები წარმოადგენს ტრანსმემბრანულ და მემბრანასთან ასოცირებულ ცილებს, რომლებიც აუცილებელია ნორმალური მიელინიზაციის პროცესისთვის. ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში მიელინის ცილები შედარებით მცირე რაოდენობით და მრავალფეროვანი პროფილით არის წარმოდგენილი (Jahn et al., 2020).

ადამიანის მიელინის ცილების საერთო რაოდენობის ძიების შედეგად UniProtKB-ის ბაზაში ნაპოვნია სულ 394 შედეგი (<https://www.uniprot.org/>, ხელმისაწვდომია 24/02/2026-ის მდგომარეობით). ამ ცილებს განსხვავებული ამინომჟავური თანმიმდევრობები, ფუნქციები და სტრუქტურები აქვთ, თუმცა, მათ რამდენიმე საერთო მახასიათებელი გააჩნიათ: ისინი, როგორც წესი, მცირე ზომისაა (უმეტესად არ აღემატება 30kDa-ს), ხასიათდებიან დიდი ნახევარდაშლის პერიოდით (Toyama et al., 2013) და საკმაოდ მრავალფუნქციურები არიან. მიელინის მრავალი ცილისთვის ასევე დამახასიათებელია ის, რომ ისინი წარმოადგენენ შინაგანად მოუწესრიგებელ ცილებს, ან შეიცავენ შინაგანად მოუწესრიგებელ უბნებს (Dyson & Wright, 2005).

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მიელინის ძირითადი ცილებია: პროტოლიპიდური ცილა (PLP), იგი მიელინის ცილების დაახლოებით 50%-ს შეადგენს, მიელინის ფუძე ცილა (მფც) რომელიც მიელინის ცილების დაახლოებით 30%-ს შეადგენს. ასევე გვხვდება მიელინთან ასოცირებული გლიკოპროტეინი (MAG) და მიელინის ოლიგოდენდროციტების გლიკოპროტეინი (MOG), თუმცა, შედარებით მცირე რაოდენობით. მიელინის ეს ცილები კრიტიკულად მნიშვნელოვანია მიელინის კომპაქტური სტრუქტურის ფორმირებისა და შენარჩუნებისთვის, მიელინიზირებული აქსონების საშუალებით ნერვული იმპულსის ეფექტური გამტარობისთვის, ასევე აქსონ-მიელინის ურთიერთქმედების სტრუქტურული და ფუნქციური მთლიანობის უზრუნველსაყოფად.

სტრუქტურული ფუნქციების გარდა, მიელინის ცილებს მნიშვნელოვანი როლი აქვთ თავის ტვინის ნორმალური ფუნქციონირებისა და ნევროლოგიური დაავადებების პათოგენეზში. მიელინის ცილების მიმართ წარმოქმნილი ანტისხეულები ასოცირებულია დემიელინიზაციით მიმდინარე ისეთ დაავადებებთან, როგორიცაა გაფანტული სკლეროზი და პერიფერიული ნეიროპათიები.

1.3.3.1 პროტეოლიპიდური ცილა

პროტეოლიპიდური ცილა და მისი სპლაისინგური იზოფორმა DM20 წარმოადგენს ცნს-ის მიელინში ყველაზე უხვ ტრანსმემბრანულ ცილებს. მათი ჰიდროფილური უჯრედგარე დომენების მეშვეობით ისინი მიიჩნევა მემბრანული გარსების მჭიდრო შეერთების უზრუნველყოფის იდეალურ კანდიდატებად. თუმცა, ამის საპირისპიროდ პროტეოლიპიდური ცილის წილი პნს-ის ცილებში, საკმაოდ მცირეა (Jahn et al., 2020).

ადამიანის პროტეოლიპიდურ ცილას აკოდირებს PLP1 გენი და ექსპრესირდება ოლიგოდენდროციტებში; ამასთანავე, მისი ექსპრესია აღინიშნება ასტროციტებში და ზოგიერთ ნეირონულ წინამორბედ უჯრედშიც (Harlow et al., 2014). მიელინში პროტეოლიპიდური ცილის მაღალი დონე აუცილებელია მიელინის სტრუქტურული მთლიანობის შესანარჩუნებლად. პროტეოლიპიდური ცილის მთავარი დანიშნულებაა კომპაქტური, მრავალშრიანი მემბრანული სტრუქტურის ფორმირება მიელინის მემბრანების ერთმანეთთან დაახლოების გზით. PLP-ის შემცველობის 50%-ით დაქვეითება იწვევს მიელინის ულტრასტრუქტურის დარღვევასა და აქსონურ პათოლოგიას (Lüders et al., 2019). PLP1 გენის მუტაციებმა შესაძლოა გამოიწვიოს ჰიპომიელინიზაცია და ნეიროგენეტიკური დარღვევების სპექტრი, მათ შორის პელიცელს-მერცბახერის დაავადება და სპასტიკური პარაპლეგია - ტიპი 2 (Inoue, 2019; Wolf et al., 1993).

1.3.3.2 გაფანტული სკლეროზი

ადამიანის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ნერვული ბოჭკოების მიელინის გარსის დაზიანებით მიმდინარე პათოლოგიები ერთიანდება დემიელინიზაციური დაავადებების ჯგუფში. ეს პათოლოგიები შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა ფაქტორით, მათ შორის ანთებითი პროცესებით, ვირუსული ინფექციებით, შეძენილი მეტაბოლური დარღვევებით, იშემიური დაზიანებით და სხვა მიზეზებით (Love, 2006).

დემიელინინიზაციურ დაავადებებს შორის ყველაზე გავრცელებულია გაფანტული სკლეროზი - აუტოიმუნური პათოლოგია, რომელიც უმეტესად ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის პირებს აზიანებს. გაფანტული სკლეროზის შედეგად მიელინის დეგრადაცია იწვევს ნეირონული წრედების ფუნქციის დარღვევას, რაც კლინიკურად ვლინდება ნევროლოგიური და ფსიქიატრიული სიმპტომების ფართო სპექტრით, მათ შორის კოგნიტური და მოტორული დეფიციტით; სიმპტომატიკა დამოკიდებულია დაზიანებების ლოკალიზაციაზე ნერვულ სისტემაში. გს-ის ზუსტი ეტიოლოგია დღემდე დაუზუსტებელია, თუმცა, რისკ-ფაქტორებს შორის ერთ-ერთია ბაქტერიული და ვირუსული ინფექციები (Marrodan et al., 2019).

სავარაუდოდ, ინფექციური აგენტის მიმართ არანორმალური იმუნური პასუხი იწვევს მიკროგლიის აქტივაციას, რაც ჰემატოენცეფალური ბარიერისა და მიელინის გარსების დაზიანებას განაპირობებს. მიელინის დესტრუქცია, თავის მხრივ, ინიცირებას უკეთებს აუტოიმუნურ რეაქციას რიგი ცილების მიმართ, განსაკუთრებით კი მიელინის ფუძე ცილისადმი (Lehmann et al., 2015). მფც-ის მიმართ სპეციფიკური ანტისხეულების ექსპრესია პაციენტთა სისხლში წარმოადგენს აქტიური დემიელინინიზაციის ერთ-ერთ ძირითად მარკერს გს-ის დროს (Whitaker, 1977).

მიელინის დესტრუქცია შესაძლოა გამოიწვიოს ასევე თავის ტვინის ტრავმულმა დაზიანებამაც, რის შედეგადაც მფც გროვდება საზურგტვინე სითხესა და სისხლში; აღნიშნული პროცესი ასოცირებულია გს-ის განვითარების რისკთან. გს-ის დროს მიელინის დაზიანება ხელს უწყობს მფც-ის პროტეოლიზს და მის დაშლას ცალკეულ ფრაგმენტებად, რომელთაგან ზოგი მდგრადია შემდგომი პროტეოლიზური დაშლის მიმართ. საინტერესოა, რომ გაფანტული სკლეროზის დროს ამ ცილის ყველაზე იმუნოგენურ ეპიტოპს (Whitaker, 1998) ბიოინფორმატიული პროგნოზების მიხედვით შეუძლია ამილოიდური ფიბრილების წარმოქმნა (Aggarwal et al., 2013). შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ამილოიდური აგრეგატების წარმომქმნელი მფც-ის ფრაგმენტები მდგრადია პროტეოლიზის მიმართ და მიელინის დეგრადაციის პროცესში ასტიმულირებს აუტოიმუნურ პასუხს.

1.3.3.3 მიელინის ფუძე ცილა და მისი ბიოლოგიური ფუნქცია.

მიელინის ფუძე ცილა წარმოადგენს ცენტრალური ნერვული სისტემის მიელინის ერთ-ერთ ძირითად კომპონენტს, რომელიც კრიტიკულ როლს ასრულებს მიელინის მემბრანული სტრუქტურის სტაბილიზაციასა და კომპაქტურობის შენარჩუნებაში. მფც ცენტრალური ნერვული სისტემის მიელინში, პროტეოლიპიდური ცილის შემდეგ ყველაზე გავრცელებული მეორე ცილაა: ის შეადგენს მთლიანი ცილის 30%-ს და მიელინის მშრალი წონის დაახლოებით 10%-ს.

მიელინის ფუძე ცილა განიხილება, როგორც ერთ-ერთი ძლიერი აუტოანტიგენი. ეს არის 170 ამინომჟავისაგან შემდგარი მოლეკულა, რომელიც შეიცავს 19 არგინინის და 12 ლიზინის ნაშთს, რაც მის ძირითად თვისებებს განაპირობებს. ის არ შეიცავს ცისტეინის ნაშთებს (Dunker et al., 2001).

„კლასიკური“ 18.5 kDa-ის იზოფორმა პირველად 1960-იან წლებში იქნა იდენტიფიცირებული, როგორც ენცეფალიტოგენური დეტერმინანტი (Carnegie & Lumsden, 1966). აღნიშნული ცილა ფუნქციურად უზრუნველყოფს ოლიგოდენდროციტის მემბრანის ციტოპლაზმური ფენების მიერთებას, რაც იწვევს ე.წ. მთავარი მკვრივი ხაზის ფორმირებას, რომელიც კარგად შეიმჩნევა ელექტრონულ მიკროსკოპზე (Trapp & Kidd, 2004).

მიელინის სტრუქტურულ მთლიანობაში მფც-ის აუცილებელი როლი ნათლად დადასტურებულია shiverer-ის მუტანტური თაგვის მოდელით, რომელშიც მფც გენის აბელაციის შედეგად, ცენტრალური ნერვული სისტემის მიელინი არასაკმარისად კომპაქტურია და აღენიშნება სტრუქტურული დეზორგანიზაცია (Dupouey et al., 1979). აღნიშნული დეფექტის კორექცია შესაძლებელია ტრანსგენური გზით მფც-ის ექსპრესიით, რაც ადასტურებს ცილის აუცილებლობას მიელინის ფორმირებისა და სტაბილურობისთვის.

მოზრდილ ინდივიდებში დომინანტური 18.5 kDa-ის იზოფორმა მიიჩნევა ცენტრალური ნერვული სისტემის მიელინის განვითარებისა და სტრუქტურული სტაბილურობის ძირითად ფაქტორად (Simons & Trotter, 2007). იგი ქმნის ე.წ. „მოლეკულურ საცერს“, რომელიც ზღუდავს გარკვეული მემბრანული ცილების დიფუზიას პარანოდალური მარყუჟებიდან კომპაქტურ მიელინში (Simons et al., 2012).

პნს-ის მიელინში აღნიშნული ცილა მხოლოდ მინორულ კომპონენტს წარმოადგენს. მისი სტრუქტურული და ფუნქციური მნიშვნელობიდან გამომდინარე, 18.5 kDa-ის იზოფორმა ხშირად მოიხსენიება როგორც მარეგულირებელი ცილა, რაც მიუთითებს მის აუცილებლობაზე ცენტრალური მიელინის ფორმირებისა და შენარჩუნების პროცესში (Moscarello, 1997). აღნიშნული თვალსაზრისით, მისი ფუნქციური აღწერა თითქოს სრულყოფილად შეიძლება ჩაითვალოს, თუმცა, რეალური ბიოქიმიური და სტრუქტურული სურათი გაცილებით კომპლექსურია.

თანამედროვე მონაცემებით, მფც არ წარმოადგენს ერთგვაროვან ცილას — ის წარმოადგენს განვითარების სხვადასხვა ეტაპებზე რეგულირებულ სპლაისინგზე დაფუძნებულ ცილათა მრავალფეროვან ოჯახს, რომლებიც ასევე გამოირჩევიან ფართო სპექტრის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციებით. ამასთან, აღსანიშნავია ცილის მრავალრიცხოვანი ლიგანდური და ცილა-ცილოვანი ურთიერთქმედებები, რომლებიც მიუთითებენ მის ფუნქციურ მრავალმხრივობაზე. მიუხედავად ათწლეულების განმავლობაში ჩატარებული ინტენსიური კვლევებისა, მფც-ის ზუსტ სტრუქტურასა და ფუნქციურ მექანიზმებზე დისკუსია კვლავ გრძელდება.

1.3.3.4 მიელინის ფუძე ცილის იზოფორმები.

მიელინში იდენტიფიცირებული მფც („კლასიკური“ მფც) წარმოადგენს უფრო ფართო გენური კომპლექსის - *Golli*-ის პროდუქტს („Golli“ წარმოადგენს აბრევიატურას - gene expressed in the oligodendrocyte lineage). აღნიშნული კომპლექსი თავგში შედგება 11 ეგზონისაგან, ხოლო ადამიანში - 10 ეგზონისაგან, რომელთაგან 7 მათგანი უზრუნველყოფს კლასიკური მფც-ის წარმოქმნას (Givogri et al., 2001). აღნიშნული გენი

წარმოქმნის ცილების ორ სუბოჯახს - „კლასიკურ“, მიელინ-სპეციფიკურ მფც იზოფორმებს, რომლებიც წარმოადგენილია ცენტრალური ნერვული სისტემის მიელინიზირებად ოლიგოდენდროციტებში და პნს-ის შვანის უჯრედებში;

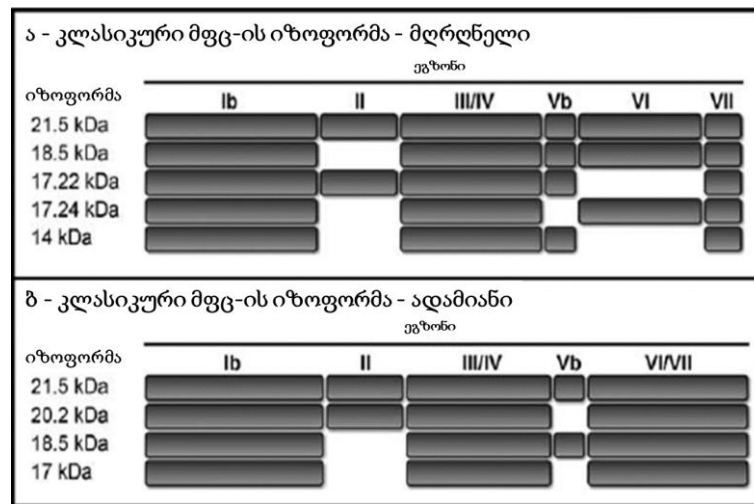
Golli-მფც-ს მოლეკულები (33–35 kDa), კლასიკური მფც იზოფორმებისგან განსხვავებით, მოიცავს 130 ამინომჟავიან Golli დომენს, რომელიც კოდირებულია I-III ეგზონებით. აღნიშნული იზოფორმები არ წარმოადგენენ მიელინის გარსის ნორმალურ კომპონენტებს, ვინაიდან ისინი უმეტესად ლოკალიზებულია ოლიგოდენდროციტების წინამორბედი უჯრედების ბირთვებსა და უჯრედულ სხეულებში.

Golli-მფც-ის იზოფორმების ექსპრესია ძირითადად მიმდინარეობს ემბრიოგენეზის პერიოდში და შემდგომში მას მოსდევს კლასიკური მფც-ის ექსპრესია. Golli იზოფორმების ზუსტი ფუნქცია ბოლომდე შესწავლილი არ არის. თუმცა, რამდენიმე კვლევამ აჩვენა, რომ Golli-მფც არეგულირებს Ca^{2+} -ის იონების ოლიგოდენდროციტებში შესვლას ძაბვაზე დამოკიდებული იონური არხების საშუალებით, განსაკუთრებით დეპოლარიზებულ მდგომარეობაში. ამასთან, ის მონაწილეობს ოლიგოდენდროციტების პრეკურსორი უჯრედების დიფერენცირებასა და მიგრაციაში მიელინიზაციის პროცესის დროს (Jacobs et al., 2005). Golli-მფც-ის ბირთვული ლოკალიზაცია განისაზღვრება მისი ურთიერთქმედებით ტრანსკრიფციულ ფაქტორებთან (Fernandes et al., 2004); მიუხედავად ამისა, მისი როლი გენების ექსპრესიის რეგულაციაში კვლავ კამათის საგანს წარმოადგენს.

Golli ცილები შეიცავს მხოლოდ კლასიკური მფც-ის ფრაგმენტებს. კლასიკური მფც-ის რამდენიმე იზოფორმა წარმოიქმნება ერთი და იმავე mRNA ტრანსკრიპტის ალტერნატიული სპლაისინგის შედეგად. თავგში აღწერილია შემდეგი იზოფორმები: 21.5, 20.2, 18.5, 17.24, 17.22 და 14 kDa, ხოლო ადამიანში — 21.5, 20.2, 18.5 და 17.2 kDa (Harauz et al., 2004).

ზრდასრული ადამიანისა და მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ძირითადი მფც-ს იზოფორმაა 18.5 kDa, ხოლო ზრდასრულ თავგებსა და ვირთაგვებში - 14 kDa. ყველა იზოფორმა შეიცავს ცილის დომენებს, რომლებიც

კოდირებულია ეგზონ I, III, IV და VII-ით, მაშინ როდესაც მხოლოდ 21.5, 20.5 და 17.22 kDa ფორმები შეიცავს ეგზონ II-ით კოდირებულ დომენს. 21.5, 20.2, 18.5, 17.24 და 17.2 kDa ფორმები ასევე შეიცავს ეგზონ VI-ს, მაშინ როდესაც 17.22 და 14 kDa ფორმები არ შეიცავს მას (Pedraza, 1997).



სურათი 2. მღრღნელისა (ა) და ადამიანის (ბ) მფც გენის სტრუქტურული ორგანიზაცია და კლასიკური მფც-ის ალტერნატიული სპლაისინგის შედეგად წარმოქმნილი იზოფორმები (Boggs, 2006).

აღნიშნული იზოფორმების ექსპრესია რეგულირდება განვითარების ეტაპების შესაბამისად და ისინი განსხვავებულ ლოკალიზაციას ავლენენ როგორც უჯრედებში, ისე მიელების სტრუქტურაში, რაც მიუთითებს მათ შესაძლო ფუნქციურ განსხვავებებზე. ეგზონ II-ით კოდირებული დომენის შემცველი იზოფორმები განსაკუთრებით მაღალი ხარისხით ექსპრესირდება მიელინიზაციის ადრეულ ეტაპებზე და კულტურაში გაზრდილ მოუმწიფებელ ოლიგოდენდროციტებში (Smith et al., 2013), მაშინ როდესაც აღნიშნული დომენის არმქონე ფორმები დომინირებს მიელინიზაციის გვიან ეტაპებზე, მომწიფებულ ოლიგოდენდროციტებში და ზრდასრული ორგანიზმის მიელინში. მიუხედავად იმისა, რომ 18.5-kDa ფორმა წარმოადგენს ზრდასრული ადამიანის

მიელინის ძირითად იზოფორმას, ეგზონ II-ის შემცველი ფორმები ექსპრესირდება ნაყოფის განვითარებისა და რემიელინოზაციის პროცესებში (Kamholz et al., 1988).

სხვა დომენებთან შედარებით, ეგზონ II-ით კოდირებულ დომენში ფუძე ამიმიონოჰავერის ნაშთები შედარებით უხვადაა წარმოდგენილი, და ამიტომ ეგზონ II-ის მაექსპრესირებელი 21.5-kDa იზოფორმა უარყოფითად დამუხტულ ლიპიდურ ვეზიკულებთან ურთიერთქმედებს ისეთივე ეფექტურობით, როგორც ეგზონ II-ის არამაექსპრესირებელი 18.5-kDa ფორმა (Boggs et al., 2000). სავარაუდოდ, მფც-ის იზოფორმების ეს ჰეტეროგენურობა აუცილებელია მიელინოგენეზის რეგულირებისთვის (სურათი 2).

მფც გარდა იმისა რომ უკავშირდება ოლიგოდენდროციტების მემბრანების ციტოზოლურ ზედაპირზე უარყოფითად დამუხტულ ლიპიდებს და, სავარაუდოდ, პასუხისმგებელია ამ ზედაპირების ადჰეზიაზე მრავალშრიან მიელინის გარსში, მას ასევე შეუძლია აქტინის პოლიმერიზაცია, F-აქტინის ძაფების შეკვრა და აქტინის ძაფების ლიპიდურ ორმაგ შრეებთან დაკავშირება ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედების გზით.

1.3.3.5 მიელინის ფუძე ცილის იზომერები

მფც-ს პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციების მრავალფეროვნება წარმოადგენს მისი ჰეტეროგენურობის განმსაზღვრელ მნიშვნელოვან ფაქტორს, რომლის ფუნქციური მნიშვნელობა კვლავ კვლევის საგანს წარმოადგენს (Kim et al., 2003). პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია შესაძლოა იყოს შექცევადი ან შეუქცევადი.

მფც-ში გვხვდება ისეთი პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები, როგორიცაა: N-ბოლოს აცილირება, გუანოზინ ტრიფოსფატისა (GTP) და ADP-რიბოზის დაკავშირება, დეამიდირება, არგინინის ნაშთის მეთილირება, მეთიონინსულფოქსიდის დაკავშირება, ფოსფორილირება და არგინინის ნაშთის დეიმინირება. მფც-ის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები განაპირობებენ მუხტისმიერი იზომერების ფორმირებას, რაც ელექტროფორეზზე მრავალი ზოლის სახით ვლინდება. პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციების სიუხვის გამო, მფც არასდროს კრისტალიზდება (Zand et al., 1998).

ვინაიდან მფც არ შეიცავს ცისტეინს, შესაბამისად ვერ წარმოქმნის დისულფიდურ ხიდაკებს. აქედან გამომდინარე, მას აქვს საკმაოდ მოქნილი სტრუქტურა, რომელიც მარტივად ადაპტირდება შესაბამის გარემოში კონფორმაციის ცვლილებით. პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები განსაზღვრავს ცილის მეორადი სტრუქტურის ბუნებას და მასშტაბებს, რაც საშუალებას აძლევს მას, მიიღოს მრავალი კონფორმაცია სხვადასხვა შეკავშირების დროს. იმის გამო, რომ მემბრანული ფოსფოლიპიდების დადებითი არგინინისა და ლიზინის ნაშთებს და უარყოფითად დამუხტულ ფოსფატურ ჯგუფებს შორის ურთიერთქმედება აუცილებელია მიელების კომპაქტური სტრუქტურისთვის, მფც-ის დადებითი მუხტის ცვლილებები შეამცირებს ამ ურთიერთქმედებების სიმძლიერეს (Cheifetz & Moscarello, 1985).

ნორმაში, ადამიანის 18.5-kDa მფც წარმოდგენილია რვა განსხვავებული იზომერის სახით. ისინი აღინიშნება როგორც C1–C8 სერიად და წარმოიქმნება სხვადასხვა პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციის შედეგად, რომლებიც ამცირებს მფც-ის საერთო დადებით მუხტს. C1 წარმოადგენს 18.5-kDa მფც-ის ყველაზე ნაკლებად მოდიფიცირებულ იზომერს და, შესაბამისად, ხასიათდება ყველაზე მაღალი დადებითი მუხტით. C2–C6 იზომერები მოდიფიცირებულია, მათ შორის, ფოსფორილირების, დეამიდირების და დეიმიინირების გზით. C8 იზომერი წარმოიქმნება პეპტიდილარგინინ დეიმიინაზას მოქმედებით, რომელიც არგინინს გარდაქმნის ციტრულინად (ციტრულინირება) (Wood & Moscarello, 1989). C1 იზომერისგან განსხვავებით, C8-ში 6–11 არგინინის ნაშთი დეიმიინირებულია (ციტრულინირებულია), რის შედეგადაც მისი დადებითი მუხტი pH 7.4-ზე თითოეული დეიმიინირებული არგინინისათვის ერთი ერთეულით მცირდება (+19-დან). ამასთანავე, ეს ცვლილება გავლენას ახდენს მისი წყალბადური ბმების წარმოქმნის უნარზეც (Jantz & Berg, 2003). მფც-ის ყველა იზომერი, გარდა C8-ისა, განიცდის ADP-რიბოზილირებას Arg9 და Arg54 ნაშთებზე (Boulas & Moscarello, 1994).

მიელების განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე, კონკრეტული მუხტისმიერი იზომერები დომინირებს და უზრუნველყოფს მიელების სტაბილურობის განსხვავებულ დონეს. C1, C2 და C3 მიიჩნევა სტაბილური მიელების გარსის შემადგენელ კომპონენტებად, მაშინ

როდესაც C8-ს განვითარების პროცესში ენიჭება ფუნქციური მნიშვნელობა - მისი ექსპრესიის პიკი მოდის ბავშვობის პერიოდში და შემდგომ მცირდება ზრდასრულ ასაკში. შესაბამისად, C8 იზომერი, სავარაუდოდ, უფრო მნიშვნელოვანი არის მიელინის ფორმირებისათვის, ვიდრე უკვე ჩამოყალიბებული მიელინის სტაბილურობის შესანარჩუნებლად (Wood & Moscarello, 1989). მფც-ის სხვადასხვა მუხტის იზომერების შესწავლისას განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა C8-ს. იკვლევენ მის თავისებურებებს გაფანტული სკლეროზის ეტიოლოგიაში, განსაკუთრებით კი მის კავშირს კომპაქტური მიელინის დესტაბილიზაციასთან. ჯანმრთელი ადამიანისა და გს-ის მქონე პაციენტის თავის ტვინის თეთრ ნივთიერებაში არსებული 18.5-kDa მფც-ის მუხტისმიერი იზომერების შედარებისას გამოვლინდა რამდენიმე განსხვავება. 2003 წელს გამოქვეყნებული კვლევის მიხედვით, C2, C3, C4 და C5 იზომერების პროპორციები ორ ჯგუფს შორის მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა; თუმცა C1 შემცირებული იყო გს-ის თეთრ ნივთიერებაში, მაშინ როდესაც C8 გაზრდილი იყო ნორმალურ ტვინთან შედარებით (Kim et al., 2003). ეს შეიძლება აიხსნას, როგორც რე-მიელინიზაციის მცდელობის მაჩვენებელი (Martinsen & Kursula, 2022).

1.3.3.6 მიელინის ფუძე ცილის ფოსფორილირება.

მფც-ის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები მიმდინარეობს როგორც ფიზიოლოგიურ, ისე პათოლოგიურ პირობებში. ოლიგოდენდროციტებში მფც-ის ფოსფორილირება ხორციელდება სხვადასხვა უჯრედგარე სტიმულზე საპასუხოდ, ხოლო მისი ფოსფორილირება/დეფოსფორილირება მიელინის გარსში რეგულირდება ტვინის ელექტრული აქტივობით. მფც-ის ფოსფატური ჯგუფების მიმოცვლა სწრაფად მიმდინარეობს, და ეს პროცესი განსაკუთრებით ეფექტურია მომწიფებული მიელინის ფრაქციებში (Ulmer & Braun, 1986). აღნიშნული ფაქტი მიუთითებს, რომ მფც-ის ფოსფორილირება მნიშვნელოვან დინამიურ როლს ასრულებს მიელინის სტრუქტურისა და ფუნქციის რეგულაციაში (DesJardins & Morell, 1983).

in vitro პირობებში მფც-ს ფოსფორილირება შეიძლება განხორციელდეს სხვადასხვა კინაზებით, ესენია: პროტეინკინაზა C (PKC), პროტეინკინაზა A (PKA), გლიკოგენის სინთაზას კინაზა (GSK), კალმოდულინზე დამოკიდებული კინაზა და მიტოგენ-აქტივირებული პროტეინკინაზა (MAPK) - ყველა ეს ფერმენტი მიეწინააწარმოდა წარმოდგენილი (Hirschberg et al., 2003). მიელინის გარსში მფც-ის ფოსფორილირებას არეგულირებს ნეირონული მოქმედების პოტენციალი, მაშინ როცა ოლიგოდენდროციტების კულტურაში იგი განისაზღვრება უჯრედგარე ლიგანდებისა და დეპოლარიზაციის გავლენით (Boggs et al., 2006).

ვარაუდობენ, რომ ეგზონ II-ით კოდირებული თანმიმდევრობის მექონე მფც-ის იზოფორმების ფოსფორილირება შეიძლება აფერხებდეს მათ ბირთვში ტრანსპორტირებას (Pedraza et al., 1997). მფც-ის კათიონური მუხტის შემცირება ფოსფორილირებით, გავლენას ახდენს ცილის კონფორმაციებზე, ასევე ცილა-ლიპიდურ და ცილა-ცილოვან ურთიერთქმედებაზე. *in vitro* პირობებში ფოსფორილირებულ მფც-ს აქტინის ფილამენტების აწყობის უნარი დაქვეითებული აქვს, ხოლო ამის საპირისპიროდ, მას ტუბულინის ძაფების პოლიმერიზაციისა და მათი ერთმანეთთან შეკავშირების უნარი უძლიერდება (Harauz & Libich, 2009).

in vitro პირობებში გამოვლენილი ფოსფორილირების ადგილები ზოგ შემთხვევაში არ ემთხვევა იმ ადგილებს, რომლებიც *in vivo* ფოსფორილირდება მფც-ში (Kim et al., 2003; Zand et al., 1998). მაგრამ ერთ-ერთი *in vivo* საიტი - Thr97 (მსხვილ რქოსან პირუტყვში), ასევე ფოსფორილირდება *in vitro*, და ეს პროცესი ხორციელდება MAPK-ით და GSK-ით (Erickson et al., 1990; Yu & Yang, 1994). გაფანტული სკლეროზის მექონე ინდივიდის ტვინიდან მიღებული მფც ნორმალურ მფც-თან შედარებით ნაკლებად ფოსფორილირებული და დეამიდირებულია, თუმცა მასში აღინიშნება მეტილირებული არგინინის უფრო მაღალი შემცველობა (Kim et al., 2003).

Boggs-ისა და კოლეგების მიერ ჩატარებულმა *in vitro* კვლევამ აჩვენა, რომ მფც-ის ყველაზე მაღალმუხტიანი, არამოდიფიცირებული იზოფორმის - C1-ის - ორ ადგილზე ფოსფორილირება MAPK-ის მეშვეობით ამცირებს მის უნარს, მოახდინოს აქტინის

პოლიმერიზაცია და აქტინის ძაფების შეკვრა (bundle formation). თუმცა, აღნიშნული ფოსფორილირება გავლენას არ ახდენს მფც-აქტინის კომპლექსის დისოციაციის მუდმივაზე და არც Ca^{2+} -კალმოდულინის უნარზე, მოახდინოს ამ კომპლექსის დისოციაცია (Boggs et al., 2006).

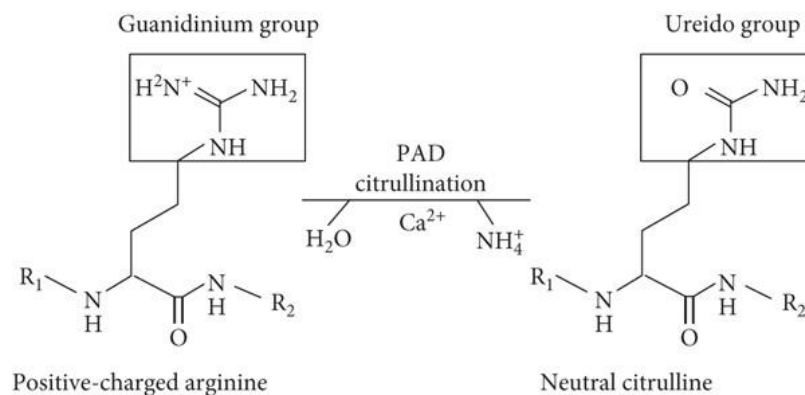
მფც-აქტინის კომპლექსის ფოსფორილირების ერთ-ერთი მთავარი შედეგია მისი უნარის მკვეთრი დაქვეითება, დაუკავშირდეს უარყოფითად დამუხტულ ლიპიდურ ორმაგ შრეებს. მნიშვნელოვანია, რომ ეს ეფექტი უფრო გამოხატულია, ვიდრე C8 იზოფორმის შემთხვევაში დაფიქსირებული ცვლილება, სადაც ექვსი არგინინის ციტრულინირებამ ცილის საერთო დადებითი მუხტი 6 ერთეულით შეამცირა. აღნიშნული შედეგები მიუთითებს, რომ ელექტროსტატიკური ძალები წარმოადგენს მფც-აქტინის ურთიერთქმედების ძირითად განმსაზღვრელ ფაქტორს; თუმცა, ფოსფორილირებას დამატებითი გავლენაც აქვს, რაც, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია ადგილის-სპეციფიკურ ელექტროსტატიკურ ცვლილებებთან ან ცილის კონფორმაციულ გარდაქმნასთან. ამრიგად, მფც-ის ფოსფორილირება ასუსტებს მის უნარს, მოახდინოს აქტინის პოლიმერიზაცია, ძაფების შეკვრა და მათი მემბრანასთან დაკავშირება (Boggs et al., 2006).

ითვლება, რომ მფც-ის ფოსფორილირება სპონტანური პროცესი არ არის, რადგან ცილის მოდიფიკაციის ხარისხი იცვლება ორგანიზმის განვითარების, დაბერების და პათოლოგიური პროცესების დროს. მაგალითად, გაფანტული სკლეროზის მქონე პაციენტების თავის ტვინში მფც-ის ფოსფორილირების დონე მნიშვნელოვნად შემცირებულია (Kim et al., 2003).

1.3.3.7 მიელინის ფუძე ცილის ციტრულინირება

ციტრულინირება წარმოადგენს ბიოქიმიურ პროცესს და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ პროცესში, რომლებიც მრავალი პათოლოგიური მდგომარეობის განვითარებაშია ჩართული. ციტრულინირება, ანუ დეიმიინირება არის ცილის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია, რომლის დროსაც ამინომჟავა არგინინი

გარდაიქმნება ციტრულინად (სურათი 3). აღნიშნული რეაქცია კატალიზდება კალციუმზე (Ca^{2+}) დამოკიდებული პეპტიდილარგინინ დეიმინაზების (PADI) ფერმენტული ოჯახის მიერ. ცილების ციტრულინირების პროცესი პირველად დეტალურად აღწერეს Rogers-მა და Simmonds-მა 1958 წელს (Rogers & Simmonds, 1958), როგორც პროცესი, რომლის დროსაც პეპტიდილარგინინი გარდაიქმნება პეპტიდილციტრულინად. ციტრულინი არის არასტანდარტული, არაგენეტიკურად კოდირებული ამინომჟავა, რომელიც წარმოიქმნება მხოლოდ პოსტტრანსლაციურ დონეზე (Vossenaar et al., 2003).



სურათი 3. არგინინის გარდაქმნა ციტრულინად (Alghamdi et al., 2019).

ციტრულინირების შედეგად იკარგება ერთი დადებითი მუხტი, რასაც თან ახლავს მოლეკულური მასის მცირე ზრდა — 0.984-Da-ით (Witalison et al., 2015), ასევე ამინომჟავას გვერდითი ჯაჭვის მჟავიანობის მატება. კერძოდ, იზოელექტრული წერტილი (pI) არგინინის შემთხვევაში 11.41-დან მცირდება 5.91-მდე, ციტრულინის შემთხვევაში (Orgován & Noszál, 2011).

ამ ჰიდროლიზური რეაქციის დროს ფუძე ბუნების არგინინის გვერდითი ჯაჭვი წყლის მოქმედებით ჰიდროლიზდება, რის შედეგადაც წარმოიქმნება დაუმუხტავი ციტრულინი

და ნეიტრალური შარდოვანა. აღნიშნული ცვლილება იწვევს სამიზნე ცილის მობილობის ცვლილებას SDS-პოლიაკრილამიდის გელზე ელექტროფორეზის დროს. ამგვარად მუხტის ცვლილება გავლენას ახდენს ცილის სტრუქტურაზე, ცილა-ცილოვან ურთიერთობაზე და წყალბადური ბმების ფორმირებაზე, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს ცილის დენატურაცია. ციტრულინირება შეიძლება მოიცავდეს ცილების ფართო სპექტრს, მათ შორის უჯრედის მემბრანაში ინტეგრირებულ ცილებს, ციტოპლაზმურ, ბირთვულ და/ან მიტოქონდრიულ ცილებს (Slade et al., 2014).

ციტრულინირების ხარისხის ცვლილება აღინიშნება სხვადასხვა პათოლოგიურ მდგომარეობაში, მათ შორის აუტოიმუნურ დარღვევებსა და ქრონიკულ ანთებასთან ასოცირებულ დაავადებებში, როგორიცაა პაროდონტიტი, რევმატოიდული ართრიტი, ათეროსკლეროზი და დიაბეტი (Alghamdi et al., 2019). ციტრულინირების შეცვლილი დონეები ასევე გამოვლენილია ნევროლოგიურ დარღვევებსა და პრიონულ დაავადებებში, რესპირატორულ პათოლოგიებში. ციტრულინირებამ შეიძლება წარმოქმნას ახალი ეპიტოპები, რაც იწვევს ახალი აუტოანტიგენების ფორმირებას და ასოცირებულია შეცვლილ იმუნურ პასუხებთან (Valesini et al., 2015). კვლევებმა აჩვენა, რომ მაკროფაგებში ციტრულინირება ინდუცირებას უკეთებს ანთებით პროცესებს, ან უჯრედის სიკვდილის პირობაში ფორმას, რომელიც აუცილებელია ინფლამაციის ასაწყობად და ანთებითი IL-1 β -ს სეკრეციისთვის (Mishra et al., 2019).

გს-ის დაავადების სიმძიმე მჭიდრო კორელაციაშია დეიმინირების ხარისხთან: ნორმალურ ტვინთან შედარებით (~18%), ქრონიკული ფორმის შემთხვევაში ციტრულინირებული მფც-ის წილი აღწევს დაახლოებით 45%-ს. გარდა ამისა, გაფანტული სკლეროზის სწრაფად პროგრესირებად და აგრესიულ მარბურგის ვარიანტში, მფც-ის ციტრულინირების დონე 90%-ს აღწევს (Musse et al., 2006). როგორც უკვე აღვნიშნეთ, მაღალი დადებითი მუხტი უზრუნველყოფს მოლეკულების ადჰეზიასა და კომპაქტურ, მრავალშრიან ფოსფოლიპიდურ სტრუქტურაში მათ სტაბილიზაციას, რაც კრიტიკულად მნიშვნელოვანია მიელინის გარსის შენარჩუნებისთვის. როდესაც მფც ხდება ნაკლებად კათიონური, ის ვერ ახერხებს ამ ფუნქციის შესრულებას. დიდი

ალბათობით, გაფანტული სკლეროზის დროს მფც-ის მოდიფიკაციები დაავადების მიზეზი კი არა, შედეგია.

მფც-ის დეიმინირება იწვევს მისი სამგანზომილებიანი (3D) სტრუქტურის მოდიფიკაციას და უფრო გაშლილი კონფორმაციის ფორმირებას. აღნიშნული კონფორმაციული ცვლილება მფც-ს უფრო ხელმისაწვდომს ხდის პროტეოლიზური ფერმენტებისათვის, მათ შორის კატეფსინ D-სათვის, რომელიც მიეღინთან ასოცირებული პროტეაზაა. ექვსი ციტრულინის ნაშთის შემცველი მფც დეგრადირდება ოთხჯერ უფრო სწრაფად, ვიდრე მისი არადეიმინირებული ფორმა. ამასთან, 18 ციტრულინის ნაშთის შემცველი მფც-ის პროტეოლიზური დაშლის სიჩქარე დაახლოებით 45-ჯერ აღემატება ნორმალური ტვინიდან იზოლირებული მფც-ის შესაბამის მაჩვენებელს. აღნიშნული მონაცემები ადასტურებს ჰიპოთეზას, რომ მფც-ის დეიმინირება არა მხოლოდ ამცირებს მოლეკულის საერთო დადებით მუხტს, არამედ განაპირობებს უფრო გაშლილი და ნაკლებად კომპაქტური კონფორმაციული ორგანიზაციის ჩამოყალიბებას (Pritzker et al., 2000). სტრუქტურის ეს დარღვევები გავლენას ახდენს ცილის ურთიერთქმედებაზე ლიპიდურ ორმაგ შრესთან და ამცირებს მიეღინის მრავალშრიანი სტრუქტურის ჩამოყალიბებას.

დეიმინირებულ ცილას ახასიათებს ლიპიდურ ვეზიკულებთან შეკავშირებისა და მათი აგრეგაციის დაქვეითებული უნარი, მაღალდეიმინირებული ფორმა იწვევს ლიპიდური ვეზიკულების ფრაგმენტაციას. აღნიშნული პროცესი შეიძლება მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს მიეღინის სტრუქტურული მთლიანობის დარღვევასა და დესტაბილიზაციაში გაფანტული სკლეროზის პათოგენეზის დროს.

უარყოფითად დამუხტულ ფოსფოლიპიდებსა და დადებითად დამუხტულ ამინომჟავებს (არგინინი და ლიზინი) შორის ელექტროსტატიკური ინტერაქციები წარმოადგენს მფც-ის ლიპიდებთან აფინურობის საფუძველს. მიჩნეულია, რომ მფც ფუნქციონირებს როგორც „წებო“ მეზობელ ორმაგ შრეებს შორის, ფოსფოლიპიდების პოლარული თავების შეკავშირების გზით. აღნიშნული ინტერაქციის მექანიზმი ირღვევა არგინინის ნაშთის

დეიმინირების შედეგად, რადგან წარმოქმნილი ციტრულინი ნეიტრალურ მუხტს ატარებს (Cristofolini et al., 2005).

1.3.3.8 პეპტიდილარგინინ დეიმინაზები

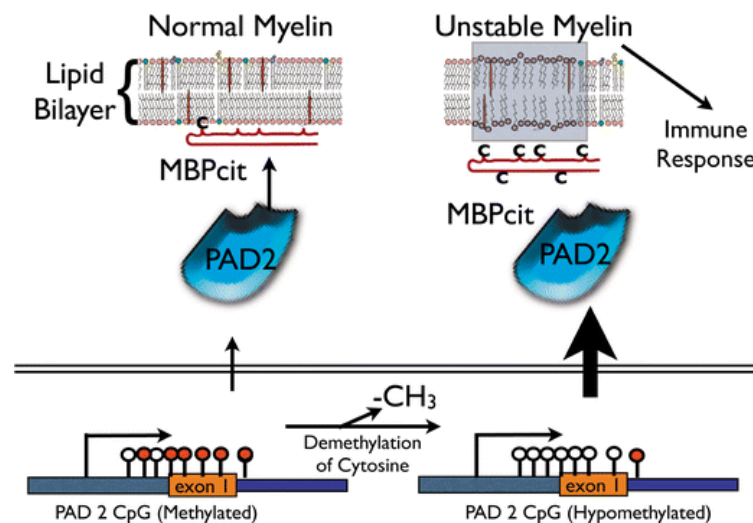
როჯერსმა და ტეილორმა 1977 წელს თმის ფოლიკულის ექსტრაქტებში პეპტიდილ-ციტრულინის გენერირებისას აღმოაჩინეს უცნობი ფერმენტული აქტივობა. შემდგომ კვლევებში აღნიშნული ფერმენტები იდენტიფიცირდნენ, როგორც პეპტიდილარგინინ დეიმინაზები (Rogers & Taylor, 1977). დღესდღეობით, ძუძუმწოვრებში იდენტიფიცირებულია პეპტიდილარგინინ დეიმინაზას ხუთი იზოფერმენტი (PAD1, PAD2, PAD3, PAD4 და PAD6) და მათი ექსპრესიის პროფილი და ფუნქცია ქსოვილ-სპეციფიკურია (Vossenaar et al., 2003). ციტრულინირება მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მრავალ უჯრედულ პროცესში, როგორიცაა ანთებითი იმუნური პასუხები, აპოპტოზი და პლურიპოტენტურობის რეგულირება (Christophorou et al., 2014). აღმოჩენილ იქნა, რომ PAD ფერმენტული სისტემა და ციტრულინირება არა მხოლოდ ხელს უწყობს აუტოიმუნური დაავადების პათოგენეზს, როგორიცაა მაგალითად რევმატოიდული ართრიტი და გაფანტული სკლეროზი, არამედ ისინი ჩართულები არიან კიბოს უჯრედების ინვაზიასა და მეტასტაზების გავრცელების პროცესში (Beato & Sharma, 2020).

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, PAD2 წარმოადგენს ყველაზე გავრცელებულ პეპტიდილარგინინ დეიმინაზას და უპირატესად გვხვდება ოლიგოდენდროციტებში და სხვა გლიურ უჯრედებში (Zeisel et al., 2015). დემიელინიზაციით მიმდინარე პათოლოგიებსა და მათ პროგრესირებას შორის ერთ-ერთი მთავარი დამაკავშირებელი მექანიზმი, PAD ფერმენტის ჰიპერაქტივაციაა. მიუხედავად ამისა, დღემდე უცნობია, რომელი მექანიზმები იწვევს PAD-ის ჰიპერაქტივაციას და რომელი პათოფიზიოლოგიური პროცესები შეიძლება იყოს ჩართული ჰიპერციტრულინირებაში.

რადგან დადგინდა, რომ PAD2-ის ექსპრესიის ზრდა წინ უსწრებდა დემიელინიზაციას ცხოველურ მოდელში, საჭირო გახდა დადგენილიყო შესაბამისი მექანიზმი. PAD2-ის

პრომოტორის ნუკლეოტიდური თანამიმდევრობის ანალიზმა აჩვენა, რომ იგი მდიდარია CpG-თანამიმდევრობებით. აღნიშნული თანამიმდევრობები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ, რადგან ციტოზინი წარმოადგენს დნმ-მეთილტრანსფერაზების სამიზნე ნუკლეოტიდს, რასაც მოსდევს 5-მეთილციტოზინის წარმოქმნა. პრომოტორული რეგიონის მეთილირება იწვევს გენის ტრანსკრიპციის შეჩერებას, ხოლო დემეთილირება ზრდის მისი ექსპრესიის დონეს (Moscarello et al., 2007)

რომ შევაჯამოთ, PAD2 გენის პრომოტორი შეიცავს CpG კუნძულების თანამიმდევრობაში მეთილირებულ ციტოზინებს, რომლებიც არეგულირებენ ტრანსკრიფციას. ნორმალურ პირობებში მფც-ის არგინინის ნარჩენების დეიმინირების შედეგად წარმოიქმნება მცირე რაოდენობის ციტრულინირებული მფც, რომელიც საკმარისი არ არის მიელინის ორმაგი შრის სტაბილურობის დასაქვეითებლად. დემიელინიზაციის დროს, მიმდინარეობს PAD2-ის პრომოტორის დემეთილირება CpG კუნძულების ციტოზინებზე. დემეთილირებული პრომოტორი ზრდის PAD2-ის ტრანსკრიფციას, რაც თავის მხრივ ზრდის ციტრულინირებული მფც-ის რაოდენობას მიელინში, ამას კი შედეგად მოჰყვება მიელინის სტრუქტურის დესტაბილიზაცია. მიელინის ცილის ფრაგმენტების, განსაკუთრებით ციტრულინირებული მფც-ის რაოდენობის ზრდა იწვევს პერიფერიული T-უჯრედების აქტივაციას და იმუნურ პასუხს (სურათი 4).



სურათი 4. დემინირების გზა დემიელინიზაციით მიმდინარე დაავადების პათოგენეზში. მარცხნივ ნაჩვენებია ნორმალური მიელინი. PAD2 გენის პრომოტორი მისი CpG კუნძულის გასწვრივ შეიცავს მეთილირებულ ციტოზინებს (დახურული წრეები) , რომლებიც არეგულირებენ მის ტრანსკრიფციას. ციტულინირებული მფც-ის გარკვეული რაოდენობა წარმოიქმნება ნორმალურ პირობებში მფც-ზე არგინინის ნაშთების - „C“ დემინირებით. ამის შედეგად წარმოქმნილი ციტულინირებული მფც-ის რაოდენობა საკმარისი არ არის ორმაგი შრის დესტაბილიზაციისთვის. დემიელინიზაციის დროს, PAD2-ის პრომოტორი დემეთილირებას განიცდის (ღია წრეები) CpG კუნძულზე არსებულ ციტოზინებზე, რაც ზრდის PAD2-ის ტრანსკრიფციას და შესაბამისად, ციტულინირებული მფც-ის რაოდენობას. შედეგად ვითარდება მიელინის დესტაბილიზაცია. მიელინის ცილის ფრაგმენტების, კერძოდ, ციტულინირებული მფც-ის ფრაგმენტების დეგრადაცია იწვევს პერიფერიაზე არსებული T-უჯრედების სენსიბილიზაციას, რაც იმუნური პასუხების ინიცირებას ახდენს (Moscarello et al., 2007).

მეთილირების როლი გაფანტული სკლეროზის თერაპიულ სტრატეგიებში ხაზგასმულ იქნა Mastronardi-ისა და კოლეგების მიერ. კვლევებმა აჩვენა, რომ ვიტამინი B12, ინტერფერონ β -სთან, ან პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში, ეფექტურად ამცირებდა დემიელინიზაციით მიმდინარე პროცესებს როგორც ექსპერიმენტულ ავტომიმუნურ ენცეფალომიელიტში, ისე არაიმუნურ დემიელინიზაციურ მოდელებში (Mastronardi et al., 2004).

მფც-ის სხვადასხვა კომპონენტების დეტალური მასსპექტროფოტომეტრული ანალიზის შედეგად ნანახი იქნა, რომ არგინინის მეთილირება შემცირებული იყო გს-ს ნიმუშებიდან მიღებული მფც-ს უმეტეს კომპონენტებში (Kim et al., 2003), რაც ადასტურებს მოსაზრებას, რომ გენის მეთილირების დეფექტები შესაძლოა ცილის მეთილირებასაც შეეხოს. მეთილირების პროცესისთვის აუცილებელია ვიტამინი B12, რომელიც გადასცემს მეთილის ჯგუფს ჰომოცისტეინს; ჰომოცისტეინი წარმოქმნის მეთიონინს, რომელიც შემდგომ გარდაიქმნება S-ადენოზილმეთიონინად (SAM) - უნივერსალურ მეთილის

ჯგუფის დონორად ყველა ბიოლოგიურ მეთილირების რეაქციაში, მათ შორის დნმ-ში ციტოზინის მეთილციტოზინად გარდაქმნის პროცესში. აღნიშნული მონაცემები ცხადყოფს, რომ მეთილირების და დემეთილირების რეაქციები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს გს-ის პათოგენეზში (Moscarello et al., 2007).

1.4 გლიური უჯრედები

გლიური უჯრედები (ბერძნული სიტყვიდან *glia* – „წებო“) წარმოადგენს ნერვულ სისტემაში არსებულ, მორფოლოგიურად მრავალფეროვან უჯრედთა ჯგუფს, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნერვული სისტემის სტრუქტურის ორგანიზებაში, განვითარებასა და მისი ფიზიოლოგიური ფუნქციების რეგულაციაში. ისინი ევოლუციური თვალსაზრისით კონსერვირებულ უჯრედებს წარმოადგენენ (Allen & Barres, 2009). ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში გლიური უჯრედები ძირითადად მოიცავს ეპენდიმურ უჯრედებს, მიკროგლიას, ოლიგოდენდროციტებსა და ასტროციტებს. მიუხედავად იმისა, რომ ტრადიციული ნეირომეცნიერული კვლევები ძირითადად ფოკუსირებული იყო ნეირონებზე და მათ სინაფსურ პლასტიურობის მექანიზმებზე, უახლესი მონაცემების მიხედვით, გლიური უჯრედების პოპულაციები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნერვული კავშირების ფუნქციური რეგულაციის პროცესში (Suminaite et al., 2019).

1.4.1 ოლიგოდენდროციტები

ოლიგოდენდროციტები წარმოადგენენ ცენტრალური ნერვული სისტემის გლიურ უჯრედებს, მრავალფუნქციური ნეიროგლიის კლასს, რომლებიც უმთავრესად ლოკალიზებულია ცენტრალური ნერვული სისტემის თეთრ ნივთიერებაში (Zhou et al., 2021). ოლიგოდენდროციტების წინამორბედი უჯრედიდან წარმოქმნილი მომწიფებული, საბოლოოდ დიფერენცირებული უჯრედები, აქსონების გარშემო

დახვევით აფართოებენ უჯრედის მემბრანის სისქეს, ანუ ნეირონული აქსონების გარშემო მრავალშრიან იზოლაციურ მიელინის გარსებს ქმნიან (López-Muguruza & Matute, 2023).

ოლიგოდენდროციტები ასევე უზრუნველყოფენ აქსონების მეტაბოლურ რეგულაციას. ისინი გლუკოზას შთანთქავენ სისხლის მიმოქცევიდან, ან მეზობელი ასტროციტებიდან, მონოკარბოქსილატის ტრანსპორტერი 1-ის (MCT1) საშუალებით და შემდგომ მას გარდაქმნიან ლაქტატად. წარმოქმნილი ლაქტატი ხვდება აქსონებში იმავე ტრანსპორტერის (MCT1) მეშვეობით, რათა უზრუნველყოს ნეირონების სწრაფი ენერგეტიკული მოთხოვნილების დაკმაყოფილება. კვლევებმა აჩვენა, რომ თავგებში ოლიგოდენდროციტებისთვის სპეციფიკური MCT1-ის გენის ნოკაუტი იწვევს აქსონებში ენერგეტიკულ დეფიციტს და მოტორული ფუნქციების დარღვევებს (Fünfschilling et al., 2012). იმის გათვალისწინებით, რომ მიელინიზაცია მოითხოვს ლიპიდების მნიშვნელოვან რაოდენობას, ოლიგოდენდროციტები მონაწილეობენ ლიპიდებისა და ქოლესტერინის ტრანსპორტშიც. ისინი ასინთეზირებენ ქოლესტერინს და ნეირონებს გადასცემენ ლიპოპროტეინული ნაწილაკების სახით: ქოლესტერინი ძირითადად იფუთება აპოლიპოპროტეინ E-სთან (ApoE) ერთად მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინებში. ამით უზრუნველყოფენ აქსონური მემბრანის სტაბილურობის შენარჩუნებას (Saher et al., 2005).

ოლიგოდენდროციტები გადამწყვეტ როლს ასრულებენ ნეირონული პლასტიურობის მოდულირებაში დინამიური სასიგნალო ურთიერთქმედებების გზით, რითაც ინარჩუნებენ ტვინის ფუნქციურ მთლიანობას და ხელს უწყობენ ნეიროგანვითარებას და ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას (Kato et al., 2013). ნეირონების მაღალი სიხშირის აქტივობა, რომელიც გამოწვეულია ისეთი პროცესებით, როგორიცაა დასწავლა და ტრენინგი, ხელს უწყობს ოლიგოდენდროციტების წინამორბედი უჯრედების დიფერენცირებას მომწიფებულ ოლიგოდენდროციტებად, რომლებიც შემდგომში აქსონების გარშემო ქმნიან ახალ მიელინის გარსებს. ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ თავის პრეფრონტალურ ქერქში ნეირონების ოპტოგენეტიკური აქტივაცია ლოკალურად იწვევს მიელინის სისქის ზრდას (Gibson et al., 2014). მიელინიზირებად ოლიგოდენდროციტებს ასევე გააჩნიათ ნეირონული აქტივობის მონიტორინგის უნარი (Micu et al., 2007). კერძოდ,

მათ შეუძლიათ მოქმედების პოტენციალის გამტარობის სიჩქარის მოდულაცია ვირთაგვას ჰიპოკამპის აქსონებში (Yamazaki et al., 2007).

მიელინიზაციის პროცესი, რომელიც მოიცავს ოლიგოდენდროციტების წინამორბედი უჯრედების პროლიფერაციას, დიფერენციაციას და მომწიფებას, იწყება სიცოცხლის ადრეულ ეტაპზე და გრძელდება ზრდასრულ ასაკამდე, რაც ავლენს დინამიურ პლასტიურობას. აქტივობაზე დამოკიდებული პლასტიურობა მიელინიზირებად ოლიგოდენდროციტებში მნიშვნელოვნად მოქმედებს ნეირონული ქსელის ფუნქციაზე (Monje, 2018).

ოლიგოდენდროციტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სინაფსური პლასტიურობის გაძლიერებაში ისეთი ნეიროტროფული ფაქტორების და მეტაბოლური სუბსტრატების სეკრეციის მეშვეობით, როგორებიცაა მაგალითად, თავის ტვინის ნეიროტროფული ფაქტორი (BDNF) და ლაქტატი; ისინი პირდაპირ ზეგავლენას ახდენენ ნეირონების გადარჩენასა და ფუნქციურ აქტივობაზე (Hu et al., 2024; Yalçın et al., 2024). გარდა ამისა, ოლიგოდენდროციტები ურთიერთქმედებენ სხვა გლიურ უჯრედებთან, ასტროციტებთან და მიკროგლიასთან, რათა მოახდინონ ცენტრალური ნერვული სისტემის მიკროგარემოს მოდულირება. ისინი ხელს უწყობენ ჰემატოენცეფალური ბარიერის ფუნქციის ზრდას, რითაც ზღუდავენ პოტენციურად მავნე ნივთიერებების შეღწევას და ინარჩუნებენ ცენტრალური ნერვული სისტემის სპეციალიზებულ მიკროგარემოს (Kimura et al., 2020). ეს ურთიერთქმედებები გადამწყვეტია თავის ტვინის გარეგანი ფაქტორებისგან დასაცავად და მისი ნატიფი ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ოლიგოდენდროციტები ცენტრალური ნერვული სისტემის რეგენერაციის განუყოფელი ნაწილია, რადგან მათ აქსონების გარშემო არსებული მიელინის გარსების დაზიანების შემდეგ, მათი აღდგენისა და ჩანაცვლების უნარი აქვთ. რაც, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია დემიელინიზაციით მიმდინარე დაავადებების, მაგალითად გს-ის შემთხვევაში. ოლიგოდენდროციტების წინამორბედი უჯრედების არსებობა ზრდასრულთა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია, რადგან ისინი დაზიანების სიგნალების საპასუხოდ, მყისიერად დიფერენცირდებიან მომწიფებულ უჯრედებად (Clayton & Tesar, 2021). მიელინიზაცია-

დემიელინინაციის გარდა, ოლიგოდენდროციტები აქტიურად მონაწილეობენ გლიურ სასიგნალო პროცესებში, რომლებიც მოდულირებას უკეთებენ ნეირონულ ფუნქციას და შესაძლოა, მნიშვნელოვან როლს ასრულებდნენ ნეიროდეგენერაციული და ფსიქიატრიული დარღვევების პათოგენეზში (Guest et al., 2015; Raabe et al., 2018). ოლიგოდენდროციტებსა და ნეირონებს შორის ურთიერთქმედება განსაკუთრებით რთულია და მოიცავს მრავალ სასიგნალო გზას, რომლებიც აუცილებელია ცნს-ის ნორმალური ფუნქციების შესანარჩუნებლად.

მეტაბოლური უზრუნველყოფა და ენერგეტიკული ჰომეოსტაზი. აერობული გლიკოლიზი ოლიგოდენდროციტებში წარმოადგენს მნიშვნელოვან ენერგეტიკულ წყაროს აქსონური მეტაბოლიზმისათვის (López-Muguruza & Matute, 2023). Hu-სა და კოლეგების თანახმად, ErbB- ის (ერიტრობლასტური ლეიკემიის ვირუსული ონკოგენის ჰომოლოგი) სასიგნალო გზა მარეგულირებელ როლს ასრულებს ლაქტატდეჰიდროგენაზას ექსპრესიაში. ეს რეგულაცია გავლენას ახდენს ლაქტატის გადაადგილების უნარზე ოლიგოდენდროციტებიდან აქსონებამდე, რაც აუცილებელია აქსონური გამტარობის შესანარჩუნებლად. თავგებში ErbB გზის ინჰიბირება იწვევს ოპერატიული მეხსიერების დეფიციტს, რაც იმაზე მიანიშნებს, რომ მეტაბოლურმა დისფუნქციამ შეიძლება ხელი შეუწყოს კოგნიტიური დარღვევების განვითარებას, მაშინაც კი, როდესაც მიელინი სტრუქტურულად ხელუხლებელია (Hu et al., 2024).

ლაქტატი ფუნქციონირებს როგორც კრიტიკული ენერგეტიკული სუბსტრატი და როგორც მეტაბოლური სასიგნალო მოლეკულა თავის ტვინსა და ასტროციტებში, მნიშვნელოვანი წვლილი მიუძღვის ენერგიის გადაცემის, შენახვის, წარმოქმნისა და გამოყენების პროცესების რეგულირებაში (Wu et al., 2023). ცნს-ის ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის კონტექსტში, მონოკარბოქსილატები, როგორიცაა ლაქტატი და პირუვატი, გამოიყოფა პერინეირონულ მიკროგარემოში, გლია-სპეციფიკური MCT1 ტრანსპორტერების მეშვეობით (Mount & Monje, 2017).

ოლიგოდენდროციტების წინამორბედი უჯრედები გლუტამატის ისეთი რეცეპტორების საშუალებით აღიქვამენ ნეირონულ აქტივობას, როგორიცაა AMPA (α -ამინო-3-

ჰიდროქსი-5-მეთილ-4-იზოქსალოპროპიონური მჟავა) და NMDA (N-მეთილ-D-ასპარტატი), რაც შემდგომში გავლენას ახდენს მიელინიზაციაზე, მონაწილეობს დასწავლისა და მეხსიერების რეგულაციაში (Gallo et al., 1996; Wake et al., 2011). პარალელურად, ოლიგოდენდროციტების წინამორბედი უჯრედები აექსპრესირებენ GABA-ს (გამა-ამინოებზოს მჟავა) რეცეპტორებს, რაც საშუალებას აძლევს ინჰიბიტორულ ნეიროტრანსმიტერ GABA-ს მოდულაცია მოახდინონ მათი დიფერენციაციის სიჩქარეზე, შეცვალონ მიელინიზაციის პროცესები და არეგულირონ კოგნიტიური მოქნილობა (Zonouzi et al., 2015). გლუტამინისა და BDNF-ის გამოყოფა გადამწყვეტ როლს ასრულებს ნეიროტრანსმიტერების გამოთავისუფლებისა და მეტაბოლიზმის რეგულირებაში, რითაც გავლენას ახდენს კოგნიტურ შესაძლებლობებზე. კვლევამ აჩვენა, რომ თავისი ჰიპოკამპში BDNF-ის ნოკაუტი იწვევს მიელინის სისტემის შემცირებას და სივრცითი მეხსიერების ამოცანებში სწორად შესრულებული დავალებების შემცირებას (Du et al., 2011). ოლიგოდენდროციტები გავლენას ახდენენ აგზნების ნეიროტრანსმისიაზე და ასტროციტებთან ერთად ხელს უწყობენ ნეირონულ და ნეირონული ქსელის პლასტიურობას (Gautier et al., 2015).

ოლიგოდენდროციტებისა და რანვიეს შევიწროებებთან ასოცირებული ასტროციტების ერთობლივი მოქმედება უზრუნველყოფს „სალტატორული კონდუქციის“ სიჩქარის რეგულირებას, რითაც ინარჩუნებენ ინფორმაციის გადაცემის ოპტიმალურ სიჩქარეს ნეირონებსა და მათ ქსელებს შორის (Ishibashi et al., 2006).

ნეირონების მსგავსად, ოლიგოდენდროციტები ძალიან მგრძნობიარენი არიან გლუტამატის ტოქსიკურობის მიმართ. მათთვის გლუტამატის ტოქსიკურობა შეიძლება გამოწვეული იყოს ოქსიდაციური სტრესით, ან პირდაპირი იონოტროპული რეცეპტორებით განპირობებული ექსციტოტოქსიკურობით (Takahashi et al., 2003). ოლიგოდენდროციტების ტოქსიკურობა შესაძლოა განპირობებული იყოს AMPA-სა და კაინატის რეცეპტორების ჭარბი სტიმულაციით, რომლებიც ლოკალიზებულია ოლიგოდენდროციტის უჯრედის სხეულზე, მაშინ როდესაც მიელინის სინთეზის დარღვევა შეიძლება გამოწვეული იყოს NMDA რეცეპტორების ტოქსიკური აქტივაციით,

რომლებიც ინტენსიურად არის წარმოდგენილი მათ განშტოებულ გამონაზარდებში (Matute, 2006; Verchrackij et al., 2013).

1.4.2 მიკროგლია

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მიკროგლია წარმოადგენს ტვინის უჯრედების საერთო რაოდენობის 5–12%-ს და ასრულებს პერიფერიული ნერვული სისტემის მაკროფაგების მსგავს ფუნქციებს. მიკროგლია ხელს უწყობს სინაფსურ პლასტიურობას, პასუხისმგებელია ტვინის ნარჩენებისგან გაწმენდაზე, რეაგირებს პათოგენებსა და სხვადასხვა ტიპის დაზიანებაზე (McMurrin et al., 2016).

განვითარების პროცესში მიკროგლია მონაწილეობს ნერვული ქსელების ფორმირებაში, რაც რეალიზდება სინაფსური გადაცემის სიძლიერის მოდულირებით და ნეირონული სინაფსების ფორმირებით. ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანების დროს მიკროგლია პასუხისმგებელია ფაგოციტოზზე და მიკროორგანიზმების, მკვდარი უჯრედების, ცილოვანი აგრეგატების, სხვადასხვა ნაწილაკოვანი და ხსნადი ანტიგენების ელიმინაციაზე, რომლებიც შეიძლება საფრთხეს უქმნიდეს ცნს-ს. ამასთან, იგი გამოყოფს მრავალ ხსნად ფაქტორს, როგორიცაა ქემოატრაქტანტები, ციტოკინები და ნეიროტროფული ფაქტორები, რომლებიც ხელს უწყობენ იმუნური პასუხების განვითარებას და ქსოვილების აღდგენას ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (Colonna & Butovsky, 2017).

მაკროფაგების მსგავსად, მიკროგლიაც სხვადასხვა სტიმულის საპასუხოდ პოლარიზდება M1 - ანთებით, ან M2 - ანთების საწინააღმდეგო ფენოტიპებად (Orihuela et al., 2016). შედარებით სტატიკურ მდგომარეობაში კი, მიკროგლია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ქსოვილების აღდგენასა და ინფექციის კონტროლში. ტრადიციული იმუნური პასუხის გარდა, აღმოჩნდა, რომ ისინი არეგულირებენ ნეირონულ აქტივობებს, მათ შორის სინაფსურ ფუნქციას. მიკროგლიის ფუნქციის შეცვლა შესაძლებელია ნეირონებთან, ასტროციტებთან, მიგრირებად T-უჯრედებთან და ჰემატოენცეფალურ ბარიერთან ურთიერთქმედებით (Subramaniam & Federoff, 2017).

ცნობილია, რომ მიკროგლიასა და მაკროფაგებს ბევრი მსგავსი ფუნქცია აქვთ, როგორიცაა ანტიგენის წარდგენა, ციტოკინების, რეაქტიული რადიკალების, ქემოკინების და NO-ს წარმოქმნა, მაგრამ მათ შორის მაინც არსებობს რამდენიმე განსხვავება. ცენტრალური ნერვული სისტემის ანთებითი რეაქციის ადრეულ სტადიაზე რეზიდენტი მიკროგლია ხასიათდება CD45-ის (დიფერენცირების კლასტერი 45), CCR1-ისა (C-C მოტივის შემცველი ქემოკინის რეცეპტორი 1) და CCR5-ის (C-C მოტივის შემცველი ქემოკინის რეცეპტორი 5) დაბალი ექსპრესიით და, ამავე დროს, TGF- β -ს (ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორი ბეტა) მაღალი დონით. ამის საპირისპიროდ, პერიფერიიდან ინფილტრირებული მაკროფაგები ავლენენ CD45-ის, CCR1-ის, CCR2-ისა (C-C მოტივის შემცველი ქემოკინის რეცეპტორი 2) და CCR5-ის მაღალ ექსპრესიას, ხოლო TGF- β -ს ექსპრესია მათში დაბალია (Jiang et al., 2012). მიუხედავად აღნიშნული განსხვავებებისა, რეზიდენტი მიკროგლია და ინფილტრირებული მაკროფაგები ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ანთებითი პასუხის დროს მსგავს ფუნქციურ როლებს ასრულებენ.

ცენტრალური ნერვული სისტემის რეზიდენტი ფაგოციტების სახით, მიკროგლია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ანთებითი პასუხების ფორმირებაში და ძლიერ გავლენას ახდენს თავის ტვინის უნარზე, აღიდგინოს სტრუქტურული და ფუნქციური მთლიანობა პათოგენური დაზიანების შემდეგ. დემიელინიზაციის დროს მიკროგლიის სპეციფიკური ანთების როლის შესწავლისას, კვლევებმა აჩვენა, რომ აღნიშნულ ანთებით პასუხებს შეიძლება ჰქონდეს როგორც სასარგებლო, ასევე საზიანო ეფექტი: ერთი მხრივ, ისინი ხელს უწყობს მიეღინის ნარჩენების უფრო ეფექტიან ელიმინაციას, ხოლო მეორე მხრივ, შესაძლოა აფერხებდეს ენდოგენური რეპარაციული პროცესების მიმდინარეობას (Standiford et al., 2021).

ამ დასკვნებს შორის არსებული განსხვავებების შესაჯერებლად, გამოითქვა ჰიპოთეზა, რომ პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები ცვლის მიეღინის ნარჩენების მახასიათებლებს, რომლებიც განსაზღვრავენ მიკროგლიაში გამოწვეულ ანთებით პასუხებს. კერძოდ, მიეღინის ცილების ციტრულინირების მომატება, იწვევს უნიკალურ მიკროგლიურ ანთებით ფენოტიპს, რომელიც უარყოფითად მოქმედებს თავის ტვინის რემიელინიზაციის უნარზე. ციტრულინირებულმა მიეღინმა გამოიწვია TNF- α -ს

(სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი α) ექსპრესიის გაზრდა, როგორც *in vitro*, ასევე *in vivo* პირობებში. ეს რეაქცია არ იყო გამოწვეული არამოდიფიცირებული მიელინით. კუპრიზონით დემიელინიზებული თაგვების თავის ტვინის ქერქში, ციტრულინირებული მიელინის, მაგრამ არა არამოდიფიცირებული მიელინის ინექციამ მნიშვნელოვნად შეაფერხა სპონტანური რემიელინიზაცია. TNF- α -ს ანტისხეულებით განპირობებულმა ნეიტრალიზაციამ კი დაბლოკა ეს ეფექტი და რემიელინიზაცია ნორმალურ დონემდე აღადგინა (Standiford et al., 2021).

მიკროგლია და გლუტამატი - „ჰომეოსტაზური მეთვალყურეობის“ მდგომარეობაში მიკროგლია არ აექსპრესირებს არც გლუტამატის რეცეპტორებს და არც მის ტრანსპორტერებს. თუმცა, გააქტივების შემდეგ იგი საკუთარ მემბრანაზე იწყებს როგორც გლუტამატის ტრანსპორტერების (EAAT - ამგაზნებელი ამინომჟავების ტრანსპორტერი და xC - ნატრიუმ დამოუკიდებელი ცისტეინ/გლუტამატის ანტიპორტერი), ასევე გლუტამატის რეცეპტორების ექსპრესიას. გლუტამატის შეკავშირება AMPA-სთან და კაინატთან ასტიმულირებს ციტოკინების, როგორიცაა TNF, წარმოქმნას და გამოთავისუფლებას (Noda et al., 2000; Verchrackij et al., 2013). მიკროგლიაზე ასევე ექსპრესირდება მეტაბოტროპული გლუტამატის რეცეპტორები mGluR2, mGluR3 და mGluR5 (მეტაბოტროპული გლუტამატის რეცეპტორები 2, 3, 5), რომლებიც სხვადასხვა მოდულატორულ ეფექტს ავლენენ. გლუტამატის დაკავშირება მიკროგლიურ mGluR2-თან აძლიერებს ნეიროტოქსიკურ პროცესებს ანთებითი ციტოკინების, გლუტამატის და NO-ის შემდგომი გამოთავისუფლების გზით, მაშინ როდესაც mGluR5 ავლენს ნეიროპროტექტორულ მოქმედებას, იმავე მოლეკულურ სისტემებზე საპირისპირო ეფექტების გამო (Piers et al., 2011; Taylor et al., 2005)

მიკროგლიიდან გლუტამატის გამოყოფის მექანიზმი დაკავშირებულია ფერმენტ გლუტამინსინთეტაზას ექსპრესიის ზრდასთან. ეს მიუთითებს, რომ იმუნური აქტივაციის შედეგად გლიური უჯრედები აქტიურად ახდენენ გლუტამატის სინთეზს ნეირონების მსგავსად (Takeuchi et al., 2008).

გარდა ამისა, აქტივირებული მიკროგლიის ზედაპირული ტრანსპორტერების მიერ შთანთქმული გლუტამატი, ასევე გადადის ასტროციტულ ციტოპლაზმაში, მიკროგლიურ და ასტროციტულ უჯრედებს შორის არსებული კონექსინების მეშვეობით, აღნიშნული პროცესი დამატებით იწვევს ასტროციტული EAAT ტრანსპორტერების ფუნქციისა და ექსპრესიის შემცირებას (Takeuchi et al., 2006, 2008).

1.4.3 ასტროციტები

ასტროციტები მრავალფუნქციური უჯრედებია და მათი უმეტესობა მჭიდრო კავშირშია თავის ტვინის ნეირონებთან. ისინი ერთმანეთთან ნაპრალო უჯრედშორისი შეერთებების მეშვეობით ქმნიან ფუნქციურ, კოორდინირებულ ქსელს და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მნიშვნელოვან ჰომეოსტაზურ როლს ასრულებენ (Dong et al., 2022). აღნიშნული კავშირი შესაძლებელს ხდის ნეირონებსა და ასტროციტებს შორის უჯრედშორის კომუნიკაციას სხვადასხვა მექანიზმის საშუალებით, მათ შორის ქიმიური და სინაფსური გადაცემის გზით (Shan et al., 2021).

წარსულში ასტროციტებს ძირითადად ნეირონების დამხმარე როლი მიეწერებოდათ, თუმცა, უახლესმა მეცნიერულმა მიღწევებმა თანდათან შეცვალა ეს წარმოდგენა და ასტროციტებს უფრო ცენტრალური ფუნქციური მნიშვნელობა მიანიჭა. დადგენილია, რომ ტრავმისა და ნევროლოგიური დაავადებების საპასუხოდ ასტროციტები განიცდიან სხვადასხვა ტიპის ცვლილებას, მათ შორის ჰიპერტროფიას, ატროფიას, ან უჯრედულ სიკვდილს (Escartin et al., 2021). ნევროლოგიური დარღვევების დროს წარმოქმნილმა მორფოლოგიურმა ცვლილებებმა შესაძლოა გავლენა მოახდინოს ასტროციტების მეტაბოლიზმზე (Cotto et al., 2019). ბოლოდროინდელმა კვლევებმა ხაზი გაუსვა ასტროციტების მეტაბოლიზმის მნიშვნელოვან გავლენას ნევროლოგიურ დარღვევებზე. თუმცა, მიზეზობრივი კავშირი ასტროციტული მეტაბოლიზმის დისრეგულაციასა და სხვადასხვა ნევროლოგიური დაავადების განვითარებას შორის ჯერ კიდევ სრულად არ არის შესწავლილი (Phatnani & Maniatis, 2015).

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ასტროციტები მორფოლოგიურად ოთხ ტიპად იყოფა: პროტოპლაზმურ (protoplasmic), ფიბრილარულ (fibrous), ვარიკოზულ (varicose) და ინტერლამინარულ (interlaminar) ასტროციტებად (Falcone et al., 2019; Rasmussen & Smith, 2022).

პროტოპლაზმურ ასტროციტებს ახასიათებთ ბუჩქისებური მორჩები (astrocyte processes) და ისინი ძირითადად რუხ ნივთიერებაშია წარმოდგენილი. ამ ასტროციტების მორჩები ვრცელდება სისხლძარღვებისკენ და ქმნის შემაერთებელ მემბრანულ სტრუქტურას, რომელიც უკავშირდება ჰემატოენცეფალურ ბარიერს (Jackson et al., 2022). პროტოპლაზმური ასტროციტები მრავალმხრივ ფუნქციურ როლს ასრულებენ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, რაც მოიცავს სინაფსური ფუნქციის მოდულაციას, გლუტამატის ელიმინაციას, სისხლის ნაკადის რეგულაციას და ასევე ჩართული არიან სინაპტოგენეზის პროცესში (Aten et al., 2022). ამის საპირისპიროდ, ფიბრილარულ ასტროციტებს, ახასიათებთ გრძელი, შორს გამავალი მორჩები და უმეტესად თეთრ ნივთიერებაში არიან განაწილებული (Sartoretti et al., 2022). ვარიკოზული და ინტერლამინარული ასტროციტები გვხვდება მხოლოდ ადამიანებსა და შიმპანზეებში (Colombo, 2018). ინტერლამინარული ასტროციტები დაკავშირებულია ნეირონებთან, რბილი ტვინის გარსთან (pia mater) და კაპილარებთან, რაც მიაწოდებს მათ შესაძლო როლზე ქერქის ნეირონებთან კომუნიკაციაზე; ვარაუდობენ, რომ ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ჰემატოენცეფალური ბარიერის ფუნქციონირებაში (Falcone et al., 2019).

ტრანსკრიპტომული ანალიზის მეთოდების განვითარებასთან ერთად, 2012 წელს აღწერილ იქნა რეაქტიული ასტროციტების ორი ტიპი. თავის ორ ექსპერიმენტულ მოდელში: ლიპოპოლისაქარიდით ინდუცირებული ნეიროანთება და შუა ტვინის არტერიის ბლოკადით (ოკუზიით) გამოწვეული იშემიური ინსულტი - გამოიკვეთა სტიმულზე-სპეციფიკური რეაქტიული ასტროციტების ორი ქვეტიპი, რომლებიც განსხვავდებიან ტრანსკრიპტომული მახასიათებლებით: A1-საზიანო და A2- სასარგებლო (Zamanian et al., 2012).

ასტროციტების განსაკუთრებული ციტოარქიტექტურული და რაოდენობრივი თავისებურებები განაპირობებს მათ მნიშვნელოვან მონაწილეობას მრავალფეროვან მეტაბოლურ პროცესებში. სტრუქტურულად, ასტროციტები ტვინში განლაგებულია სისხლძარღვებისა და ნეირონების გარშემო. შედეგადაც უზრუნველყოფენ ენერგიის გაცვლას პერიფერიასა და თავის ტვინს შორის და ფუნქციონირებენ, როგორც ხიდი უჯრედებს შორის კომუნიკაციისთვის (Chai et al., 2017; Yue & Man Hoi, 2023). გლუკოზის მეტაბოლიზმის თვალსაზრისით, ასტროციტები გლიკოლიზის ძირითადი ადგილია; ისინი ნეირონებს ამარაგებენ გლიკოგენითა და ლაქტატით, ხოლო ასტროციტ-ნეირონული ლაქტატის შატლის მოდელი ნეირონული აქტივობისთვის კრიტიკულად მნიშვნელოვანია (Herrera Moro Chao et al., 2022). ასტროციტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ამინომჟავებისა და ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმში, იონური ბალანსისა და წყლის ჰომეოსტაზის რეგულაციაში, ოქსიდაციური სტრესისგან დაცვასა და ანთების საწინააღმდეგო პროცესებში (Sofroniew, 2020). ეს ცვლილებები, ასევე გავლენას ახდენს ნეირონების აქტივობაზე და შეიძლება გამოიწვიოს ნევროლოგიური დარღვევები (Patani et al., 2023).

1.4.3.1 ასტროციტები და გლუტამატი

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ასტროციტების მნიშვნელოვანი ფუნქციაა ნეიროტრანსმიტერების ჰომეოსტაზის რეგულაცია. კერძოდ, ისინი ახორციელებენ სინაფსში გამოთავისუფლებული ნეიროტრანსმიტერების მაგალითად, გლუტამატის, GABA-ს და გლიცინის შთანთქმას, შემდეგ მათ მეტაბოლიზმს და მიღებული წინამორბედების ნეირონებისათვის ხელახალ მიწოდებას (Sofroniew & Vinters, 2010). მიუხედავად იმისა, რომ გლუტამატი წარმოადგენს ყველაზე გავრცელებულ ამაგზნებელ ნეიროტრანსმიტერს ცნს-ში, მისი სიჭარბე სინაფსურ და ექსტრასინაფსურ სივრცეში იწვევს ნეირონების ჰიპერაგზნებას და შემდგომში მათ სიკვდილს. ეს პროცესი ცოხილია როგორც „გლუტამატის ექსციტოტოქსიკურობა“, რომელიც თან ახლავს ცენტრალური ნერვული სისტემის მრავალ ნეიროანთებით და ნეიროდეგენერაციულ დაავადებას (Dong et al., 2009). ამიტომ, სინაფსური გადაცემის პროცესში გამოუყენებელი გლუტამატი უნდა

იქნეს სწრაფად ელიმინირებული უჯრედგარე სივრციდან. გლუტამატის ელიმინაციის ეს ფუნქცია ძირითადად ხორციელდება ასტროციტების მიერ და განპირობებულია მასზე არსებული მაღალ აფინური გლუტამატის ტრანსპორტერებით (Anderson & Swanson, 2000). გლუტამატის შთანთქმასთან ერთად, ასტროციტები მცირე რაოდენობით გლუტამატსაც გამოყოფენ მეზობელი ნეირონებისაკენ, რაც ხელს უწყობს მათი იმპულსების სინქრონიზაციას და ამაგზნებელი ან ინჰიბიტორული გადაცემის მოდულირებას (Hamilton & Attwell, 2010).

სავარაუდოდ, ასტროციტული გლუტამატის ეს გამოყოფა გაშუალებულია Ca^{2+} -დამოკიდებული ეგზოციტოზის მეშვეობით და იყენებს იმავე ტიპის მოლეკულურ მექანიზმებს, რომლებიც ნეირონებში მონაწილეობს სინაფსური გლუტამატის გამოყოფაში. ასევე შემოთავაზებულია სხვა მექანიზმებიც, რომლებიც შეიძლება ასტროციტებიდან გლუტამატის გამოყოფას უზრუნველყოფდეს (Malarkey & Parpura, 2008). შესაბამისად, გლუტამატის შთანთქმასა და გამოყოფას შორის ბალანსის კონტროლით, ასტროციტებს შეუძლიათ გლუტამატის ჰომეოსტაზის შენარჩუნება, ნორმალური ნეირონული ფუნქციის ხელშეწყობა და გლუტამატის ექსციტოტოქსიკურობისგან დაცვა. მიუხედავად იმისა, რომ ცნს-ის სხვა უჯრედებიც მონაწილეობს უჯრედგარე გლუტამატის ელიმინაციაში, ამ პროცესში ყველაზე ეფექტურები მაინც ასტროციტები არიან, რადგან ისინი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში გამოყოფილი გლუტამატის დაახლოებით 90%-ის მოცილებას უზრუნველყოფენ (Eulenburg & Gomez, 2010; Lehre & Danbolt, 1998). გლუტამატის შთანთქმა ძირითადად ხორციელდება გლუტამატის ტრანსპორტერების ორი ტიპის მეშვეობით: Na^{+} -დამოკიდებული და Na^{+} -დამოკიდებული ტრანსპორტერებით (Anderson & Swanson, 2000; Rose et al., 2018).

Na^{+} -დამოკიდებული ტრანსპორტერები, ქლორიდ-დამოკიდებული ანტიპორტერები არიან, რომლებიც ცისტეინ/გლუტამატის მიმოცვლას უზრუნველყოფენ (Cho & Bannai, 1990). ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში Na^{+} -დამოკიდებულ ტრანსპორტერებს სხვადასხვა ტიპის უჯრედი აქვსპრესირებს, მათ შორის ასტროციტები (Koyama et al., 2000; Tsai et al., 1996) და მიკროგლია (Piani & Fontana, 1994). ამ ტრანსპორტერების ძირითადი

ფუნქციაა ცისტეინის შთანთქმა, კრიტიკულად მნიშვნელოვანია გლუტათიონის - უჯრედის მთავარი ანტიოქსიდანტის - ბიოსინთეზისთვის, რომელიც უზრუნველყოფს უჯრედშიდა რედოქს ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას.

მიუხედავად იმისა, რომ Na^+ -დამოკიდებულ ტრანსპორტერებს გლუტამატის მიმართ აქვთ იგივე, ან ოდნავ უფრო მაღალი აფინურობა, ვიდრე Na^+ -დამოკიდებულ ტრანსპორტერებს, ფიზიოლოგიურ პირობებში ისინი მცირე რაოდენობის გლუტამატს შთანთქავენ (უჯრედგარე გლუტამატის საერთო რაოდენობის 5%-ზე ნაკლებს) (Anderson & Swanson, 2000). თეორიულად, აღნიშნული პროცენტული მაჩვენებელი შეიძლება გაიზარდოს მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ ცისტეინის შთანთქმა დაითრგუნება, რაც ნორმალურ პირობებში ნაკლებად სავარაუდოა, რადგან ასეთ შემთხვევაში უჯრედები აღმოჩნდებიან ლეტალური ოქსიდაციური სტრესის განვითარების რისკის ქვეშ (Koyama et al., 2000; Tsai et al., 1996).

Na^+ -დამოკიდებული ტრანსპორტერები ცნობილია როგორც ამაგზნებელი ამინომჟავების ტრანსპორტერები (EAATs) და ისინი პასუხისმგებელნი არიან უჯრედგარე გლუტამატის უმეტესი ნაწილის შთანთქმაზე (Anderson & Swanson, 2000; Rose et al., 2018). დღემდე იდენტიფიცირებულია EAAT-ების ხუთი იზოფორმა: EAAT-1, EAAT-2, EAAT-3, EAAT-4 და EAAT-5. პირველი ორი იზოფორმა — EAAT-1 და EAAT-2 წარმოდგენილია ადამიანში (Shashidharan et al., 1994; Shashidharan & Plaitakis, 1993). მღრღნელებში ცნობილია, როგორც გლუტამატ-ასპარტატის ტრანსპორტერი (GLAST) (Storck et al., 1992) და გლუტამატის ტრანსპორტერი-1 (GLT-1) (Pines et al., 1992). აღსანიშნავია, რომ EAAT-1/GLAST და EAAT-2/GLT-1 წარმოადგენს EAAT-ების უმეტესობას და ძირითადად ასტროციტებშია ექსპრესირებული. EAAT-3 ექსპრესირდება ნეირონების უჯრედის სხეულებში (Kanai & Hediger, 1992). EAAT-4 ექსპრესირდება ნათხემის პურკინეს უჯრედებში (Fairman et al., 1995), ხოლო EAAT-5 ექსკლუზიურად ბადურაშია წარმოდგენილი (Arriza et al., 1997). ასტროციტებში წარმოდგენილი EAAT-1 და EAAT-2 არიან პასუხისმგებელნი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მთლიანი უჯრედგარე გლუტამატის დაახლოებით 80–90%-ის შთანთქმაზე (Eulenburg & Gomez, 2010; Lehre & Danbolt, 1998).

EAAT-1 და EAAT-2 სტრუქტურულად მსგავსია, რადგან ამინომჟავების დონეზე 65%-ით ჰომოლოგიურია. ფუნქციურად, ორივეს აქვს მსგავსი თვისობა გლუტამატის მიმართ, K_m მნიშვნელობა მერყეობს 10–77 μM -მდე EAAT-1-ის შემთხვევაში (Gegelashvili & Schousboe, 1997; Zerangue et al., 1995) და 36–97 μM -მდე EAAT-2 -ის შემთხვევაში (Arriza et al., 1994; Zerangue et al., 1995). ორივე იზოფორმას შეუძლია უჯრედგარე გლუტამატის შემცირება თანაბარ დონემდე (Owe et al., 2006); თუმცა, ისინი განსხვავდებიან ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ექსპრესიის პროფილით. ასტროციტებში EAAT-1 და EAAT-2 ძირითადად განაწილებულია კლასტერებად პერისინაფსურ ასტროციტულ მორჩებზე, რომლებიც კონტაქტში არიან გლუტამატერგული ნეირონების აქტიურ სინაფსებთან. მიუხედავად იმისა, რომ ზრდასრული ადამიანის ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში EAAT-1-ის ექსპრესია შედარებით მუდმივია, EAAT-2-ის ექსპრესია დადებით კორელაციაშია სინაფსურ აქტივობასთან (Swanson et al., 1997) და მატულობს მიმდებარე გლუტამატერგული ნეირონების მიერ გლუტამატის გამოთავისუფლების ზრდასთან ერთად (Schlag et al., 1998). ცნს-ში, როგორც კი გლუტამატი გამოთავისუფლდება პრესინაფსური ნეირონიდან, მისი მცირე ნაწილი (მაგალითად, 20% ბადურასა და ცერებრალურ კორტექსში და სავარაუდოდ უფრო მცირე პროცენტი ჰიპოკამპში) შთაინთქმება პოსტსინაფსური ნეირონული რეცეპტორების მიერ (Bergles & Jahr, 1998), მაშინ როდესაც სინაფსიდან გამოთავისუფლებული გლუტამატის უმეტესი ნაწილი (80% ან მეტი) სინაფსური ნაპრალიდან გამოდის და შთაინთქმება ასტროციტული EAAT-1-სა და EAAT-2 ტრანსპორტერების მიერ (Bergles & Jahr, 1998; Kojima et al., 1999).

ასტროციტებს გლუტამატის შთანთქმის მაღალი უნარი გააჩნიათ, რადგან ისინი ინარჩუნებენ უფრო სტაბილურ მემბრანულ პოტენციალს, მაღალი უჯრედგარე Na^+ -ის და დაბალი K^+ -ის პირობებში, რაც ნეირონებს, რომლებიც ხშირი იმპულსების გამო ნაკლებად სტაბილურ Na^+/K^+ თანაფარდობას აჩვენებენ, არ შეუძლიათ. გარდა ამისა, ასტროციტები უზრუნველყოფენ ატფ-ის საკმარის მარაგს, რაც აუცილებელია გლუტამატის შთანთქმისთვის, ჰიპოქსიის, ან გლუკოზის დეფიციტის პირობებში (Longuemare et al., 1999). ასტროციტებში გლუტამატის სწრაფი გარდაქმნა გლუტამინად უზრუნველყოფს უჯრედშიდა გლუტამატის დაბალ დონეს, ქმნის დაბალ ზღურბლს ასტროციტის

პლაზმურ მემბრანაში, რაც ასტიმულირებს გლუტამატის შთანთქმას, ხოლო ნეირონები ინარჩუნებენ უჯრედშიდა გლუტამატის მაღალ დონეს, რაც ამცირებს მათი გლუტამატის შთანთქმის უნარს (Bergles et al., 1999; A. C. Yu et al., 1982). ასტროციტებში წარმოქმნილ გლუტამინს ნეირონები იყენებენ, როგორც წინამორბედს აქტიური ნეიროტრანსმიტერების, როგორიცაა გლუტამატი და GABA, ხელახლა წარმოსაქმნელად, ეს პროცესი ასტროციტების მიერ გლუტამატის შთანთქმას აუცილებელს ხდის, რათა დასრულდეს გლუტამატი/GABA-გლუტამინის ციკლი (Bak et al., 2006). ნორმალურ პირობებში, გლუტამატის კონცენტრაცია უჯრედგარე სივრცეში მიკრომოლარულ (μM) დიაპაზონშია (Benveniste et al., 1984), ხოლო უჯრედშიდა სივრცეში მისი კონცენტრაცია მილიმოლარულ (mM) რაოდენობებს აღწევს. ამგვარად, ასტროციტები გლუტამატს მისი კონცენტრაციის გრადიენტის საწინააღმდეგოდ შთანთქავენ (Erecińska & Silver, 1990). გლუტამატის შთანთქმა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ერთ-ერთ ყველაზე მაღალ ენერგომომხმარებელ პროცესად ითვლება. კონცენტრაციული გრადიენტის წინააღმდეგ გლუტამატის შთანთქმისთვის, ასტროციტებს სჭირდებათ ენერგიის მაღალი მარაგი, რაც აღემატება 1 ატფ-ის მოლეკულას თითოეული გლუტამატის მოლეკულისთვის. ასტროციტებში Na^+/K^+ ატფ-აზების აქტივაცია ატფ-ის დაშლას უწყობს ხელს, რაც გლიკოლიზისა და გლიკოგენოლიზის პროცესებს აძლიერებს, იწვევს ლაქტატის წარმოქმნას, რომელიც ასტროციტებიდან გამოიყოფა უჯრედგარე სივრცეში და ნეირონების მიერ ენერგიის წყაროდ გამოიყენება (Chatton et al., 2016; Magistretti & Chatton, 2005). გლუტამატი ასტროციტებში შეიძლება მეტაბოლიზდეს ორი ძირითადი გზით. გლუტამატის უმეტესი ნაწილი გარდაიქმნება გლუტამინად - გლუტამინ სინთეტაზას მეშვეობით, რომელიც უპირატესად ექსპრესირდება ასტროციტებში და, უფრო მცირე რაოდენობით ოლიგოდენდროციტებში, მაგრამ არა ნეირონებში. შემდეგ, გლუტამინი ასტროციტებიდან უჯრედგარე სივრცეში ელექტრონეიტრალური, ნატრიუმდამოკიდებული ტრანსპორტერის, SN1-ის (სისტემა N-ის ტიპის ნატრიუმდამოკიდებული ნეიტრალური ამინომჟავების ტრანსპორტერი) მეშვეობით გამოიყოფა, რის შემდეგაც მისი შთანთქმა ხდება ნეირონებში SAT/ATA (სისტემა A-ის ტიპის ნატრიუმდამოკიდებული ნეიტრალური ამინომჟავების ტრანსპორტერი)

სატრანსპორტო სისტემის მიერ (A. Bröer et al., 2002; S. Bröer & Brookes, 2001). რაც შეეხება მეორე გზას: ნეირონებში გლუტამინი წარმოადგენს აქტიური ნეიროტრანსმიტერების სინთეზის წინამორბედს, როგორიცაა გლუტამატი, ან GABA, ისინი იფუთება ვეზიკულებში, რათა ხელახლა გამოიყოს სინაფსური გადაცემის დროს (Bak et al., 2006). გარდა ამისა, გლუტამინ სინთეზას გააქტიურებას აქვს დეტოქსიფიკაციის ეფექტი, ის შლის სისხლში არსებულ ამიაკს და თავის ტვინის ამონიუმს ($\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$), ინარჩუნებს მათ კონცენტრაციას 0.1 mM-ზე ქვემოთ (Marcaggi & Coles, 2001). ამიტომ, ასტროციტების დისფუნქცია ხშირად იწვევს NH_3 -ისა და NH_4^+ -ის ტვინში დაგროვებას, რაც განაპირობებს ამონიუმის ნეიროტოქსიკურ ეფექტებს (Albrecht et al., 2010; Rama Rao et al., 2012). გლუტამატის მნიშვნელოვანი ნაწილი დაჟანგვით გარდაიქმნება კრებსის ციკლის შუალედურ პროდუქტად, α -კეტოგლუტარატად, რომელიც წარმოადგენს ატფ-ის სუბსტრატს (McKenna et al., 2016). გლუტამატის სრული ჟანგვითი დეგრადაცია ძირითადად მიიღწევა ჟანგვითი დეამინაციით, რომელსაც აკატალიზებს მიტოქონდრიული ფერმენტი - გლუტამატდეჰიდროგენაზა და ეს პროცესი აფართოებს კრებსის ციკლის შუალედური პროდუქტების მარაგს (Yu et al., 1982). გლუტამატის ნაწილობრივი ჟანგვითი მეტაბოლიზმი კი მიიღწევა ტრანსამინაციით: ასპარტატ ამინოტრანსფერაზას, ალანინ ამინოტრანსფერაზას და განშტოებული ჯაჭვის მქონე ამინომჟავების ამინოტრანსფერაზას მეშვეობით (Farinelli & Nicklas, 1992). გლუტამატის ჟანგვითი მეტაბოლიზმი იწვევს ასტროციტებში ატფ-ის დიდი რაოდენობით წარმოქმნას, რაც აღემატება გლუტამატის შთანთქმისთვის საჭირო ატფ-ს (McKenna, 2013). ამ ორ მეტაბოლურ გზას შორის უპირატესობა, ძირითადად, დამოკიდებულია გლუტამატის კონცენტრაციაზე უჯრედგარე სივრცეში (Anderson & Swanson, 2000). თუ ის 0.2 mM-ზე ნაკლებია, გლუტამატი მეტაბოლიზდება გლუტამინად ნეირონებისთვის გლუტამატის მიწოდების მიზნით, ხოლო ჟანგვითი მეტაბოლიზმი უპირატესობას იძენს იმ შემთხვევაში, თუ უჯრედგარე გლუტამატის კონცენტრაცია 0.2 mM-ზე მეტია, რათა უზრუნველყოს გლუტამატის შთანთქმისთვის საჭირო ენერგია (Sonnewald et al., 1997). EAAT-1-ისა და EAAT-2-ის ტრანსკრიფციას, ტრანსლაციას და პოსტტრანსლაციურ მოდიფიკაციას, აგრეთვე ამ ტრანსპორტერების ფუნქციურ აქტივობას, როგორც

ფიზიოლოგიურ, ასევე პათოლოგიურ პირობებში, მრავალი ფაქტორი არეგულირებს. პათოლოგიურ პირობებში, ნაჩვენებია, რომ TNF- α , რომელიც წარმოადგენს ანთებით ციტოკინს, ამცირებს როგორც EAAT-1-ის (Korn et al., 2005), ისე EAAT-2-ის ცილების ექსპრესიას NF- κ B და YY1 (ტრანსკრიფციული ფაქტორი ინ იან 1) - ტრანსკრიფციული ფაქტორების აქტივაციის გზით (Karki et al., 2014). ბოლოდროინდელმა კვლევებმა ასევე აჩვენა, რომ EAAT-1-ის აქტივობა მცირდება ჰიპოქსიურ პირობებში, JAK/STAT სასიგნალო გზის რეპრესიით (Feng et al., 2015). ისეთი სასიგნალო გზები, როგორიცაა NF- κ B, პროტეინკინაზა A (PKA), პროტეინკინაზა C (PKC), მონაწილეობს EAAT-1/GLAST-ისა და EAAT-2/GLT-1-ის ექსპრესიის რეგულაციაში. სხვადასხვა გარემო ფაქტორებთან და სასიგნალო გზებთან ურთიერთქმედების მიხედვით, აღნიშნული გზების აქტივაცია შეიძლება განაპირობებდეს გლუტამატის ტრანსპორტერების ექსპრესიის სტიმულაციას, ან რეპრესიას (Mahmoud et al., 2019).

ჩვენს ლაბორატორიაში ჩატარებულმა ბოლოდროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ უჯრედგარე გლუტამატი შესაძლოა მონაწილეობდეს მაკროფაგების პლასტიურობაში PPAR- γ -სა და EAAT2-ის ექსპრესიის ინდუცირებით (Shanshiashvili et al., 2017). გლუტამატის უჯრედშიდა კონცენტრაციის ზრდამ შეიძლება გამოიწვიოს ჟანგვითი მეტაბოლიზმის გადაწყობა და დააჩქაროს მაკროფაგების პლასტიურობა იმუნოსუპრესიული ფენოტიპებისაკენ. მიკროგლია და ასტროციტები კრიტიკულად მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნეიროანთებითი დაავადებების განვითარებაში (Fakhoury, 2018; Palpagama et al., 2019), რაც ცხადყოფს, რომ PPAR- γ -ისა და EAAT2-ის რეგულირებას შეუძლია მნიშვნელოვანი როლი ითამაშოს ამ უჯრედებში ნეიროდეგენერაციული პროცესების შესუსტებაში (Bordet et al., 2006).

გლუტამატის გამოთავისუფლება - ასტროგლიური გლუტამატის გამოთავისუფლების კვლევისადმი ინტერესი შედარებით მოგვიანებით გაჩნდა, ვიდრე გლუტამატის შთანთქმის მექანიზმების მიმართ (Hamilton & Attwell, 2010). Cornell-Bell-მა და კოლეგებმა აჩვენეს, რომ ამგზნები ნეირონებიდან გლუტამატის გამოთავისუფლება კულტივირებულ ასტროციტებში იწვევდა უჯრედშიდა Ca^{2+} -ის კონცენტრაციის ზრდას (Cornell-Bell et al., 1990). მოგვიანებით ორმა დამოუკიდებელმა კვლევითმა ჯგუფმა, როგორც *in vitro*, ისე *in*

in vivo პირობებში, დაადგინა, რომ ასტროციტებში შიდაუჯრედული $[Ca^{2+}]$ -ის მატებასთან ერთად, ამ იონების კონცენტრაცია ნეირონებშიც იზრდებოდა (Nedergaard, 1994; Parpura et al., 1994). შემდგომმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ასტროციტებში შიდაუჯრედული $[Ca^{2+}]$ -ის მატება იწვევს ასტროციტებიდან გლუტამატის გამოთავისუფლებას (Bezzi et al., 1998; Parpura et al., 1994). მნიშვნელოვანია, რომ გლუტამატის გარდა, ასტროციტები ასევე გამოყოფენ ატფ-ს, GABA-ს და სერინს (Lee et al., 2011). აღნიშნულ პროცესს მოგვიანებით მიენიჭა სახელწოდება „გლიოტრანსმიტერების გამოთავისუფლება“ (Harada et al., 2015). ეს გლიოტრანსმიტერები მონაწილეობენ ნეირონული აქტივობის რეგულაციაში და შეუძლიათ შუამავლობა როგორც ნეირონული აგზნების, ასევე ინჰიბირების პროცესებში.

1.4.4 ციტოკინური პროფილი

ცნს-ში ასტროციტები აქტიურად მონაწილეობენ მრავალი ნეირონული ფუნქციის რეგულაციაში. მათ შორისაა, იონური ბალანსისა და pH ჰომეოსტაზის შენარჩუნება, ნეიროტრანსმიტერების სინთეზისა და ელიმინაციის ხელშეწყობა, გლუკოზის მიწოდებისა და ანტიოქსიდანტური დაცვის უზრუნველყოფა, ასევე სინაფსური აქტივობის რეგულაცია სხვადასხვა ციტოკინის, ქემოკინის, ზრდის ფაქტორებისა და მეტაბოლიტების წარმოქმნის გზით. აღნიშნული მოლეკულები ერთობლივად მოქმედებენ როგორც ნეირონ-გლიური კომუნიკაციის მოლეკულური კოორდინატორები (Barres, 2008). ნეიროანთებით კერაში ასტროციტული წარმოშობის ციტოკინები და ქემოკინები ასრულებენ როგორც ნეიროტოქსიკურ (ანთებით), ასევე ნეიროპროტექტორულ (იმუნორეგულაციურ) ფუნქციებს ადამიანის ნევროლოგიური დაავადებების დროს, როგორიცაა გაფანტული სკლეროზი, ალცჰაიმერის დაავადება, პარკინსონის დაავადება და HIV-1-თან ასოცირებული დემენცია (Sofroniew & Vinters, 2010).

1.4.4.1 ასტროციტების მიერ ანთებითი ციტოკინების სეკრეცია.

ასტროციტების აქტივაციის ერთ-ერთი ძირითადი მექანიზმი დაკავშირებულია ინტერლეიკინ-17-ის (IL-17), განსაკუთრებით IL-17A-ს სასიგნალო გზასთან, რომელიც ძირითადად წარმოიქმნება Th17 ლიმფოციტების მიერ. ასტროციტები აექსპრესირებენ IL-17-ის რეცეპტორებს (IL-17RA), და ლიგანდის შეკავშირების შემდეგ სიგნალი გადაეცემა ადაპტორული ცილის Act1-ის მეშვეობით, რაც იწვევს ტრანსკრიფციული ფაქტორების, მათ შორის NF- κ B-ის აქტივაციას (Kang et al., 2010). აღნიშნული სასიგნალო კასკადი ინდუცირებას უკეთებს ანთებითი გენების ექსპრესიას, რის შედეგადაც ხდება ისეთი ციტოკინების სეკრეცია, როგორიცაა IL-6 და TNF- α , აგრეთვე ქემოკინების ფართო სპექტრის, მათ შორის MCP-1 (CCL2) (მონოციტების ქემოატრაქტანტი ცილა-1), MIP3- α (CCL20) (მაკროფაგების ანთებითი ცილა-3 α), ფრაქტალკინი და სხვა (Liu et al., 2014; Rothhammer & Quintana, 2015). IL-17-ით გამოწვეული აქტივაციის გარდა, IL-1 β -ც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ასტროციტული ანთებითი პასუხის გაძლიერებაში. ასტროციტები რეაგირებენ IL-1 β -ზე NF- κ B - დამოკიდებული ტრანსკრიფციის აქტივაციით, რაც იწვევს ანთებითი მედიატორების გაზრდილ გამომუშავებას. მნიშვნელოვანია, რომ ასტროციტებს თავადაც შეუძლიათ IL-1 β -ს წარმოქმნა, რის შედეგადაც ყალიბდება პოზიტიური უკუკავშირის მექანიზმი, რომელიც ხელს უწყობს ანთების შენარჩუნებასა და გაძლიერებას (Wang et al., 2014).

აქტივირებული ასტროციტების მიერ სეკრეტირებული ციტოკინები და ქემოკინები მრავალმხრივ გავლენას ახდენენ ცნს-ის პათოფიზიოლოგიურ პროცესებზე. მათ შორის არის პერიფერიული იმუნური უჯრედების რეკრუტირება ჰემატოენცეფალურ ბარიერში, ლეიკოციტების ინფილტრაციის ხელშეწყობა და ადგილობრივი იმუნური პასუხის გაძლიერება. ასტროციტული მედიატორები ასევე მონაწილეობენ ჰემატოენცეფალური ბარიერის ფუნქციის დარღვევაში, რაც დამატებით უწყობს ხელს იმუნური უჯრედების შეღწევას ტვინის პარენქიმაში. საბოლოოდ, ეს პროცესები იწვევს ნეიროანთებითი პროცესების გაძლიერებას და ქრონიკული ანთებითი დაავადებების პროგრესირებას, მაგალითად, როგორიცაა გაფანტული სკლეროზი, სადაც ასტროციტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ Th17-ით გაშუალებული იმუნური პასუხის შენარჩუნებაში (Reboldi et

al., 2009). კიდევ ერთი ანთებითი ციტოკინი, გრანულოციტ-მაკროფაგების კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი (GM-CSF) თავის ტვინში შეიძლება გამოთავისუფლდეს როგორც ასტროციტების, ისე იმუნური სისტემის ინფილტრირებული უჯრედების, მათ შორის T და B ლიმფოციტების, მონონუკლეური ფაგოციტების და მიკროგლიის მიერ. ასტროციტების მიერ გამოყოფილი GM-CSF შეიძლება მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს ცენტრალური ნერვული სისტემის დაზიანებაზე, ადგილობრივი ანთებითი პასუხის გაძლიერებით, მიკროგლიისა და გააქტიურებული მაკროფაგების რეკრუტირებით. GM-CSF, როგორც TNF- α და IL-6, ასტიმულირებს *in vitro* ასტროციტების პროლიფერაციას პირველად კულტურებში. GM-CSF-ის ასტროციტებზე ზემოქმედება შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ასტროციტოზთან, რომელიც სხვადასხვა ნევროლოგიური დაზიანებების და აუტოკრინული ანთებითი პროცესების დამახასიათებელი ნიშანია (Guillemin et al., 1996).

ანთებით ციტოკინებთან ერთად ასტროციტები ასევე გამოთავისუფლებენ ქემოკინებსაც, რომლებიც წარმოადგენენ ციტოკინების სპეციფიკურ ჯგუფს, რათა უზრუნველყონ ლეიკოციტების განსაზღვრული სუბპოპულაციების სელექციური რეკრუტირება ქსოვილებში და მნიშვნელოვანი როლი შეასრულონ ანთებითი პასუხების ინიციაციასა და რეგულაციაში (Wujek et al., 2002). თანამედროვე მონაცემების მიხედვით, გაფანტული სკლეროზის შემთხვევაში ქემოკინების მთავარი როლი უკავშირდება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ლეიკოციტების მიზანმიმართულ გადაადგილებასა და მათი დაგროვების ხელშეწყობას ანთების კერებში (Trebst et al., 2003).

1.4.4.2 ნეიტროფილების მიმზიდველი CXC ქემოკინები

CINC-2 - ციტოკინით ინდუცირებული ნეიტროფილების ქემატრაქტანტი-2, წარმოადგენს CXC ქემოკინების ოჯახის წევრს, რომელიც იზიდავს ნეიტროფილებს ანთების კერებში. აღნიშნული ცილა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია იმუნური პასუხის პროცესში, რადგან არეგულირებს ნეიტროფილების მიგრაციასა და აქტივაციას, რაც აუცილებელია როგორც ინფექციებთან ბრძოლისთვის, ისე ანთებითი პროცესების

განვითარებისთვის (Amano et al., 2000). CINC-2/CXCL2-ის ექსპრესია დაფიქსირებულია ასტროციტებში, განსაკუთრებით ისეთი ანთებითი სტიმულების, როგორიცაა IL-1 β -სა და TNF- α -ს, ზემოქმედების შედეგად. ასეთ პირობებში ასტროციტებს შეუძლიათ აღნიშნული ქემოკინის წარმოქმნა, რაც ხელს უწყობს იმუნური უჯრედების მიგრაციის სტიმულირებას ნეიროანთებით პროცესებში (Koto et al., 1997).

CINC-3 - ციტოკინით ინდუცირებული ნეიტროფილების ქემოატრაქტანტი-3 CXC ქემოკინების ოჯახის კიდევ ერთი წევრია, CINC-2-ის მსგავსად. ის მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნურ პასუხებში, განსაკუთრებით ნეიტროფილების მიზიდვასა და გააქტიურებაში ანთებითი რეაქციების დროს. მიუხედავად იმისა, რომ CINC-3-ის ექსპრესია უფრო ხშირად ასოცირდება სხვა ტიპის უჯრედებთან, არსებობს მონაცემები, რომელთა თანახმადაც, ასტროციტებს შეუძლიათ CINC-3-ის ექსპრესია ანთებითი სტიმულების (TNF- α ან IL-1 β) საპასუხოდ, რაც რეალიზდება ასტროციტების მონაწილეობით ცნს-ის იმუნური რეაქციების კოორდინაციაში (S. Kim & Son, 2021).

LIX - ლიპოპოლისაქარიდით ინდუცირებული CXC ქემოკინი, რომელიც ასევე ცნობილია როგორც CXCL5 ქემოკინი, მონაწილეობს იმუნურ პასუხსა და ანთებაში. ის CINC-2-ისა და CINC-3-ის მსგავსად, CXC ქემოკინების ოჯახის წევრია და ხასიათდება ნეიტროფილების და სხვა იმუნური უჯრედების, ინფექციის, ან დაზიანების ადგილებში მიზიდვის უნარით. ასტროციტებს შეუძლიათ LIX/CXCL5-ის ექსპრესია, განსაკუთრებით ანთებითი სტიმულების, LPS-ის (ლიპოპოლისაქარიდი), ან ციტოკინების საპასუხოდ. ასტროციტების მიერ LIX-ის წარმოქმნამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ნეიროანთებას და იმუნური უჯრედების ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში რეკრუტირება/მოზიდვას. ნეიტროფილების მიგრაციის ხელშეწყობით, LIX ხელს უწყობს მწვავე ანთებით პასუხს და დაზიანებული ქსოვილებიდან პათოგენებისა და ნარჩენების გაწმენდას. LIX-ის მომატებული დონე შეიძლება დაკავშირებული იყოს სხვადასხვა ანთებით და ინფექციურ დაავადებებთან. ის მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ქრონიკულ ანთებით პროცესებში და მონაწილეობს დაავადებებში, სადაც ნეიტროფილების მოზიდვა ძირითადი მახასიათებელია. მისი ექსპრესია რეგულირდება ანთებითი სიგნალებითა და

ტრანსკრიფციის ფაქტორებით, მათ შორის NF- κ B-ით, რომლებიც აქტიურდება ინფექციის, ან ქსოვილის დაზიანების საპასუხოდ (Chandrasekar et al., 2003).

1.4.4.3 ნეიროტროფული და ზრდის ფაქტორები

CNTF - ცილიარული ნეიროტროფული ფაქტორი, წარმოადგენს ნეიროტროფული ციტოკინების ოჯახის წევრს, რომელიც დაკავშირებულია IL-6-ის ოჯახთან და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ცენტრალური ნერვული სისტემის უჯრედებზე ნეიროტროფული და დიფერენციაციული ეფექტების განხორციელებაში. იგი უზრუნველყოფს ნეირონების გადარჩენას, დიფერენციაციასა და ფუნქციურ შენარჩუნებას, მათ შორის განსაკუთრებით მოტორული ნეირონების სიცოცხლისუნარიანობის ხელშეწყობას, და ხელს უშლის აპოპტოზის განვითარებას სტრესულ პირობებში. ასტროციტები CNTF-ის ერთ-ერთი ძირითადი წყაროა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. დაზიანების, ანთების, ან სხვა სტრესული ფაქტორების ზემოქმედებისას CNTF-ის ექსპრესია მატულობს, რაც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნეირონების დაცვაში, ქსოვილის რეგენერაციასა და აღდგენაში. გარდა ამისა, CNTF ხელს უწყობს გლიური უჯრედების დიფერენციაციას და მონაწილეობს ოლიგოდენდროციტების განვითარებაში, რომლებიც პასუხისმგებელნი არიან ნეირონების მიელინიზაციაზე. აღნიშნული თვისებების გამო, CNTF განიხილება როგორც პერსპექტიული თერაპიული აგენტი ნეიროდეგენერაციული დაავადებების კონტექსტში (Seidel et al., 2015; Stankoff et al., 2002).

β -NGF - წარმოადგენს ნეიროტროფულ ფაქტორს, რომელიც მონაწილეობს ნეირონების განვითარებაში, დიფერენციაციაში, შენარჩუნებასა და გადარჩენაში. იგი არის ნერვული ზრდის ფაქტორის (NGF) ერთ-ერთი ფორმა და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნეირონული ქსელების სტრუქტურულ და ფუნქციურ ორგანიზებაში (Snider, 1994). ასტროციტებს გააჩნიათ NGF-ის, მათ შორის β -NGF-ის, ექსპრესიის უნარი. ასტროციტული წარმოშობის β -NGF ხელს უწყობს ნეირონების გადარჩენასა და ფუნქციური აქტივობის შენარჩუნებას, აგრეთვე შესაძლოა მონაწილეობდეს

ნეიროპროტექციისა და რეგენერაციული პროცესების მოდულაციაში ნერვული ქსოვილის დაზიანების, ან ნეიროდეგენერაციული მდგომარეობების დროს (Friedman et al., 1996). β -NGF-ის დაკავშირება მის რეცეპტორებთან აქტიურებს რამდენიმე უჯრედშიდა სასიგნალო გზას, მათ შორის MAPK/ERK და PI3K/Akt (ფოსფოინოზიტიდ 3-კინაზა/პროტეინკინაზა B). ეს გზები ხელს უწყობს ნეირონების გადარჩენას, ზრდას და დიფერენცირებას (Cheng et al., 2002; Xu et al., 2012). NGF-ის ფიზიოლოგიურმა თავისებურებამ, ის რომ არეგულირებს სპეციფიკური ნეირონული პოპულაციების გადარჩენას და ფენოტიპის შენარჩუნებას პერიფერიულ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, საფუძველი ჩაუყარა პრეკლინიკური და კლინიკური კვლევების ფართო სპექტრს, რომელიც მიზნად ისახავს მისი ფარმაკოლოგიური პოტენციალის შესწავლას, ნეიროდეგენერაციული დაავადებებისა და ნეიროტრამვის სამკურნალოდ (Aloe et al., 2012).

1.4.4.4 მონოციტ/მაკროფაგებისა და ლიმფოციტების მიმზიდველი ქემოკინები

MCP-1 (CCL2) - მონოციტების ქემოატრაქტანტი ცილა-1 (MCP-1/CCL2) წარმოადგენს ერთ-ერთ მთავარ ქემოკინს, რომელიც არეგულირებს მონოციტებისა და მაკროფაგების მიგრაციასა და ინფილტრაციას. ნაჩვენებია, რომ როგორც CCL2, ასევე მისი რეცეპტორი CCR2 ინდუცირდება და მონაწილეობს სხვადასხვა პათოლოგიურ პროცესში. მონოციტების მიგრაცია სისხლიდან, სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის გადაკვეთის გზით, აუცილებელია როგორც ქსოვილთა რუტინული იმუნოლოგიური ზედამხედველობისთვის, ასევე ანთებით პასუხზე რეაგირებისთვის (Deshmane et al., 2009). MCP-1/CCL2 არეგულირებს მონოციტების, T ლიმფოციტებისა და ბუნებრივი მკვლელი (NK) უჯრედების მიგრაციასა და ინფილტრაციას. აღსანიშნავია, რომ CCL2 ქემოკინების ოჯახის ერთ-ერთი ყველაზე ინტენსიურად შესწავლილი წევრია და მიჩნეულია, როგორც პოტენციური სამიზნე სხვადასხვა დაავადების ტერაპიისათვის, მათ შორის გაფანტული სკლეროზისათვის (Sørensen et al., 2004).

MIP-3 α (CCL20) - მაკროფაგების ანთებითი ცილა-3 α - მცირე კონცენტრაციით ფიქსირდება ასტროციტებში გაფანტული სკლეროზის დროს. მისი ექსპრესია ასევე აღინიშნება ეაე-ის დროს, სადაც ასტროციტები წარმოადგენს MIP-3 α -ის ძირითად წყაროს (Ambrosini et al., 2003). ნაჩვენებია, რომ ასტროციტული MIP-3 α -ის წარმოქმნა ინიცირდება T ლიმფოციტებიდან წარმოშობილი RANKL-ის (ბირთვული ფაქტორის კაპა B-ს რეცეპტორის აქტივატორის ლიგანდი) მიერ, რომელიც TNF ციტოკინების ოჯახის წევრია. RANKL-ის ინჰიბირება იწვევს MIP-3 α -ის ექსპრესიის დაქვეითებას და, შედეგად, ეაე-ის სუპრესიას (Guerrini et al., 2015). T ლიმფოციტების გარდა, MIP-3 α წარმოადგენს ძლიერ ქემოატრაქტანტს დენდრიტული უჯრედებისთვის, მაკროფაგებისთვის და შედარებით ნაკლებად, ნეიტროფილებისთვის. აღნიშნული შეიძლება მიუთითებდეს ასტროგლიური MIP-3 α -ს როლზე თანდაყოლილი იმუნური პასუხის მოდულაციაში გს-სა და ეაე-ის დროს (Brambilla, 2019).

ფრაქტალკინი (CX3CL1) - წარმოადგენს ქემოკინების CX3C ქვეოჯახის ერთადერთ წევრს. იგი უნიკალურია, ვინაიდან აერთიანებს როგორც ქემოატრაქტანტის, ისე ადჰეზიური მოლეკულების თვისებებს. ეს ლიგანდი, ლოკალიზაციის მიხედვით შეიძლება არსებობდეს ორი ფორმით: ხსნადი, სხვა ქემოკინების მსგავსად და მემბრანასთან ასოცირებული ღუზა-ცილის სახით. ფრაქტალკინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნურ სისტემაში, განსაკუთრებით ანთების, ლეიკოციტების მიგრაციისა და უჯრედების ადჰეზიის პროცესებში (Umehara et al., 2004)

1.4.4.5 ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინები

ინტერლეიკინ-4 (IL-4) - არის ციტოკინი, რომელსაც ძირითადად აქტივირებული T ლიმფოციტები, განსაკუთრებით Th2 უჯრედები გამოიმუშავენ. იგი ხელს უწყობს ლიმფოციტების დიფერენციაციას Th2 ფენოტიპისაკენ და აძლიერებს ანთების საწინააღმდეგო სხვა ციტოკინების სეკრეციას. IL-4 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნური პასუხებისა და ანთების რეგულირებაში. IL-4 აინჰიბირებს აზოტის ოქსიდის (NO) წარმოქმნას და iNOS-ის ექსპრესიას, რომლებიც გამოწვეულია LPS-ით სტიმულაციის

დროს, აგრეთვე ამცირებს TNF- α სეკრეციას და ICAM-1-ის (უჯრედშიდა ადჰეზიური მოლეკულა 1) ექსპრესიას. საპირისპიროდ, IL-4 ზრდის NGF-ის სეკრეციას ასტროციტებიდან და ამ ეფექტში სინერგიულად მოქმედებს LPS-ისა და TNF- α -სთან ერთად. ამ შედეგების საფუძველზე, IL-4-ს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში შეუძლია შეასრულოს მნიშვნელოვანი იმუნოსუპრესორული და ნეიროტროფული ფუნქცია (Brodie et al., 1998).

ინტერლეიკინ-10 (IL-10) - წარმოადგენს ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინს, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნური პასუხის რეგულაციაში ანთებითი პროცესების შეზღუდვისა და იმუნური ჰომეოსტაზის შენარჩუნების გზით. იგი კრიტიკულად აუცილებელია ორგანიზმში ანთებითი და ანთების საწინააღმდეგო სიგნალებს შორის ბალანსის უზრუნველსაყოფად. ძირითადად გამომუშავდება მონოციტებისა და ლიმფოციტების მიერ. თუმცა, ასტროციტებსაც გააჩნიათ IL-10-ის გამომუშავების უნარი, განსაკუთრებით ანთებითი სტიმულების ზემოქმედების პირობებში. ასტროციტების მიერ IL-10-ის ექსპრესია ხელს უწყობს ანთებითი პროცესების დაქვეითებას და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ანთების საწინააღმდეგო გარემოს ფორმირებას. აღნიშნული მექანიზმი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ნეირონების დაცვასა და ქსოვილის რეპარაციული პროცესების რეგულაციაში (Akdis et al., 2011; Rothhammer & Quintana, 2015).

1.4.4.6 ანგიოგენური და ქსოვილის რემოდელირების ფაქტორები

VEGF-A - სისხლძარღვოვანი ენდოთელური ზრდის ფაქტორი-A - წარმოადგენს ანგიოგენეზის მთავარ მარეგულირებელ ფაქტორს. ასტროციტებში VEGF-A-ს ექსპრესია მიმდინარეობს, განსაკუთრებით ჰიპოქსიის, დაზიანების, ან ანთების საპასუხოდ. ასტროციტების მიერ გამოთავისუფლებული VEGF-A უკავშირდება და ააქტიურებს როგორც VEGFR-1-ს, ასევე VEGFR-2-ს, რაც ხელს უწყობს ანგიოგენეზს, სისხლძარღვთა გამტარიანობის ზრდას, უჯრედების მიგრაციას და გენების ექსპრესიას (Shibuya & Claesson-Welsh, 2006).

TIMP-1 - მეტალოპროტეინაზა-1-ის ქსოვილოვანი ინჰიბიტორი - ერთ-ერთი ციტოკინია, რომელიც ანთების ადრეულ ფაზაში გამოიყოფა ასტროციტებიდან და მომატებულია ალცჰაიმერის დაავადების მქონე პაციენტის საზურგტვინე სითხეში (Y. Wang et al., 2014). ასტროციტებს შეუძლიათ TIMP-1-ის ექსპრესია, განსაკუთრებით დაზიანების, ან ანთებითი სტიმულის საპასუხოდ. ასტროციტების მიერ TIMP-1-ის გამომუშავება ხელს უწყობს უჯრედგარე მატრიქსის რემოდელირების რეგულირებას და ახდენს ანთების და ქსოვილების აღდგენის პროცესების მოდულირებას ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. მისი ექსპრესია ნეიროანთებითი დაავადებების დროს იმატებს, როგორც ცილის დონეზე, ისე mRNA დონეზე, ასტროციტების ორივე ქვეტიპში (A1 და A2) ანთებითი და იშემიური ინსულტიდან 24 საათის განმავლობაში (Zamanian et al., 2012).

1.5 მაღალ მობილობის ჯგუფი B1-ის ცილები

HMGB1 - მაღალ მობილობის ჯგუფი B1-ის ცილა - წარმოადგენს ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს ანთებით ციტოკინს, რომელიც გამოთავისუფლდება რეაქტიული ასტროციტების მიერ, და შუამავლობს სხვადასხვა ტიპის ანთებით პასუხებს (Kim et al., 2008). HMGB1 არის მაღალი კონსერვაციის მქონე არაჰისტონური დნმ-დამაკავშირებელი ცილა, რომელიც სტაბილიზაციას უწევს ნუკლეოსომების ფორმირებას და არეგულირებს გენების ექსპრესიას ტრანსკრიფციის ხელშეწყობის გზით (Agnello et al., 2002; H. Liu et al., 2009). კვლევებით დაადასტურებულია, რომ ტვინის დაზიანების შემდეგ HMGB1 მოქმედებს როგორც მნიშვნელოვანი ანთებითი ციტოკინი, რომელიც მონაწილეობს ანთების, ნეირონული აპოპტოზისა და ქსოვილური დაზიანების მედიატორში (Lei et al., 2013). თუმცა, დაგროვებული მონაცემები მიუთითებს, რომ HMGB1-ს შესაძლოა ასევე ჰქონდეს სასარგებლო ეფექტები ტვინის დაზიანების აღდგენის ეტაპზე. კერძოდ, HMGB1 ხელს უწყობს ნეიროვასკულარულ რემოდელირებას, ენდოთელური პროგენიტორული უჯრედების რეკრუტირებას მათი პროლიფერაციის გაზრდის გზით (Hayakawa et al., 2012). ასევე აღწერილია HMGB1-ის როლი თავის ტვინის განვითარებაში, რადგან იგი

ასოცირებულია ნეიროგენეზთან, ნეირონული პროგენიტორული უჯრედების გადარჩენასა და პროლიფერაციასთან, ნეირიტების ზრდასა და ნეირონულ დიფერენციაციასთან (Meneghini et al., 2013).

1.6 ეპიგენეტიკური ფაქტორები

ეპიგენეტიკური მექანიზმები აკონტროლებენ სხვადასხვა ფუნქციებს მთელს ორგანიზმში, უჯრედების ბედის განსაზღვრიდან, იმუნური რეაქციებითა და ანთებით პროცესებით დამთავრებული. ნეიროანთება წარმოადგენს ნეიროდეგენერაციის ინიციაციისა და პროგრესირების მთავარ ფაქტორს. მათ შორის, ალცჰაიმერისა და პარკინსონის დაავადებებში. რადგან ასტროციტები გლიური უჯრედების ყველაზე დიდი პოპულაციაა, ისინი წარმოადგენენ ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციის მნიშვნელოვან რეგულატორებს, როგორც ნორმის, ასევე დაავადებების დროს. შესაბამისად, ანთებით პასუხებში ჩართული მარეგულირებელი მექანიზმების შესაწავლა განსაკუთრებულად მნიშვნელოვანია (Neal & Richardson, 2018).

დნმ-მეთილირება, ჩვეულებრივ იწვევს გენის ექსპრესიის შეზღუდვას, გენის პრომოტორში მეთილის ჯგუფების დამატებით, რაც აფერხებს ტრანსკრიფციის პროცესში ჩართული ფერმენტების დაკავშირებას (Siegfried & Simon, 2010). მეთილის ჯგუფის დამატებაზე პასუხისმგებელია დნმ-მეთილტრანსფერაზების (DNMTs) ფერმენტული ოჯახი. DNMT-ები ამატებენ მეთილის ჯგუფებს CpG საიტებზე, ანუ დნმ-ის ციტოზინის ნუკლეოტიდებზე, რომლებიც პირდაპირ მოყვება გუანინის ნუკლეოტიდს 3' მხარეს იმავე დნმ ჯაჭვზე. რეგიონები, სადაც CpG საიტების რაოდენობა მაღალია (მინიმუმ 200 bp სიგრძის რეგიონი, სადაც CpG-ის განსაზღვრული თანაფარდობა აღემატება 60%-ს), განიხილება როგორც CpG კუნძულები და უმეტესად მდებარეობს გენის პრომოტორში, ტრანსკრიფციის დაწყების ადგილის წინ. CpG კუნძულების მეთილირება გენის პრომოტორში სტაბილურად აინჰიბირებს აღნიშნული გენის ტრანსკრიფციას. შესაბამისად, დნმ-ს მეთილირება ძირითადად ითვლება გენის გათიშვის მთავარ

მექანიზმად. კვლევების უმეტესობა, რომლებიც ასტროციტების ეპიგენეტიკურ რეგულაციას ეხება, ფოკუსირებულია დნმ-ის მეთილირების როლზე ასტროციტების დიფერენციაციის პროცესში, განსაკუთრებით თავის ტვინის განვითარების პერიოდში. მიღებული ინფორმაცია პოტენციურად შეიძლება გამოყენებულ იქნეს როგორც ორიენტირი ასტროციტებში არსებული იმ შესაძლო ეპიგენეტიკური მექანიზმების უკეთ შესასწავლად, რომლებიც შესაძლოა დაფიქსირდეს ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებში (Takizawa et al., 2001).

ასტროციტებისთვის სპეციფიკური გენის (რომლის პროდუქტს წარმოადგენს GFAP - გლიური ფიბრილარული მჭავე ცილა) პრომოტორი მეთილირებულია ისეთ CpG კუნძულებზე, რომლებიც STAT3-ის (სიგნალის გადამცემი და ტრანსკრიფციის გამაქტივებელი-3) დაკავშირების ადგილებს წარმოადგენს იმ ეტაპზე, როცა ასტროციტების დიფერენციაცია ჯერ არ მიმდინარეობს. თუმცა, ნეირონული წინამორბედი უჯრედების გვიან სტადიებზე აღნიშნული ციტოზინის დემეთილირება იძლევა ლეიკემიის ინჰიბიტორული ფაქტორით (LIF) ინდუცირებული STAT3-ის აქტივაციის შესაძლებლობას, რაც განაპირობებს GFAP გენის ექსპრესიის ზრდას და ხელს უწყობს ასტროციტულ დიფერენციაციას (Takizawa et al., 2001).

ექსპერიმენტული მონაცემები აჩვენებს, რომ განვითარების პროცესში ასტროციტებში ექსპრესირდება დნმ-მეთილტრანსფერაზები, რომლებიც იწვევენ სპეციფიკური გენების ექსპრესიის შემცირებას მეთილირების გზით. ვინაიდან აღნიშნული გენები ზრდასრულ ტვინში დიფერენციულად აქტიურია, შესაძლებელია, რომ ასტროციტებში გენური ექსპრესიის მაკონტროლებელი მსგავსი მექანიზმები ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებშიც მონაწილეობდნენ. მაგალითად, JAK/STAT სასიგნალო გზა აკონტროლებს რეაქტიულ ასტროგლიოზს. ნანახია, რომ პარკინსონის დაავადების მოდელში ამ სასიგნალო გზის აქტივაცია წინ უსწრებს და, სავარაუდოდ, განაპირობებს GFAP-ის ექსპრესიის გაზრდას, შესაბამისად რეაქტიული ასტროგლიოზის განვითარებას (Sriram et al., 2004). ამგვარად, დნმ-ის მეთილირებამ შესაძლოა პოტენციურად შეცვალოს ასტროციტების რეაქტიულობა და ანთებითი სტატუსი ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებში, STAT3-ის და სხვადასხვა სასიგნალო გზების კონტროლის მეშვეობით.

მაგალითად, პეროქსისომების პროლიფერაციით გააქტივებადი რეცეპტორები (PPARs), რომლებიც განსაკუთრებით მაღალი დონით ექსპრესირდებიან გლიურ უჯრედებში, მრავალ *in vitro* და *in vivo* კვლევაში აჩვენებენ ნეიროპროტექტორულ თვისებებს (Bordet et al., 2006). კვლევის თანახმად, ასტროციტებში PPAR-ის სხვადასხვა ქვეტიპის (PPAR- β/δ) აქტივაცია აინჰიბირებს დნმ მეთილტრანსფერაზას აქტივობას და ამცირებს სამიზნე გენის (miR-181a) პრომოტორის ჰიპერმეთილირებას ვირთაგვას ასტროციტებში (Ji et al., 2017).

საერთო ჯამში, ასტროციტებში დნმ-ის მეთილირება, იცვლება სხვადასხვა ნევროლოგიური დაავადების დროს, რასაც ფართო გავლენა აქვს ასტროციტების როგორც ნეიროპროტექტორული, ასევე ნეიროდეგენერაციული პროცესების კონტროლზე.

2 მასალა და მეთოდები

2.1 მიელინის ფუძე ცილის გამოყოფა და გასუფთავება

მიელინის ფუძე ცილის იზომერების გამოყოფა და გასუფთავება მოხდა ხარის ტვინის თეთრი ნივთიერებიდან Chou-სა და თანაავტორების (Chou et al., 1976) მცირედ მოდიფიცირებული მეთოდის გამოყენებით. მფც-ს იზომერების დასაყოფად, მჟავაში ხსნადი ფრაქცია გახსნილ იქნა 0.08M გლიცინ-შარდოვანას ბუფერში (pH 9.6), რომელიც შეიცავდა 6M შარდოვანას და დატანილ იქნა გლიცინ-შარდოვანას ბუფერით (pH 10.6) გაწონასწორებულ CM-52 ცელულოზის კათიონ-ცვლად სვეტზე. ნიმუშის დატანის შემდეგ, სვეტზე pH 10.6 ბუფერის გატარება გაგრძელებულ იქნა პირველი პიკის ელუირებამდე. ეს ფრაქცია წარმოადგენს ყველაზე ნაკლებად კათიონურ იზომერს, ციტრულინირებულ მფც - C8-ს. დარჩენილი კომპონენტების სვეტიდან ელუირება მოხდა გლიცინ-შარდოვანას ბუფერში (pH 10.6) NaCl-ის წრფივი გრადიენტის (0-0.3M) გამოყენებით. მფც-ს ყველაზე მეტად კათიონური და ყველაზე ნაკლებად მოდიფიცირებული იზომერი - C1 სვეტიდან ელუირებულ იქნა ყველაზე ბოლოს. შედეგად კი მიღებულ იქნა მიელინის ფუძე ცილის ციტრულინირებული, ფოსფორილირებული და არამოდიფიცირებული იზომერების სუფთა ფრაქციები: C1 (ყველაზე მეტად კათიონური და არამოდიფიცირებული), C4 (ფოსფორილირებული) და C8 (ციტრულინირებული, ყველაზე მეტად მოდიფიცირებული). იზომერების სისუფთავე შემოწმებულ იქნა DSD-პოლიაკრილამიდის გელზე ელექტროფორეზის საშუალებით. შემოწმების შემდეგ ნიმუშები ლიოფილიზირებულ და შენახულ იქნა -20 °C-ზე შემდეგ გამოყენებამდე.

2.2 ცხოველების წყარო და ევთანაზია

პირველადი ასტროციტები მიღებულ იქნა 2-დღიანი ვისტარის ჯიშის ვირთაგვას თავის ტვინიდან. ცხოველებთან დაკავშირებული ყველა პროცედურა განხორციელებულ იქნა ლაბორატორიული ცხოველების მოვლისა და გამოყენების ინსტიტუციური და ეროვნული სახელმძღვანელო პრინციპების შესაბამისად და დამტკიცებულ იქნა ადგილობრივი ინსტიტუციური ცხოველთა მოვლისა და ბიოეთიკის კომისიის მიერ (სხდომის პროტოკოლი № 5/20.08.2025).

ნეონატალური ვირთაგვები მიღებული იყო ინსტიტუციური სადედე კოლონიიდან და შენახულ იქნა სტანდარტულ საცხოვრებელ პირობებში (12-საათიანი ნათელი/ბნელი ციკლი, კონტროლირებადი ტემპერატურა და ტენიანობა, საკვებსა და წყალზე შეუზღუდავი წვდომით). უჯრედების იზოლაციის მიზნით, ვირთაგვები ჰუმანურად ევთანაზირებულ იქნა დეკაპიტაციის გზით, სტერილური ქირურგიული მაკრატლის გამოყენებით, რაც ნეონატალური მღრღნელებისთვის ფართოდ მიღებულ მეთოდად არის აღიარებული საერთაშორისო ეთიკური სახელმძღვანელო პრინციპების მიხედვით. ევთანაზიისთანავე, ტვინები სტერილურ პირობებში იქნა ამოღებული და დაუყოვნებლივ გამოიყენებული პირველადი ასტროციტული კულტურის იზოლაციისთვის.

2.3 ასტროციტების პირველადი კულტურის მიღება

ასტროციტების პირველადი კულტურა მიღებულ იქნა ვისტარის ჯიშის ვირთაგვის მთლიანი თავის ტვინიდან. დეკაპიტაციის შემდეგ ტვინები მოთავსებულ იქნა ცივ PBS-ში 100 მმ-იან პეტრის თასებზე. ტვინის ქსოვილის დისოციაციის შემდეგ განხორციელებულ იქნა მათი ტრიტურაცია 10 მლ DMEM/F12 არეში, რომელიც შეიცავდა 10% ინაქტივირებულ ხბოს შრატს, 100 U/მლ პენიცილინს და 100 µg/მლ სტრეპტომიცინს. დისოცირებული ქსოვილი გაფილტრულ იქნა 70 µm ფილტრში ქსოვილის ნარჩენების მოსაშორებლად. გლიური უჯრედების შერეული ნარევი დათესილ იქნა პოლი-D-

ლიზინით დაფარულ 75 სმ²-იან კულტივირების ჭურჭელზე. საკვები არე იცვლებოდა ყოველ 2-3 დღეში. მიკროგლიური უჯრედების იზოლაციის მიზნით, კულტივირების მე-12 - მე-14 დღეებს შორის კონფლუენტური (მჭიდროდ დაფარული) კულტურები მოთავსებულ იქნა სანჯღრეველაზე 220 ბრ/წთ სიჩქარით, 37 °C ტემპერატურაზე, ერთი საათის განმავლობაში. აღნიშნული პროცედურის შემდეგ განხორციელებულ იქნა დისოცირებული მიკროგლიისა და ოლიგოდენდროციტების მოცილება. კულტივირების 21-ე დღეს ასტროციტები - უჯრედები, რომლებიც მიკროგლიისა და ოლიგოდენდროციტების მოცილების შემდეგ ადჰეზიურ მდგომარეობაში რჩებოდნენ, ჩამოხსნილ იქნა 0.25%-იან ტრიფსინში 10-წუთიანი ინკუბაციით. PBS-ში გარეცხვის შემდეგ უჯრედები მომზადებულ იქნა ხელახალი დათესვისა და ექსპერიმენტული გამოყენებისთვის. იზოლირებული ასტროციტების სისუფთავე, მორფოლოგიური მახასიათებლების საფუძველზე, შეფასებულ იქნა >95%-ად.

2.4 უჯრედების ინკუბაცია მფც-სთან

კულტივირების 21-ე დღეს ასტროციტების პირველადი კულტურა ინკუბირებულ იქნა 24 საათის განმავლობაში მფც-ის C1, C4 და C8 იზომერებთან (0.5 μ M), შრატისგან თავისუფალ DMEM არეში, 24-ფოსოიან ფირფიტაზე, 37 °C ტემპერატურაზე, 95% ჰაერისა და 5% CO₂-ის შემცველ გარემოში. საკონტროლო უჯრედები ინკუბირებულ იქნა ანალოგიურ პირობებში მფც-ის გარეშე. 24-საათიანი ინკუბაციის შემდეგ უჯრედები გამოყენებულ იქნა შემდგომი ექსპერიმენტებისთვის. აღნიშნული კონცენტრაცია და ინკუბაციის დრო შერჩეულ იქნა წინასწარი დოზა-პასუხის ექსპერიმენტებისა და ლიტერატურული მონაცემების საფუძველზე, რომლებიც მიუთითებენ ასტროციტების რეაგირებაზე მფც-ის სუბმიკრომოლარულ კონცენტრაციებზე. თითოეულ ექსპერიმენტში თითოეული პირობა განხორციელებულ იქნა სამ პარალელურ განმეორებაში.

2.5 ვესტერნ ბლოტინგი

ინკუბაციის შემდეგ ჩამოხსნილი უჯრედები გარეცხილ იქნა PBS-ით და ჰომოგენიზირებულ იქნა ყინულზე ცივ ლიზის ბუფერში, რომელიც შეიცავდა 100 mM NaCl-ს, 1 mM EDTA-ს, 0.5% Triton X-100-ს, 50 mM Tris-HCl-ს (pH 7.4) და პროტეაზას ინჰიბიტორებს (1 mM PMSF-ს, 5 მგ/მლ აპროტინინს, 5 მგ/მლ პეპსტატინ A-ს და 5 მგ/მლ ლეუპეპტინს). ლიზისის პროცესის გასაუმჯობესებლად, მიღებული ჰომოგენატი გატარებულ იქნა ინსულინის შპრიცში. ლიზატების ინკუბაცია განხორციელებულ იქნა 4 °C-ზე, 30 წუთის განმავლობაში, რის შემდეგაც ისინი ცენტრიფუგირებულ იქნა 13,000 × g-ზე 15 წუთის განმავლობაში. ცილების (50 მკგ) დენატურაცია განხორციელებულ იქნა 90 °C-ზე 5 წუთის განმავლობაში, რის შემდეგაც ისინი დაყოფილ იქნა 15%-იან SDS-პოლიაკრილამიდის გელზე ელექტროფორეზის საშუალებით. ელექტროფორეზის შემდეგ ცილები გადაიტანილ იქნა ნიტროცელულოზის მემბრანაზე (UltraCruz™ Nitrocellulose Pure Transfer Membrane; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA). 5%-იანი BSA-ით და 0.05%-იანი Tween 20-ით Tris-HCl ბუფერულ ფიზიოლოგიურ ხსნარში ბლოკირების შემდეგ, მემბრანები ინკუბირებული იქნა შესაბამის პირველად ანტისხეულებთან: ანტი-EAAT-2 (ab41621, Abcam), ანტი-HMGB1 (ab18256, Abcam), ანტი-PPAR-γ (ab191407, Abcam), ანტი-ikB (sc-371, Santa Cruz Biotechnology, USA) anti-LXRα/β (G-10) (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA). იმუნორეაქტიულობა განისაზღვრულ იქნა გაძლიერებული ქემილუმინესცენციური ავტორადიოგრაფიით (ECL kit, sc-2048; Santa-Cruz Biotechnology), ხოლო ცილების კონცენტრაციები კი - BCA ცილის ნაკრების გამოყენებით (sc-202389; Santa Cruz Biotechnology).

2.6 გლუტამატის შთანთქმისა და გამოყოფის განსაზღვრა

ანალიზი განხორციელებულ იქნა Mahmoud-ისა და თანაავტორების მიერ აღწერილი მეთოდის მიხედვით (Mahmoud et al., 2019). 24-ფოსოიანი ფირფიტის თითოეულ ფოსოში

დათესილ იქნა 100,000 ასტროციტი, რომლებიც ორჯერ გაირეცხა HBSS ბუფერით (Hank's Balanced Salt Solution) (Gibco, Grand Island, NY, USA), რომელიც შეიცავდა Ca^{2+} -ს (1.26 mM CaCl_2), pH 7.25. გლუტამატის შთანთქმის განსაზღვრის მიზნით, უჯრედები ინკუბირებულ იქნა 100 μM გლუტამატთან ერთად Ca^{2+} -შემცველ HBSS ბუფერში 4 საათის განმავლობაში. გლუტამატის გამოყოფის განსაზღვრისათვის, ასტროციტები ინკუბირებულ იქნა Ca^{2+} -შემცველ HBSS-ში გლუტამატის გარეშე 2 საათის განმავლობაში 37 °C ტემპერატურაზე, 5% CO_2 -ის პირობებში. ინკუბაციის შემდეგ უჯრედული კულტურის არე შეგროვებულ და გადატანილ იქნა მყარ შავ, 96-ფოსოიან მიკროფირფიტაზე. ასტროციტების მიერ გლუტამატის შთანთქმა განისაზღვრა ინკუბაციის შემდეგ არეში დარჩენილი გლუტამატის რაოდენობის გამოკლებით საწყისად დამატებული გლუტამატის რაოდენობიდან.

2.7 გლუტამატის განსაზღვრა ფლუორიმეტრიული მეთოდით

გლუტამატის რაოდენობა განისაზღვრა გლუტამატის ანალიზის ფლუორიმეტრიული ნაკრების გამოყენებით (Abcam, Cambridge, UK), მწარმოებლის ინსტრუქციის შესაბამისად. ფლუორესცენციის მონიტორინგი მიმდინარეობდა Twinkle LB970 მიკროპლატების წამკითხველით (Berthold Technologies), აგზნების ტალღის სიგრძეზე 530 nm და ემისიის ტალღის სიგრძეზე 570 nm. მონაცემები წარმოდგენილ იქნა სამ პარალელურ ფოსოში მიღებული მნიშვნელობების საშუალო $\pm$ SEM-ის სახით. გლუტამატის რაოდენობა გაზომილ იქნა კულტურის არეში ინკუბაციის საწყის და საბოლოო წერტილებში, რის შემდეგაც მიღებული მნიშვნელობები შედარებულ იქნა თითოეული ნიმუშისთვის. ნიმუშებში გლუტამატის კონცენტრაციის განსაზღვრის მიზნით აგებულ იქნა სტანდარტული მრუდი, უჯრედებისგან თავისუფალი საკვები არის გამოყენებით, რომელიც შეიცავდა გლუტამატის ცნობილ კონცენტრაციებს.

როგორც გლუტამატის შთანთქმის, ასევე გამოყოფის ექსპერიმენტებში საკონტროლოდ გამოყენებულ იქნა დაუმუშავებელი უჯრედები, ანუ უჯრედები მფც-ის გარეშე. ასტროციტების მიერ გლუტამატის შთანთქმისა და გამოყოფის მაჩვენებლები ნორმალიზებულ იქნა შესაბამის ნიმუშებში არსებული ცილის რაოდენობაზე, რომელიც განისაზღვრა micro BCA ცილის ანალიზის ნაკრების გამოყენებით (Thermo Scientific, Rockford, IL, USA).

2.8 IL-17A- დეტექცია ELISA მეთოდით

ასტროციტების პირველადი კულტურის სუპერნატანტებში IL-17A-ს დონე გაიზომა ELISA მეთოდის გამოყენებით, მწარმოებლის პროტოკოლის შესაბამისად (ab21402, Abcam).

2.9 აზოტის ოქსიდის განსაზღვრა

ნიტრიტების დაგროვება გამოყენებულ იქნა აზოტის ოქსიდის (NO) წარმოქმნისა და, ზოგადად, ანთებითი აქტივაციის ინდექსად. ანალიზი განხორციელებულ იქნა ჩვენს წინა ნაშრომებში გამოყენებული მეთოდის მიხედვით (Pahan et al., 1999; Shanshiashvili et al., 2012). ფართოდ გამოყენებული ბაქტერიული ანტიგენი - LPS, როგორც ძლიერი ანთებითი აგენტი, გამოყენებულ იქნა კულტივირებულ ასტროციტებში ანთებითი პასუხის შესაფასებლად. ყველა ექსპერიმენტში უარყოფითი კონტროლის სახით გამოყენებულ იქნა ახალი საკვები არე. LPS-ის კონცენტრაცია შეადგენდა 100 ng/mL-ს, ხოლო ინკუბაციის დროები იყო 24, 48 და 72 საათი.

2.10 ციტოკინური პროფილის შეფასება

მფც-ის მუხტით განპირობებულ იზომერებთან ასტროციტების 24-საათიანი ინკუბაციის შემდეგ, შეგროვებულ იქნა უჯრედული კულტურების არეები. ციტოკინური პროფილის ეფექტურად განსაზღვრის მიზნით, ნიმუშების მოცულობის საკმარისი რაოდენობით უზრუნველყოფისათვის გაერთიანებულ იქნა სამი დამოუკიდებელი ასტროციტული იზოლაციიდან მიღებული სუპერნატანტები.

ციტოკინებისა და ქემოკინების დონეები განისაზღვრა Rat Cytokine Array C1(8) ნაკრების გამოყენებით (RayBiotech, Norcross, GA, USA), მწარმოებლის ინსტრუქციის შესაბამისად. რაოდენობრივად განისაზღვრა შემდეგი მაჩვენებლები: IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α და IFN- γ - კლასიკური ციტოკინები; GM-CSF - ზრდის ფაქტორი/ციტოკინი; ქემოკინები CINC-1, CINC-2, CINC-3, CXCL5 (LIX), CCL2 (MCP-1), CCL20 (MIP-3 α) და CX3CL1 (ფრაქტალკინი); ნეიროტროფული ფაქტორები CNTF და β -NGF; VEGF-A - ანგიოგენური ფაქტორი; აგრეთვე TIMP-1 - მეტალოპროტეინაზების ქსოვილოვანი ინჰიბიტორი-1, რომელიც შეფასდა ქსოვილოვანი რემოდელირების მარკერად. ციტოკინური პანელის სიგნალები გამოვლენილ და რაოდენობრივად შეფასებულ იქნა ქემილუმინესცენციისა და დენსიტომეტრიული ანალიზის გამოყენებით, მწარმოებლის მიერ მოწოდებული ანალიზის პროგრამული უზრუნველყოფის საშუალებით. თითოეული გაერთიანებული ნიმუში გაანალიზდა ორ ტექნიკურ განმეორებაში. სიგნალის ინტენსივობებს გამოაკლდა ფონური მაჩვენებლები და ისინი ნორმალიზებულ იქნა თითოეულ მემბრანაზე არსებული შიდა დადებითი კონტროლების მიმართ, ანალიზის პროტოკოლის შესაბამისად. ნორმალიზებული მნიშვნელობები შემდგომი სტატისტიკური ანალიზისთვის წარმოდგენილ იქნა საკონტროლო, დაუმუშავებელ ნიმუშებთან მიმართებაში.

2.11 დნმ-ის ექსტრაქცია და პჯრ

გენომური დნმ-ის ექსტრაქცია განხორციელებულ იქნა პირველადი ასტროციტებიდან GF-1 Tissue DNA Extraction ნაკრების გამოყენებით (Vivantis Technologies, Subang Jaya, Selangor, Malaysia, Cat# GF-TD-050), მწარმოებლის ინსტრუქციის შესაბამისად. პჯრ-ამპლიფიკაცია განხორციელებულ იქნა Taq DNA პოლიმერაზის გამოყენებით, Standard Taq Buffer-თან ერთად (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA).

დნმ-ის გლობალური მეთილირების ანალიზი შესრულებულ იქნა EZ DNA Methylation ნაკრების გამოყენებით (Zymo Research, Irvine, CA, USA), რომელიც მოიცავს გენომური დნმ-ის ბისულფიტურ გარდაქმნას. პჯრ-ამპლიფიკაცია (პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია) განხორციელებულ იქნა შემდეგი პარამეტრებით: 95 °C — 40 წამი; 35 ციკლი: დენატურაცია 95 °C-ზე 40 წამი, ანილინგი 59 °C-ზე 45 წამი, ელონგაცია 72 °C-ზე 45 წამი; საბოლოო ინკუბაცია 68 °C-ზე 5 წუთის განმავლობაში. გამოყენებულ იქნა შემდეგი სპეციფიკური პრაიმერები: პირდაპირი პრაიმერი (forward) - GAGCCAGGCTAGACGGA; შებრუნებული პრაიმერი (reverse) - GCTCCCGCAGCATCTTT. მოსალოდნელი ამპლიკონის ზომა: 211 bp.

2.12 სტატისტიკური ანალიზი

ციტოკინური პროფილის შეფასებისას მონაცემები წარმოდგენილ იქნა საშუალო მნიშვნელობა $\pm$ SD-ის სახით, ორი ტექნიკური განმეორებიდან მიღებული შედეგების საფუძველზე. აღნიშნული ტექნიკური განმეორებები შესრულდა სამი დამოუკიდებელი ასტროციტული იზოლაციიდან მიღებული და გაერთიანებული კულტურის სუპერნატანტების გამოყენებით. მფც-ით დამუშავებულ ასტროციტებში ციტოკინების დონეები წარმოდგენილ იქნა საკონტროლო, დაუმუშავებელ უჯრედებთან მიმართებით.

ციტოკინური მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი განხორციელებულ იქნა ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზის (one-way ANOVA) გამოყენებით, რასაც მოჰყვა Dunnett-ის მრავალჯერადი შედარებების ტესტი; თითოეული მფც-ით დამუშავებული ჯგუფი შედარებულ იქნა საკონტროლო ჯგუფთან.

ვესტერნ ბლოტინგისა და პჯრ ანალიზებისთვის მონაცემები წარმოდგენილ იქნა საშუალო მნიშვნელობა $\pm$ SEM-ის სახით, სულ მცირე სამი დამოუკიდებელი ბიოლოგიური ექსპერიმენტის საფუძველზე. აღნიშნული მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზის (one-way ANOVA) გამოყენებით, რასაც მოჰყვა Scheffe-ს პოსტ-ჰოკ შედარების ტესტი ან Dunnett-ის მრავალჯერადი შედარებების ტესტი პჯრ-ის შემთხვევაში.

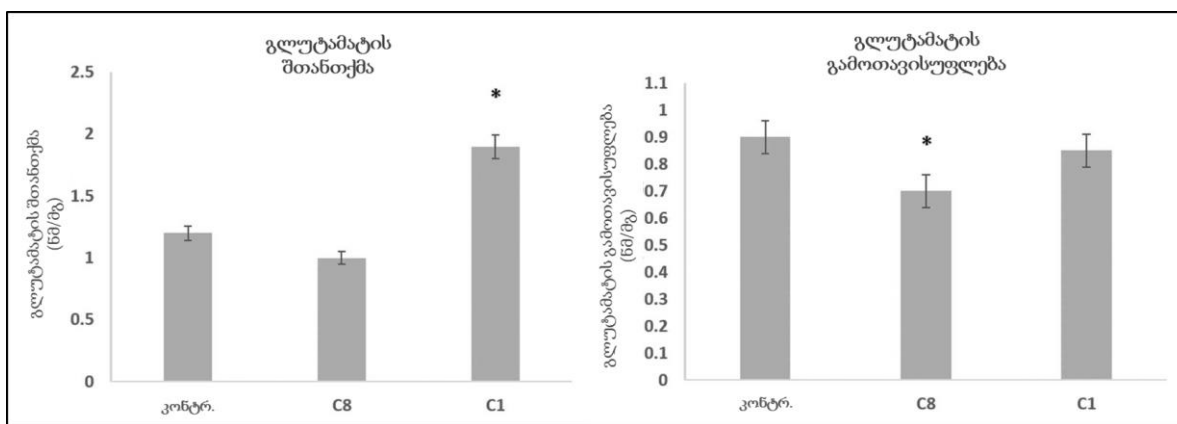
ყველა შემთხვევაში $p < 0.05$ მნიშვნელობა მიჩნეულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

3 მიღებული შედეგები

3.1 C1-ისა და C8-ის გავლენა გლუტამატის შთანთქმასა და გამოთავისუფლებაზე ასტროციტებში.

იმის გათვალისწინებით, რომ ასტროციტები ინარჩუნებენ ცნს-ის ჰომეოსტაზს გლუტამატის მიმოცვლასთან ერთად (Mahmoud et al., 2019), ჩვენ შევისაწავლეთ მფც-ის იზომერების მოქმედება გლუტამატის შთანთქმასა და გამოყოფაზე მოცემულ უჯრედებში. ამ ექსპერიმენტებში გამოყენებული იქნა კლასიკური 18.5-kDa მფც-ის ორი ბუნებრივი მუხტის მქონე იზომერი, C1 და C8. C8 არის ყველაზე მეტად მოდიფიცირებული - დეიმინირებული (ციტრულინირებული) იზომერი, რომელიც C1-საგან განსხვავდება იმით, რომ მასში 6-11 არგინინის ნაშთია დეიმინირებული (Wood & Moscarello, 1989). მფც-ის იზომერებთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდგომ, განისაზღვრა გლუტამატის შთანთქმა და გამოთავისუფლება ასტროციტების მიერ.

ჩვენ ვნახეთ, რომ C1 - არამოდიფიცირებული იზომერი არ ცვლიდა გლუტამატის გამოთავისუფლებას, თუმცა, ზრდიდა მის შთანთქმას ასტროციტების მიერ (სურათი 5). ამის საპირისპიროდ, C8 დეიმინირებული (ციტრულინირებული) იზომერი მნიშვნელოვნად არ ცვლიდა გლუტამატის შთანთქმას, თუმცა, ამცირებდა გლუტამატის გამოთავისუფლებას უჯრედგარე სივრცეში. ამ მონაცემებსზე დაყრდნობით შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ არამოდიფიცირებული C1 იზომერი, ციტრულინირებული C8 იზომერისაგან განსხვავებით აძლიერებს გლუტამატის დაგროვებას ასტროციტებში.

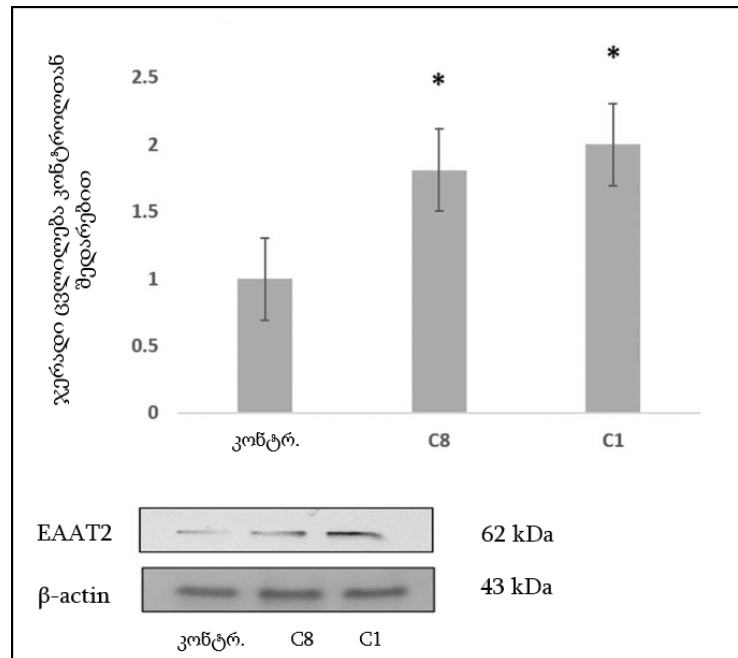


სურათი 5. გლუტამატის შთანთქმვისა და გამოთავისუფლების ცვლილებები ასტროციტებში, C8-ისა და C1-ით ზემოქმედების შემდეგ. მონაცემები წარმოდგენილია როგორც საშუალო მნიშვნელობა $\pm$ SEM, მიღებული სამი დამოუკიდებელი ექსპერიმენტის ორ პარალელურ ნიმუშში ჩატარებული გაზომვებიდან. თითოეულ ექსპერიმენტში * აღნიშნავს $P < 0.05$ -ს საკონტროლო (დაუმუშავებელ) უჯრედებთან მიმართებაში.

3.2 C1-ისა და C8-ის გავლენა EAAT2-ის, PPAR- γ -ს, I κ B-სა და HMGB1-ის ექსპრესიაზე ასტროციტებში.

ასტროციტების მიერ გლუტამატის შთანთქმვა და გამოთავისუფლება სხვადასხვა მექანიზმით მიმდინარეობს. ასტროციტული გლუტამატის გამოთავისუფლება ძირითადად Ca^{2+} -დამოკიდებული ეგზოციტოზით ხდება, ხოლო გლუტამატის შთანთქმვას ახორციელებენ Na^{+} -დამოკიდებული EAAT-2/GLT-1 ტრანსპორტერები. EAAT-2 ტრანსპორტერის ექსპრესია დადებით კორელაციაშია სინაფსურ აქტივობასთან და ძლიერდება მიმდებარე გლუტამატერგული ნეირონების მიერ გლუტამატის გამოთავისუფლების მატებასთან ერთად (Gegelashvili & Schousboe, 1997; Schlag et al., 1998; Swanson et al., 1997). იმის დასადგენად, არის თუ არა მფც-ის იზომერების ეს ეფექტები EAAT-2-ის აქტივაციის შედეგი, ჩვენ განვსაზღვრეთ EAAT-2-ის ექსპრესია

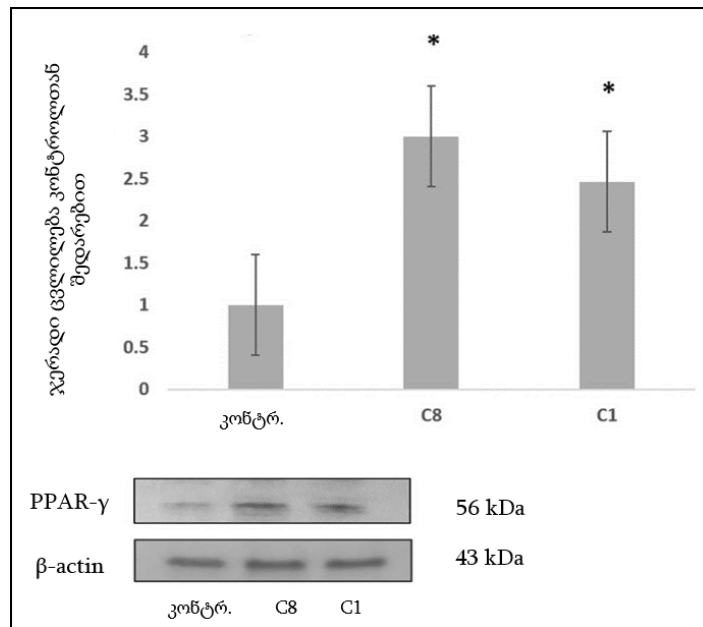
ასტროციტებში. შედეგებმა აჩვენა, რომ ორივე იზომერმა თანაბრად გაზარდა EAAT-2-ის დონე (სურათი 6).



სურათი 6. ასტროციტებში EAAT-2-ის ექსპრესიის ცვლილება მფც-ს C1 და C8 იზომერების ზემოქმედების შემდეგ. ასტროციტები (5×10^5 უჯრედი თითოეულ ფოსოში) ინკუბირებული იქნა C1 და C8 იზომერებთან ($0.5 \mu\text{M}$) 24 საათის განმავლობაში, რასაც მოჰყვა EAAT-2 ექსპრესიის განსაზღვრა ვესტერნ ბლოტინგის საშუალებით. წარმოდგენილი მონაცემები ასახავს სამ დამოუკიდებელ ექსპერიმენტს. β -აქტინი ასევე ვიზუალიზებული იქნა ვესტერნ ბლოტინგით ფრაქციების თანაბარი დატვირთვის დასადასტურებლად. მონაცემები წარმოდგენილია როგორც საშუალო მნიშვნელობა $\pm$ SEM სამი დამოუკიდებელი ექსპერიმენტიდან. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-სა და Dunnett-ის მრავალჯერადი შედარების ტესტის გამოყენებით. თითოეულ ექსპერიმენტში * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

გლუტამატის/გლუტამინის მეტაბოლიზმი გავლენას ახდენს ზოგიერთი ტრანსკრიფციული ფაქტორის აქტივობაზე, მათ შორისაა PPAR- γ (Ban et al., 2011). PPAR-ის ოჯახი მოიცავს ისეთ ტრანსკრიფციულ ფაქტორებს, რომელთაც გადამწყვეტი როლი ენიჭება ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტირებაში, გლუკოზის მეტაბოლიზმში, უჯრედების დიფერენცირებასა და პროლიფერაციაში. სხვა ეფექტებთან ერთად, ასტროციტებში PPAR γ -ის აქტივაცია წარმოადგენს დამცავ მექანიზმს, რომელიც მოქმედებს EAAT-2-ის ექსპრესიის შემცირებით გამოწვეული ექსციტოტოქსიკურობის პირობებში (Omeragic et al., 2017).

ამ დაკვირვების საფუძველზე, ჩვენ ვივარაუდეთ, რომ PPAR- γ შესაძლოა მონაწილეობდეს EAAT-2-ის მფც-დამოკიდებულ ექსპრესიაში. ამ ჰიპოთეზის შესამოწმებლად, განვსაზღვრეთ PPAR- γ -ს ექსპრესიის დონე მფც-ით დამუშავებულ ასტროციტებში. აღმოჩნდა, რომ ორივე იზომერი თანაბრად ზრდიდა PPAR- γ -ს ექსპრესიას (სურათი 7). ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ ასტროციტებში მფც-ის დამაკავშირებელი საიტი, რომელიც არეგულირებს PPAR- γ -ს აქტივობას, ვერ ცნობს მფც-ის სხვადასხვა იზომერებს და ამ ცილების განსხვავებული ეფექტები გლუტამატის შეწოვასა და გამოთავისუფლებაზე სხვა გზით ხდება. თუმცა, ორივე იზომერის მიერ როგორც PPAR- γ -ს, ისე EAAT-2-ის ექსპრესიის ზრდა კონტროლთან შედარებით, მათ შორის მნიშვნელოვანი განსხვავების არარსებობის ფონზე, მიუთითებს, რომ ეფექტი არ არის მხოლოდ EAAT-2-ით განპირობებული და, სავარაუდოდ, სხვა რეცეპტორული მექანიზმების ჩართვასაც მოიცავს.



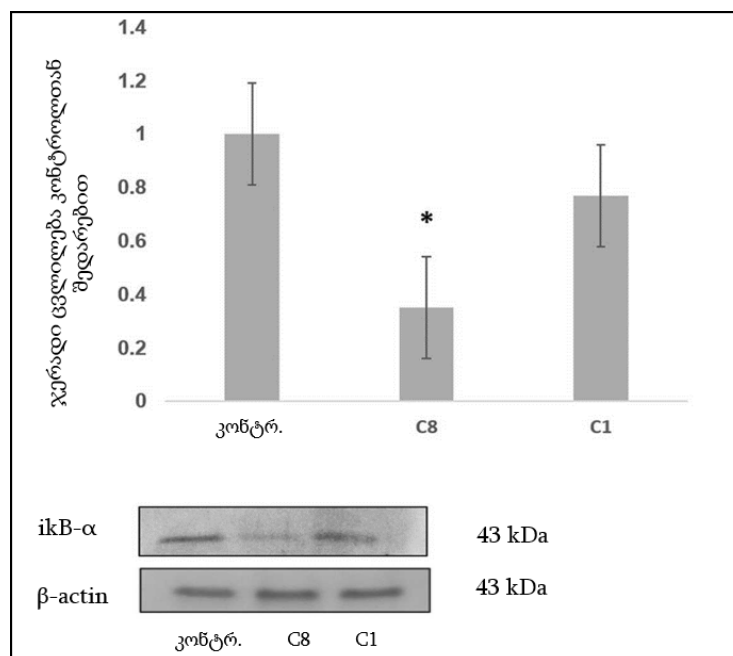
სურათი 7. ასტროციტებში PPAR- γ -ს ექსპრესიის ცვლილება მდგ-ს C1 და C8 იზომერების გავლენით. ასტროციტები (5×10^5 უჯრედი თითოეულ ფოსოში) ინკუბირებული იქნა C1 და C8 იზომერებთან ($0.5 \mu\text{M}$) 24 საათის განმავლობაში, რასაც მოჰყვა PPAR- γ ექსპრესიის განსაზღვრა ვესტერნ ბლოტინგის საშუალებით. წარმოდგენილი მონაცემები ასახავს სამ დამოუკიდებელ ექსპერიმენტს. β -აქტინი ასევე ვიზუალიზებული იქნა ვესტერნ ბლოტინგით ფრაქციების თანაბარი დატვირთვის დასადასტურებლად. მონაცემები წარმოდგენილია როგორც საშუალო მნიშვნელობა $\pm$ SEM სამი დამოუკიდებელი ექსპერიმენტიდან. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-სა და Dunnett-ის მრავალჯერადი შედარების ტესტის გამოყენებით. თითოეულ ექსპერიმენტში * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

მიუხედავად იმისა, რომ იზომერები განსხვავებულად მოქმედებენ გლუტამატის შთანთქმაზე, PPAR- γ -ისა და EAAT-2-ის ექსპრესიის ერთგვაროვანი ზრდა მათ შორის განსხვავებას ვერ ხსნის, რაც მიუთითებს დამატებითი მარეგულირებელი მექანიზმების არსებობაზე; შესაბამისად, მიზანშეწონილად მივიჩნიეთ სხვა ტრანსკრიფციული ფაქტორების ჩართულობის განხილვაც. კიდევ ერთი ტრანსკრიფციული ფაქტორი, რომელსაც შეუძლია EAAT-2-ის გენის ექსპრესიის რეგულირება, არის NF- κB , რომელიც

წარმოადგენს EAAT-2-ის ექსპრესიის გადამწყვეტ რეგულატორს სხვადასხვა უჯრედული სიგნალების საპასუხოდ (Martinez-Lozada et al., 2016).

ნეირონების დაზიანების შემდეგ ასტროციტებს შეუძლიათ, როგორც *in vitro*, ისე *in vivo* პირობებში, უშუალოდ ფაგოციტოზით მოიცილონ მიელების ნარჩენები, რითაც მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვთ მათი ელიმინაციის პროცესის ეფექტიან მიმდინარეობაში (Wang et al., 2020). დაზიანების ადრეულ ეტაპზე, ასტროციტების მიერ მიელების ნარჩენების ფაგოციტოზი იწვევს NF- κ B სასიგნალო გზების გააქტიურებასა და ქემოკინების სეკრეციას (Claycomb et al., 2013; Ponath et al., 2017). გლუტამატის ჰომეოსტაზს ასტროციტებში არეგულირებს FGF (ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი) და ასევე LRP-1 (დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის რეცეპტორთან დაკავშირებული ცილა 1), რომლებიც მფც-ს შესაძლო სამიზნეებს წარმოადგენენ, ERK/NF- κ B მეტაბოლური გზით (Ghosh et al., 2011; Suzuki et al., 2001; Swanson et al., 1997).

გარდა ამისა, NF- κ B-ს შეუძლია ურთიერთქმედება ასტროციტებში ექსპრესირებულ პლაზმური მემბრანის ნიმუშების ამომცნობ რეცეპტორებთან, რის შედეგადაც აქტიურდება ანთებითი სასიგნალო გზები, მათ შორის მიტოგენით გააქტიურებული პროტეინკინაზების (MAPK) გზებიც (Heneka et al., 2014). იმის დასადგენად, მონაწილეობს თუ არა ეს პროანთებითი ტრანსკრიფციის ფაქტორი მფც-ის იზომერებით გამოწვეულ ეფექტებში, ჩვენ ვესტერნ ბლოტინგის საშუალებით განვსაზღვრეთ I κ B- α -ს ექსპრესიის დონე (სურათი 8), რომელიც წარმოადგენს NF- κ B-ის ინჰიბიტორს; რომლის სპეციფიური სასიგნალო გზით გამოწვეული დეგრადაცია იწვევს NF- κ B-ის კანონიკურ აქტივაციას (T. Liu et al., 2017).



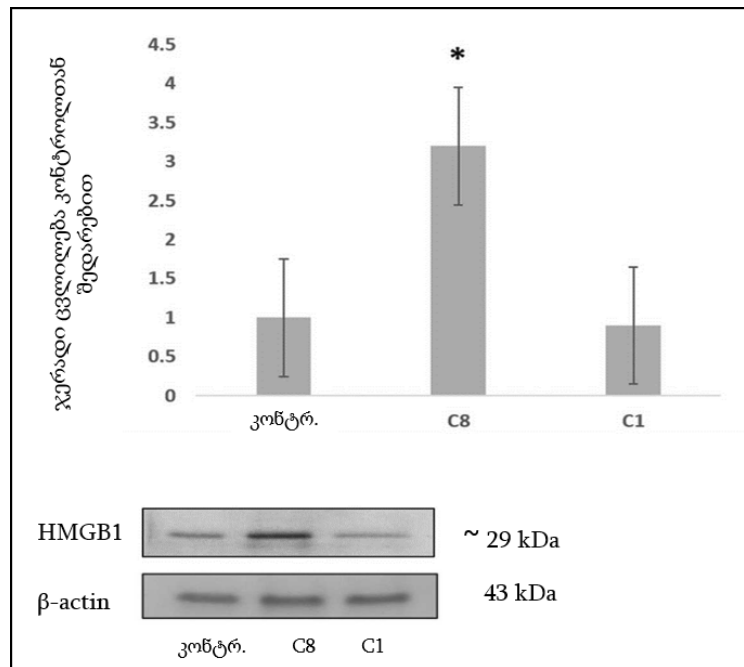
სურათი 8. ასტროციტებში, IkB-α-ს ექსპრესიის ცვლილება მფც-ს C1 და C8 იზომერების გავლენით. ასტროციტები (5×10^5 უჯრედი თითოეულ ფოსოში) ინკუბირებული იქნა C1 და C8 იზომერებთან ($0.5 \mu\text{M}$) 24 საათის განმავლობაში, რასაც მოჰყვა IkB-α-ს ექსპრესიის განსაზღვრა ვესტერნ ბლოტინგის საშუალებით. წარმოდგენილი მონაცემები ასახავს სამ დამოუკიდებელ ექსპერიმენტს. β-აქტინი ასევე ვიზუალიზებული იქნა ვესტერნ ბლოტინგით ფრაქციების თანაბარი დატვირთვის დასადასტურებლად. მონაცემები წარმოდგენილია როგორც საშუალო მნიშვნელობა $\pm$ SEM სამი დამოუკიდებელი ექსპერიმენტიდან. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-სა და Dunnett-ის მრავალჯერადი შედარების ტესტის გამოყენებით. თითოეულ ექსპერიმენტში * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

ჩვენმა შედეგებმა აჩვენა, რომ ციტრულნირებულმა C8 იზომერმა შეამცირა IkB-α-ს რაოდენობა, ხოლო არამოდიფიცირებული C1 იზომერმა კი - უცვლელი დატოვა. ეს მონაცემები აჩვენებს, რომ C8 ზრდის NF-κB-ს აქტიობას ინჰიბიტორული ცილის- IkB-α-ს დეგრადაციის ინდუქციით. აქედან გამომდინარე, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ NF-κB - ანთებითი პროცესებზე პასუხისმგებელი ერთ-ერთი მთავარი ტრანსკრიფციული ფაქტორი აქტიურდება მხოლოდ ციტრულნირებული (C8) მიელინის ფუძე ცილით.

ნეიროანთებითი პროცესების დროს ხდება სხვადასხვა ანთებითი ფაქტორების, მათ შორის ალარმინების, ან DAMP-ის რეგულაციის ზრდა. ალარმინები გამოიყოფა ქსოვილის დაზიანებისას და ხელს უწყობს როგორც ანთებითი და აუტოიმუნური პროცესების რეგულაციური მექანიზმების მოშლას, ასევე ქსოვილის ჰომეოსტაზური პროცესების კოორდინაციას, მათ შორის აღდგენასა და რემოდელირებას.

HMGB1-ის ცილები წარმოადგენენ დაზიანებასთან ასოცირებულ მნიშვნელოვან DAMP-ს, რომლებიც ხელს უწყობენ ნეიროანთებითი პროცესების გააქტიურებას, NLRP3 (NLR ოჯახის პირინის დომენის შემცველი ცილა 3) ინფლამასომის ფორმირების ხელშეწყობით, ასტროციტებსა და მიკროგლიაში (Kim et al., 2008; Yao et al., 2019). ასე მაგალითად, HMGB1-ს ზემოქმედებით NLRP3 ინფლამასომის ფორმირება მიმდინარეობს NF- κ B-ის გააქტიურებით. საინტერესოა, რომ IL-4 გავლენას ახდენს NLRP3 ინფლამასომის ფორმირებაზე, NF- κ B-ის უარყოფითი რეგულაციისა და PPAR- γ -ის გააქტიურების ხელშეწყობის გზით (Yao et al., 2019).

ამგვარად, ჩვენ შემდეგ განვსაზღვრეთ HMGB1-ის ექსპრესია ასტროციტებში. უჯრედული ლიზატების ვესტერნ ბლოტინგმა აჩვენა, რომ HMGB1-ის უჯრედშიდა დონე იზრდებოდა C8-ის თანაობისას, მაშინ როდესაც C1 არ ცვლიდა მის შიდაუჯრედულ დონეს (სურათი 9).

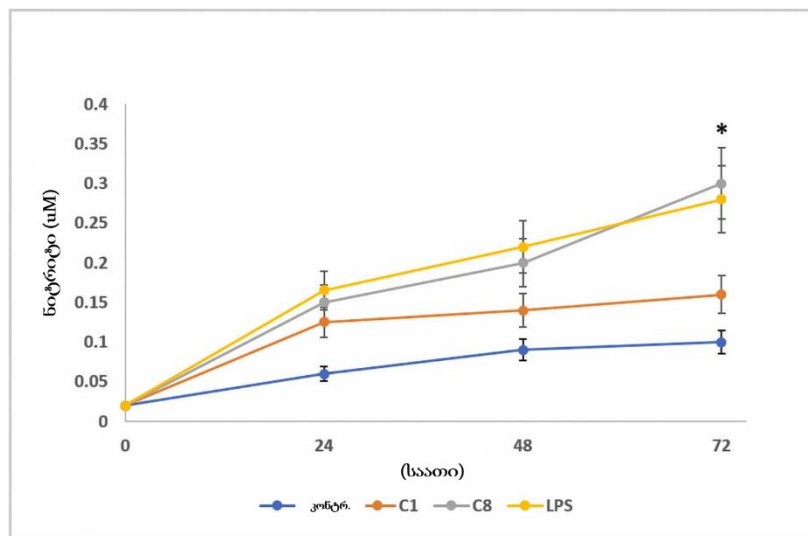


სურათი 9. ასტროციტებში HMGB1-ის ექსპრესიის ცვლილება მფც-ს C1 და C8 იზომერების გავლენით. ასტროციტები (5×10^5 უჯრედი თითოეულ ფოსოში) ინკუბირებული იქნა C1 და C8 იზომერებთან ($0.5 \mu\text{M}$) 24 საათის განმავლობაში, რასაც მოჰყვა HMGB1-ის ექსპრესიის განსაზღვრა ვესტერნ ბლოტინგის საშუალებით. წარმოდგენილი მონაცემები ასახავს სამ დამოუკიდებელ ექსპერიმენტს. β -აქტინი ასევე ვიზუალიზებული იქნა ვესტერნ ბლოტინგით ფრაქციების თანაბარი დატვირთვის დასადასტურებლად. მონაცემები წარმოდგენილია როგორც საშუალო მნიშვნელობა $\pm$ SEM სამი დამოუკიდებელი ექსპერიმენტიდან. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-სა და Dunnett-ის მრავალჯერადი შედარების ტესტის გამოყენებით. თითოეულ ექსპერიმენტში * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

3.3 C1-ისა და C8-ის გავლენა NO-სა და IL-17A-ს სეკრეციაზე ასტროციტებში

იმის დასადასტურებლად, რომ NF- κ B-ს შეუძლია მონაწილეობა მიიღოს ციტრულინირებული მფც-ის მიერ გამოწვეულ ეფექტებში, დამატებით, ჩვენ

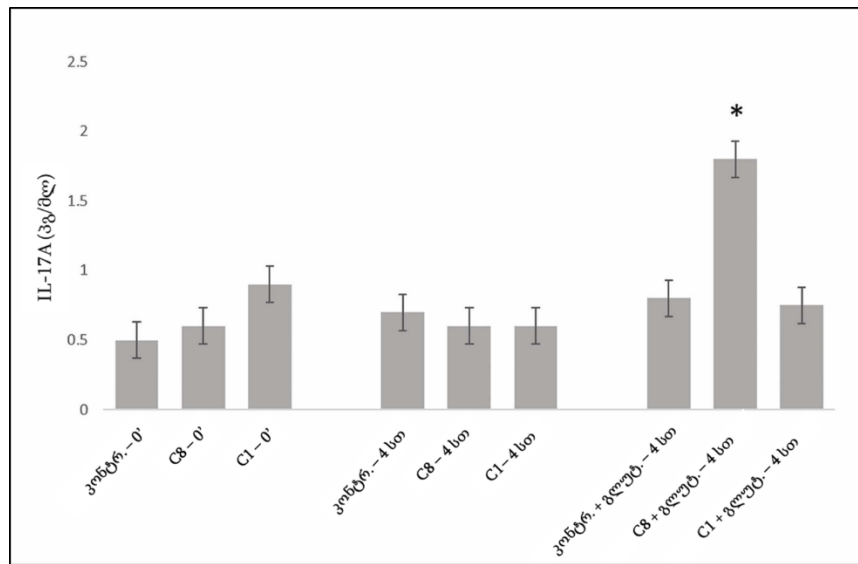
განვსაზღვრეთ აზოტის ოქსიდის რაოდენობა უჯრედულ არეებში. დემიელინიზაციით მიმდინარე დაავადებების დროს, ანთების სხვადასხვა ეტაპებზე, iNOS-ს, NO-ს და NO-სთან დაკავშირებულ თანმდევ პროდუქტებს შეიძლება განსხვავებული ზემოქმედება ჰქონდეთ: საზიანო ან დამცავი (Arnett et al., 2002). iNOS-ის ინდუქცია ანთებითი გზებით ძირითადად მიმდინარეობს NF-κB გააქტივებით (Aktan, 2004). ამიტომ, პირველადი ასტროციტების კულტურა ვაინკუბირეთ C1 და C8 იზომერებთან 24, 48 და 72 საათის განმავლობაში, რის შემდეგაც განვსაზღვრეთ აზოტის ოქსიდის პროდუქცია (სურათი 10).



სურათი 10. LPS-ის, C8 და C1 იზომერების გავლენა NO-ის სეკრეციაზე ასტროციტებში. ასტროციტები (5×10^5 უჯრედი თითოეულ ფოსოში) ინკუბირებული იქნა LPS-თან (100 ნგ/მლ), C1 და C8 იზომერებთან (0.5 μ M) 24, 48 და 72 საათის განმავლობაში, რასაც მოჰყვა ნიტრიტების კონცენტრაციის განსაზღვრა უჯრედული კულტურის არეში. მონაცემები წარმოდგენილია როგორც საშუალო მნიშვნელობა $\pm$ SEM, მიღებული ოთხი დამოუკიდებელი ექსპერიმენტის, ორ პარალელურ ნიმუშში ჩატარებული გაზომვებიდან. თითოეულ ექსპერიმენტში * აღნიშნავს $P < 0.05$ შესაბამის კონტროლთან შედარებით (72 სთ).

ჩვენი შედეგების თანახმად, C8 იზომერი ზრდიდა აზოტის ოქსიდის სეკრეციას დროის ყველა ინტერვალში. გამოყოფილი NO-ს რაოდენობა LPS-ის თანაარსებობისას მიღებული შედეგების მსგავსი აღმოჩნდა. ეს შედეგები მიუთითებს, რომ ასტროციტები ციტრულინირებული მფც-ის მოქმედებას აღიქვამენ როგორც ანთებით სიგნალს, იზრდება NF-kB-ს აქტივობა, რაც იწვევს NO-ის სეკრეციის გაზრდას.

IL-17 წარმოადგენს, ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ციტოკინს, რომელიც გამოიყოფა ასტროციტების მიერ ანთების დროს. IL-17-ის ჭარბი წარმოქმნა ხელს უწყობს ანთებას აუტოიმუნურ დაავადებებში, როგორიცაა გაფანტული სკლეროზი, რევმატოიდული ართრიტი, ფსორიაზი და სხვა. IL-17A-ს გენის ექსპრესიას არეგულირებს სხვადასხვა ტრანსკრიფციული ფაქტორები; მათ შორის, NF-kB სასიგნალო გზა (Robb et al., 2020). გლუტამატის რაოდენობის ზრდას შეუძლიათ ამ ტრანსკრიფციული ფაქტორის მეშვეობით მიტოქონდრიული მეტაბოლიზმის დაჩქარება; ამიტომ უჯრედულ კულტურაში განვსაზღვრეთ IL-17A-ს სეკრეცია საკონტროლო (დაუმუშავებელ) უჯრედებში და ასევე, C1 და C8 იზომერების ცალ-ცალკე ზემოქმედების პირობებში, როგორც გლუტამატის თანაობისას, ისე მისი არარსებობის შემთხვევაში. ასტროციტები დავამუშავეთ 0.1 mM გლუტამატით და განვსაზღვრეთ IL-17A-ს გამოყოფა 4 საათის შემდეგ. ჩვენმა შედეგებმა აჩვენა, რომ მხოლოდ იმ ნიმუშში, რომელშიც ერთდროულად დამატებული იყო გლუტამატი და C8, დაფიქსირდა სარწმუნო მატება კონტროლთან შედარებით (სურათი 11).



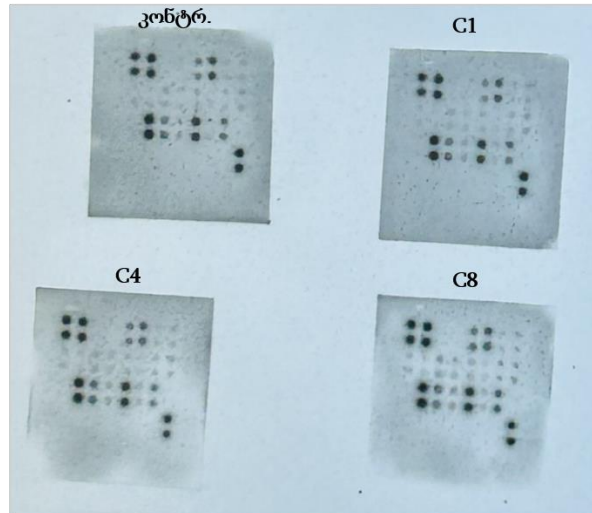
სურათი 11. ინტერლეიკინ 17A-ს ექსპრესიის ცვლილება ასტროციტებში მფც-ის C8 და C1 იზომერების გავლენით გლუტამატის თანაობისას და მის გარეშე. მონაცემები წარმოდგენილია როგორც საშუალო მნიშვნელობა $\pm$ SEM, მიღებული ოთხი დამოუკიდებელი ექსპერიმენტის, ორ პარალელურ ნიმუშში ჩატარებული გაზომვებიდან. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-ს გამოყენებით. * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

ამგვარად, გლუტამატის შთანთქმის გააქტიურებამ და NF- κ B სასიგნალო გზის შემდგომმა გაძლიერებამ შესაძლოა შეცვალოს IL-17A-ს ექსპრესია ასტროციტებში (Khan & Ansar Ahmed, 2015). ეს მონაცემები ადასტურებს იმ ვარაუდს, რომ ასტროციტები რეაგირებენ დეიმინირებული მფც-ის მოქმედებაზე, როგორც ანთებით სიგნალზე, ზრდიან NF- κ B-ის აქტივობას, რასაც მოჰყვება ისეთი ანთებითი მოლეკულების ექსპრესია/წარმოქმნა, როგორებიცაა HMGB1, NO და IL-17A .

3.4 მფც-ის იზომერების გავლენა ასტროციტების ციტოკინურ პროფილზე

ჩვენი კვლევის შემდგომ ეტაპზე შევისწავლეთ ასტროციტების ციტოკინური პროფილის ცვლილება მფც-ის იზომერების ზეგავლენით. ექსპერიმენტებისათვის გამოვიყენეთ 3 იზომერი: C1 - არამოდიფიცირებული, C4 - ფოსფორილირებული და C8 - ციტრულინირებული ცილები.

ასტროციტების ინკუბაციამ მიელინის ფუძე ცილის იზომერებთან, მნიშვნელოვნად შეცვალა ციტოკინების სეკრეციის პროფილი. აღნიშნული ცვლილებები მკვეთრად განსხვავდებოდა გამოყენებული მფც-ის იზომერების მიხედვით. კერძოდ, განსხვავებები გამოვლინდა საკონტროლო უჯრედებსა და იმ ასტროციტებს შორის, რომელთა ინკუბაციაც მოხდა არამოდიფიცირებულ (C1), ფოსფორილირებულ (C4), ან ციტრულინირებულ (C8) იზომერებთან (სურათი 12).



სურათი 12. ასტროციტების ციტოკინური პროფილი საკონტროლო და მიელინის ფუძე ცილის მუხტისმიერი იზომერებით (C1, C4 და C8) დამუშავებულ ნიმუშებში. წარმოდგენილი მემბრანები ასახავს ციტოკინების ექსპრესიის პროფილებს კონტროლის, C1-ის (არამოდიფიცირებული მფც), C4-ის (ფოსფორილირებული მფც) და C8-ის (ციტრულინირებული მფც) ზემოქმედების პირობებში.

ყოველი ციტოკინისათვის განისაზღვრა ექსპრესიის ხარისხის სარწმუნო ცვლილება კონტროლთან მიმართებაში, მფც იზომერების ზემოქმედების შედეგად. მიღებული შედეგების კლასიფიცირება მოვახდინეთ თითოეული ციტოკინის ცნობილი ბიოლოგიური ფუნქციის მიხედვით, მათ შორის: 1. ანთებითი ციტოკინების კატეგორიაში გავაერთიანეთ იმუნური პასუხის ინიციაციასა და შენარჩუნებაში მონაწილე ისეთი მოლეკულები, როგორიცაა IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-6 და GM-CSF. 2. ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინები მოიცავდა იმ ფაქტორებს, რომლებიც ამცირებენ იმუნურ რეაქტიულობას, ან ხელს უწყობენ Th2/რეგულატორული პროფილის ჩამოყალიბებას, კერძოდ IL-10 და IL-4. 3. ცალკე გამოვყავით ნეიტროფილების მიმზიდველი/ატრაქტანტი CXC ტიპის ქემოკინები (CINC-2, CINC-3 და LIX). 4. ასევე მონოციტების/მაკროფაგებისა და ლიმფოციტების მიზიდვაში მონაწილე ქემოკინები, რომლებიც ძირითადად CC ოჯახის წარმომადგენლები არიან (მაგ., CCL2, MIP-3 α), და ფრაქტალკინი. 5. ნეიროტროფულ და ზრდის ფაქტორებს შორის განხილული იყო CNTF და β -NGF, რომლებიც ხელს უწყობენ ნეირონებისა და ოლიგოდენდროგლიური უჯრედების გადარჩენას; ასევე VEGF-A, როგორც სისხლძარღვთა ენდოთელიური ზრდის მნიშვნელოვანი ფაქტორი, და TIMP-1, რომელიც არეგულირებს უჯრედგარე მატრიქსის დაშლის პროცესებს. ცხრილ 1-ში, შეჯამებული სახითაა წარმოდგენილი მონაცემები ყველა ციტოკინის შესახებ.

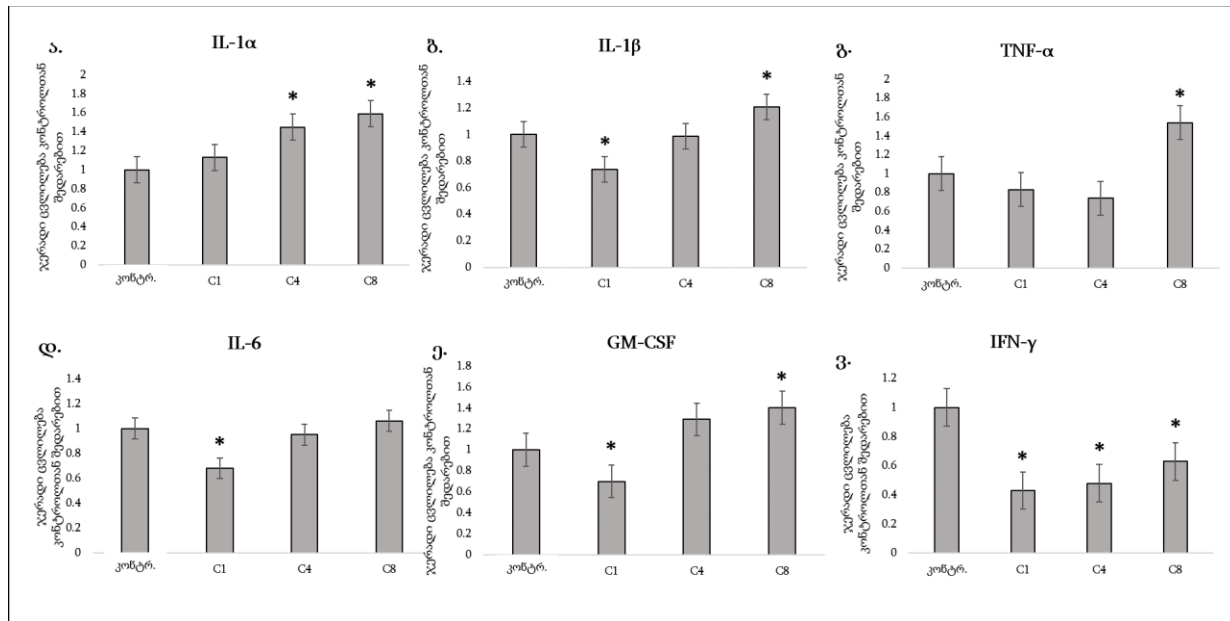
ციტოკინი	ფუნქციური ჯგუფი	C1	C4	C8
CINC-2 (CXCL2)	ქემოკინი (ანთებითი)	↓	–	–
CINC-3 (CXCL3/MIP-2)	ქემოკინი (ანთებითი)	↓	↓	↓
CNTF	ნეიროტროფული ციტოკინი	↓	↓	↓
ფრაქტალკინი (CX3CL1)	ქემოტაქტიკური ფაქტორი (ატიპიური CX3C)	–	↑	↑
GM-CSF (CSF2)	ანთებითი ციტოკინი/ მიელოიდური აქტივატორი	↓	–	↑
IFN- γ	ანთებითი ციტოკინი	↓	↓	↓
IL-1 α	ანთებითი ციტოკინი (ალარმინი)	–	↑	↑
IL-1 β	ანთებითი ციტოკინი	↓	–	↑
IL-4	ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინი (Th2 ციტოკინი)	↓	↓	↓
IL-6	ანთებითი ციტოკინი/Th17	↓	–	–
IL-10	ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინი	↑	–	↑
LIX (CXCL5)	ქემოკინი (ანთებითი)	↑	↑	↑
MCP-1 (CCL2)	ქემოტაქტიკური ფაქტორი	↓	–	–
MIP-3 α (CCL20)	ქემოტაქტიკური ფაქტორი	–	↑	↑
β -NGF	ნეიროტროფული ფაქტორი	–	–	↓
TIMP-1	ქსოვილის რემოდელირების ფაქტორი	–	↑	↑
TNF- α	ანთებითი ციტოკინი/ციტოტოქსიური	–	–	↑
VEGF-A	ანგიოგენური ფაქტორი	↑	↑	↑

ცხრილი 1. მიელინის ფუძე ცილის იზომერების საპასუხოდ ასტროციტების ციტოკინური პროფილის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები. ისრით არის აღნიშნული: გაიზარდა (↑), შემცირდა (↓) და უცვლელი დარჩა (–) ციტოკინების დონე კონტროლთან შედარებით, თითოეული მფც იზომერისთვის.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, C1 უმთავრესად იწვევდა ანთებითი ციტოკინების ექსპრესიის დაქვეითებას, მაშინ როცა C8 განაპირობებდა მრავალი ციტოკინის ფართომასშტაბიან ზრდას, ხოლო C4 აჩვენებდა მინიმალურ, ან ზომიერ ცვლილებათა შერეულ სურათს. ცხრილი ხაზს უსვამს, რომ მფც-ის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები შერჩევითად არეგულირებს ასტროციტების ანთებით და ჰომეოსტაზურ სასიგნალო გზებს. მიუხედავად ამისა, სამივე იზომერს ჰქონდა გარკვეული საერთო ეფექტებიც (მაგალითად, ყველა ამცირებდა CINC-3-ს და CNTF-ს), მაგრამ განსხვავდებოდნენ სხვა მაჩვენებლებით (მაგალითად, მხოლოდ C8 ზრდიდა TNF- α -ს). ცხრილში წარმოდგენილი მონაცემების საფუძველზე, ქვემოთ დეტალურად განვიხილავთ თითოეული ციტოკინის ცვლილებებსა და მათ ფუნქციურ მნიშვნელობას.

3.4.1 ანთებითი ციტოკინები

ასტროციტები არ წარმოადგენს ცნს-ში IL-1 α -ს, IL-1 β -ს, ან TNF- α -ს ძირითად წყაროს ნორმალურ პირობებში, თუმცა აქტივაციისას ამ უჯრედებმა შეიძლება გამოიმუშაონ აღნიშნული ციტოკინები და შედეგად, გააძლიერონ ნეიროანთებითი პასუხი (Pamies et al., 2021). ჩვენი ექსპერიმენტების მიხედვით, მფც-ის იზომერები ასტროციტებში IL-1-ისა და TNF-ის ექსპრესიაზე განსხვავებულ ეფექტს ავლენდნენ. C1, არამოდიფიცირებული მფც, მნიშვნელოვნად აჩერებდა IL-1 β -ს გამომუშავებას (კონტროლის დონეს ქვემოთ) და TNF- α -ს, ან IL-1 α -ს შემთხვევაში ცვლილებები არ აღინიშნებოდა კონტროლთან შედარებით (სურათი 13ა–გ).



სურათი 13. ანთებითი ციტოკინების პროდუქცია ასტროციტებში, მფც-ის იზომერებით დამუშავების შემდეგ. ასტროციტების პირველადი კულტურის არეში განისაზღვრა IL-1 α (ა), IL-1 β (ბ), TNF- α (გ), IL-6 (დ), GM-CSF (ე) და IFN- γ (ვ) დონეები, როგორც საკონტროლო, ასევე მფც-ის იზომერებით (C1, C4, ან C8) დამუშავებულ უჯრედებში. ციტოკინების რაოდენობრივი შეფასება განხორციელდა Rat cytokine antibody array ნაკრების და დენსიტომეტრიული ანალიზის გამოყენებით. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია როგორც ჯერადი ცვლილება კონტროლთან მიმართებაში (რომელიც მიღებულია 1-ად)

და ასახავს საშუალო მნიშვნელობას $\pm$ SD, მიღებულს ორი პარალელური გაზომვიდან; რომელთაგან თითოეულ შემთხვევაში გამოყენებული იყო სამი დამოუკიდებელი ცდიდან იზოლირებული ასტროციტების გაერთიანებული უჯრედული არე. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-სა და Dunnett-ის გამოყენებით. * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

C4, ფოსფორილირებული მფც, ასტროციტებში მკვეთრად ზრდიდა IL-1 α -ს სეკრეციას (სურათი 2ა), ხოლო IL-1 β -სა და TNF- α -ზე მნიშვნელოვანი გავლენა არ ჰქონდა (ორივე დარჩა კონტროლის დონეზე) (სურათი 13 ბ,გ). C8, ციტრულინირებულმა მფც-მ, გამოიწვია ყველაზე ინტენსიური პასუხი: მისი ზემოქმედების შედეგად, ასტროციტებში მნიშვნელოვნად გაიზარდა IL-1 α -ს, IL-1 β -ს და TNF- α -ს სეკრეცია კონტროლთან შედარებით (სურათი 13 ა-გ).

აღსანიშნავია, რომ IL-1 β -ს, ინფლამასომით გამოწვეული ანთების მთავარი მამოძრავებელი ძალის, ექსპრესია გაიზარდა C8-ის ზემოქმედების შედეგად (მაშინ როდესაც C4-მა არ გამოიწვია ცვლილება, ხოლო C1-მა შეამცირა). IL-1 α , ალარმინი, რომელიც ხშირად გამოიყოფა მომაკვდავი უჯრედების, ან გააქტიურებული გლიის მიერ, გაიზარდა როგორც C4-ით, ასევე C8-ით დამუშავებისას, სადაც C8-მ აჩვენა უფრო ძლიერი ეფექტი. TNF- α , ოლიგოდენდროციტების დაზიანების და ჰემატოენცეფალური ბარიერის დარღვევის ცენტრალური მედიატორი, გაიზარდა მხოლოდ C8-ის ზემოქმედების დროს (C1-მა და C4-მა მნიშვნელოვნად არ შეცვალეს TNF- α -ს დონე). შედეგების თანახმად, ციტრულირებული მფც ასტროციტებს უბიძგებს მკვეთრად ანთებითი ციტოკინური პროფილის ფორმირებისაკენ, მაშინ როცა, არამოდიფიცირებული მფც ამცირებს ზოგიერთი ანთებითი ციტოკინის გამომუშავებას (განსაკუთრებით IL-1 β); რაც შეეხება ფოსფორილირებულ მფც-ს, იგი იწვევს შერჩევით ანთებით ეფექტს, რაც გამოიხატება IL-1 α -ს მატებით, მაშინ როცა სხვა ციტოკინების, მათ შორის TNF- α -ს, ცვლილება კონტროლთან შედარებით, არ აღინიშნება.

კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ანთებითი ციტოკინი არის IFN- γ , რომელიც ჩვეულებრივ გამოიმუშავდება T-უჯრედებისა და NK-უჯრედების მიერ, თუმცა, მცირე რაოდენობით ექსპრესირდება გლიაშიც. მფც-ის სამივე იზომერმა შეამცირა IFN- γ -ს ექსპრესია კონტროლთან მიმართებაში (სურათი 13ვ). ეს შედეგი გვიჩვენებს, რომ მფც-ით ზემოქმედება შესაძლოა გარკვეულწილად ამცირებდეს ბაზალურ IFN- γ -ს. ნებისმიერ შემთხვევაში, ცვლილებები IFN- γ -ში სავარაუდოდ მცირე როლს თამაშობს ასტროციტებში, ვინაიდან აქ მისი ექსპრესია დაბალია.

IL-6 და GM-CSF წარმოადგენს ორ მნიშვნელოვან ციტოკინს, რომლებიც კრიტიკულ როლს ასრულებენ გაფანტული სკლეროზის პათოგენეზში. IL-6 არის პლეოტროპული ციტოკინი, რომელიც არეგულირებს Th17 უჯრედების დიფერენცირებას და მონაწილეობს მწვავე ფაზის იმუნური პასუხის ფორმირებაში, მაშინ როდესაც GM-CSF წარმოადგენს საკვანძო ეფექტორულ მოლეკულას, რომელიც ასტიმულირებს მიკროგლიის აქტივაციას და ხელს უწყობს მონოციტების მიზიდვას ცნს-ში. C1 იზომერის ზემოქმედებამ გამოიწვია ასტროციტების მიერ IL-6-ის სეკრეციის მნიშვნელოვანი შემცირება (დაახლოებით ორჯერ, კონტროლთან შედარებით), მაშინ როდესაც C4 და C8 იზომერები არ იწვევდნენ სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებებს, რის შედეგადაც IL-6-ის დონე კონტროლის მაჩვენებელთან მიახლოებული რჩებოდა (სურათი 13 გ). GM-CSF-ის შემთხვევაში, C1 კვლავ ავლენდა სუპრესორულ ეფექტს (C1-ის ზემოქმედებით ასტროციტებში GM-CSF-ის დონე შემცირდა), C4-ის შემთხვევაში აღინიშნებოდა მხოლოდ ზრდის ტენდენცია, რომელიც არ აღწევდა სტატისტიკურად სარწმუნო მნიშვნელობას, ხოლო C8 იწვევდა ასტროციტული წარმოშობის GM-CSF-ის მკაფიო ზრდას (სურათი 13 ე). ამგვარად, მხოლოდ ციტრულინირებული მფც (C8) განაპირობებდა GM-CSF-ის მნიშვნელოვნად გაზრდილ სეკრეციას. აღნიშნული შედეგი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რადგან ასტროციტული წარმოშობის GM-CSF ძლიერად ააქტიურებს მიკროგლიას და პერიფერიულ მიელოიდურ უჯრედებს; მიღებული მონაცემები მიუთითებს, რომ C8 შეიძლება ხელს უწყობდეს უფრო პათოგენური ცვლილებების ფორმირებას ეაე/გს-ის კონტექსტში, აღნიშნული მექანიზმის მეშვეობით. საპირისპიროდ,

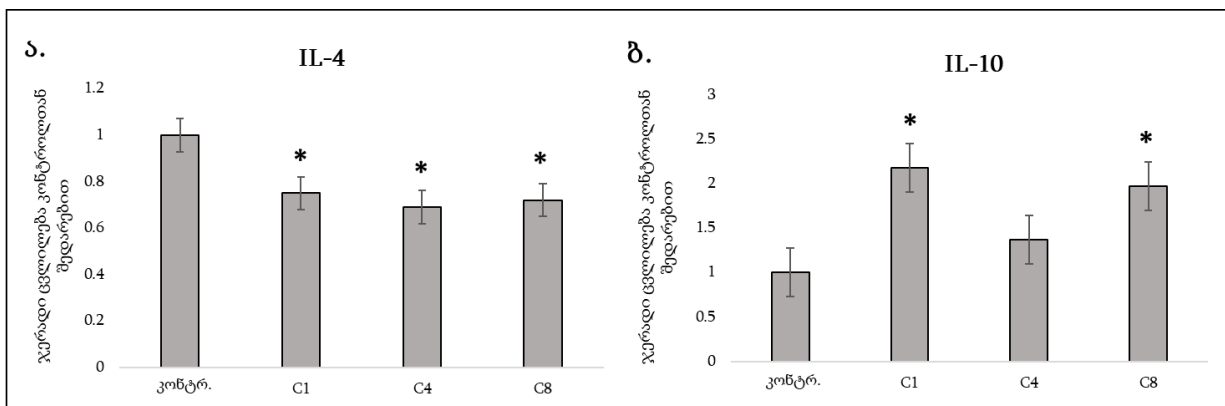
არამოდიფიცირებული იზომერი (C1) შესაძლოა ამცირებდეს ასტროციტების მიერ GM-CSF-ის გამომუშავებას, რაც პოტენციურად ზღუდავს ცნს-ში ანთებით პროცესებს.

საერთო ჯამში, ანთებითი ციტოკინების პროფილი შეიძლება შეჯამდეს შემდეგნაირად: C1 (არამოდიფიცირებული) ხასიათდება ფართო დამთრგუნველი ეფექტით და იწვევს IL-1 β -ს, IL-6-ის და GM-CSF-ის დონის შემცირებას TNF- α -ს ინდუქციის გარეშე; C4 (ფოსფორილირებული) ავლენს მსუბუქ ანთებით ტენდენციას, რომელიც შემოიფარგლება IL-1 α -ს მატებით, მაშინ როდესაც სხვა ციტოკინების შემთხვევაში მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ აღინიშნება; C8 (ციტრულინირებული) კი წარმოადგენს მკვეთრად ანთებით იზომერს, რომელიც ასტიმულირებს IL-1 α -ს, IL-1 β -ს, TNF- α -სა და GM-CSF-ის სეკრეციას. აღნიშნული განსხვავებები ნათლად ასახავს, რომ მფც-ის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ასტროციტული ანთებითი პასუხის ინტენსივობის მოდულაციაზე. განსაკუთრებით აღსანიშნავია, რომ IL-1 ოჯახისა და GM-CSF-ის ციტოკინები კრიტიკულ როლს ასრულებენ Th17-უჯრედებით გაშუალებულ ანთებით პროცესებში ეაე-ის ფარგლებში, ხოლო TNF- α მნიშვნელოვანი ეფექტორია ოლიგოდენდროციტების დაზიანების პროცესში. შესაბამისად, C8-ის უნარი აღნიშნული ანთებითი ფაქტორების ინდუქციისკენ შესაძლოა ასოცირდებოდეს დემილინოზაციური პროცესების გაძლიერებასთან, მათ შორის გაფანტული სკლეროზის პათოგენეზში. საპირისპიროდ, C1-ის მიერ გამოვლენილი დამთრგუნველი ეფექტი შეიძლება მიუთითებდეს უფრო კონტროლირებადი, ან დასრულებისკენ/ჩახშობისკენ მიმართული ანთებითი მიკროგარემოს ფორმირებაზე.

3.4.2 ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინები

ჩვენ შევისწავლეთ ანთების საწინააღმდეგო ორი ციტოკინი: IL-10 და IL-4. IL-10 არის ძლიერი ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინი, რომელიც გამოიყოფა ასტროციტებისა და მიკროგლიის მიერ ჭარბი ანთების ჩახშობისა და ქსოვილების აღდგენის ხელშეწყობის მიზნით. IL-4 არის Th2 ციტოკინი, რომელსაც ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში შეუძლია გლიის ალტერნატიული აქტივაციის ხელშეწყობა და აქვს ანთების საწინააღმდეგო

ეფექტები (IL-4 თრგუნავს IL-1-ის და TNF-ის წარმოქმნას, ამავდროულად აძლიერებს გარკვეულ ზრდის ფაქტორებს). თუმცა, თავად ასტროციტები, როგორც წესი, არ წარმოქმნიან IL-4-ს მნიშვნელოვანი რაოდენობით. ჩვენს კულტურებში, IL-4 ძალიან მცირე რაოდენობით იყო აღმოჩენილი საკონტროლო ჯგუფებში და მფც-ის ყველა იზომერმა გამოიწვია მცირე, მაგრამ თანმიმდევრული შემცირება (სურათი 14ა), რაც დაბალი საწყისი დონის გამო ბიოლოგიურად შესაძლოა მნიშვნელოვანი არც კი იყოს.



სურათი 14. ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების სეკრეცია ასტროციტების მიერ მფც-ის ზემოქმედების შემდეგ. ასტროციტების პირველადი კულტურის არეში განისაზღვრა IL-4-ისა (ა) და IL-10-ის (ბ) დონეები, როგორც საკონტროლო, ასევე მფც-ის იზომერებით (C1, C4, ან C8) დამუშავებულ უჯრედებში. ციტოკინების რაოდენობრივი შეფასება განხორციელდა Rat cytokine antibody array ნაკრების და დენსიტომეტრიული ანალიზის გამოყენებით. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია როგორც ჯერადი ცვლილება კონტროლთან მიმართებაში (რომელიც მიღებულია 1-ად) და ასახავს საშუალო მნიშვნელობას $\pm$ SD, მიღებულს ორი პარალელური გაზომვიდან; რომელთაგან თითოეულ შემთხვევაში გამოყენებული იყო სამი დამოუკიდებელი ცდიდან იზოლირებული ასტროციტების გაერთიანებული უჯრედული არე. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-სა და Dunnett-ის გამოყენებით. * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

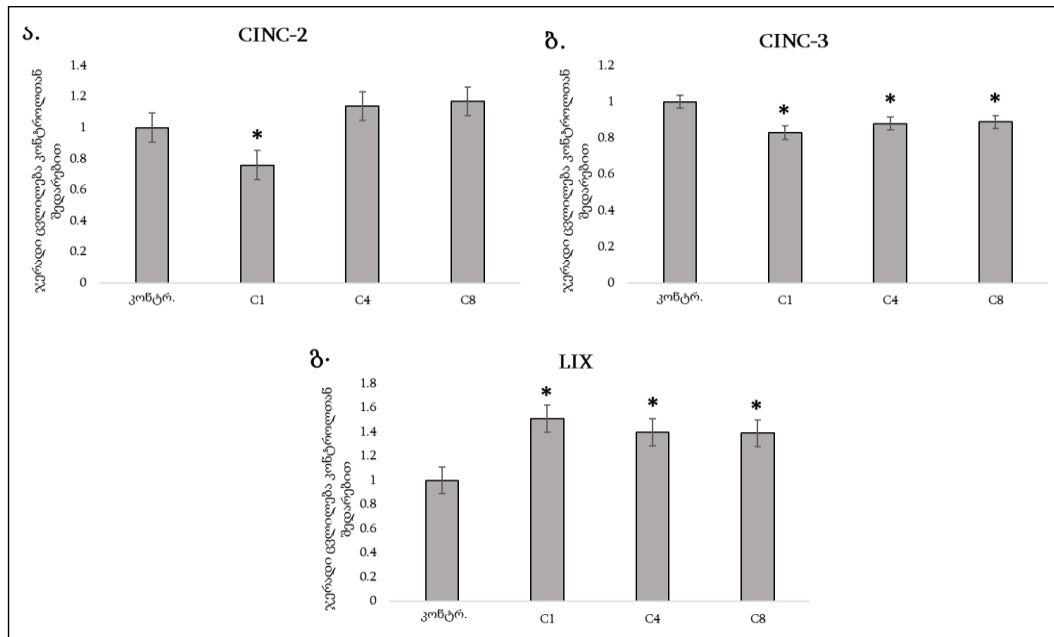
ჩვენი მონაცემების თანახმად, C1 და C8 მნიშვნელოვნად ზრდის IL-10-ის სეკრეციას ასტროციტებიდან, მაშინ როცა C4-ის ზემოქმედების შედეგად მსგავსი ეფექტი არ დაფიქსირებულა (სურათი 14ბ). საერთო ჯამში, IL-10-ის სეკრეცია გაძლიერებულია C1-ის და C8-ის გავლენით, რაც მიუთითებს, რომ ძლიერი ანთებითი ეფექტის მქონე C8-საც კი შეუძლია გარკვეული ანთების საწინააღმდეგო პასუხის გამოწვევა (შესაძლოა NF-κB სასიგნალო გზის მეშვეობით, რომელიც ასევე იწვევს IL-10-ის გამოყოფას ნეგატიური უკუკავშირის ეფექტის სახით). აღსანიშნავია, რომ C4 არ ცვლის IL-10-ის გამომუშავებას, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ფოსფორილირებული მფც აქტიურებს ანთებით სიგნალებს (როგორც ზემოთ იყო ნაჩვენები IL-1α-ს შემთხვევაში), თუმცა პარალელურად ანთების საწინააღმდეგო პასუხი არ წარმოიქმნება, რაც შესაძლოა ასტროციტებს უფრო რეაქტიულ მდგომარეობაში ამყოფებს.

3.4.3 ნეიტროფილების მიმზიდველი CXC ქემოკინები

CINC-2, CINC-3 და LIX: აღნიშნული ELR⁺ CXC ქემოკინები წარმოადგენენ ადამიანის CXCL1/2/3 და CXCL5-ის ფუნქციურ ჰომოლოგებს მღრღნელებში. ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნეიტროფილების რეკრუტირებასა და აქტივაციაში ცნს-ის დაზიანების, ან ანთების კერებში. მათი ექსპრესიის შესწავლა ინფორმაციას იძლევა იმის შესახებ, თუ როგორ არეგულირებენ ასტროციტები თანდაყოლილი იმუნური უჯრედების მწვავე ინფილტრაციას. აღნიშნული ქემოკინები ეფექტურად იზიდავს ნეიტროფილებს, რაც სწრაფად პროგრესირებადი ნეიროანთების პირობებში შეიძლება ქსოვილის მწვავე დაზიანების ხელშემწყობი გახდეს. მათი რეგულაცია ასევე ნათელს ჰფენს ასტროციტების მიერ თანდაყოლილი იმუნური პასუხის მოდულაციის მექანიზმებს.

ჩვენს ასტროციტულ კულტურებში, აღნიშნული CXC ქემოკინების სეკრეცია საკმაოდ დაბალი იყო, თუმცა დაფიქსირდა გარკვეული ცვლილებები. კერძოდ, C1 იზომერი მნიშვნელოვნად ამცირებდა CINC-2-ის (CXCL2) დონეს, მაშინ როდესაც C4 და C8 გავლენას არ ახდენდნენ და მისი სეკრეციის დონე კონტროლთან შედარებით არ

იცვლებოდა (სურათი 15ა). CINC-3-ის (CXCL3) შემთხვევაში, სამივე იზომერი (C1, C4, C8) იწვევდა ციტოკინის პროდუქციის შემცირებას (სურათი 15ბ).



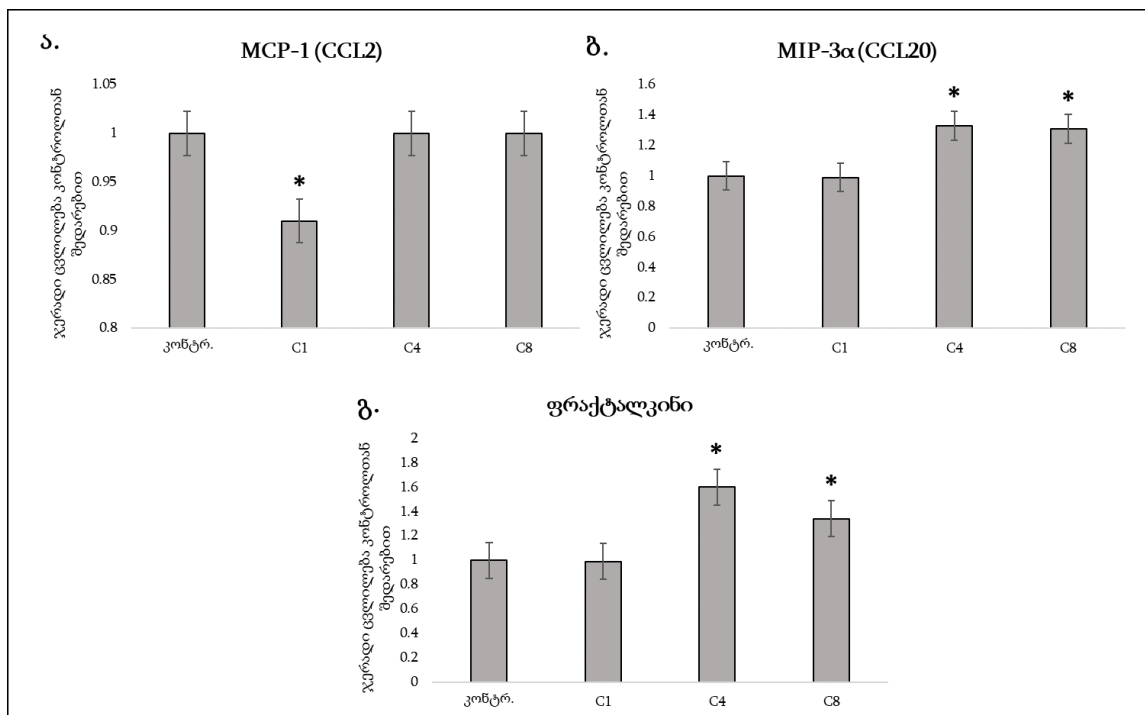
სურათი 15. ნეიტროფილთა მიმზიდველი ქემოკინების წარმოქმნა ასტროციტების მიერ მფც-ის ზემოქმედების შემდეგ. ასტროციტების პირველადი კულტურის არეში განისაზღვრა CINC-2 (ა), CINC-3 (ბ), და LIX/CXCL5 (გ) დონეები, როგორც საკონტროლო, ასევე მფც-ის იზომერებით (C1, C4, ან C8) დამუშავებულ უჯრედებში. ციტოკინების რაოდენობრივი შეფასება განხორციელდა Rat cytokine antibody array ნაკრების და დენსიტომეტრიული ანალიზის გამოყენებით. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია როგორც ჯერადი ცვლილება კონტროლთან მიმართებაში (რომელიც მიღებულია 1-ად) და ასახავს საშუალო მნიშვნელობას $\pm$ SD, მიღებულს ორი პარალელური გაზომვიდან; რომელთაგან თითოეულ შემთხვევაში გამოყენებული იყო სამი დამოუკიდებელი ცდიდან იზოლირებული ასტროციტების გაერთიანებული უჯრედული არე. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-სა და Dunnett-ის გამოყენებით. * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

ნეიტროფილთა ქემატრაქტანტების დონის შემცირება C1-ის ზემოქმედებით შესაძლოა მიუთითებდეს ანთების საწინააღმდეგო ტენდენციაზე (რაც ნეიტროფილთა რეკრუტირების დაქვეითებას იწვევს). ის ფაქტი, რომ C8-ც არ ზრდიდა ამ ქემოკინების დონეს, შეიძლება იმით იქნას ახსნილი, რომ ნეიტროფილთა რეკრუტირება, სავარაუდოდ, არ არის ასტროციტების პასუხის მთავარი კომპონენტი მფც-ზე და შესაძლოა, ეს ფუნქცია ძირითადად მიკროგლიას ეკისრებოდეს. ამის საპირისპიროდ, LIX-ის (CXCL5) სეკრეციის დონე კონტროლთან შედარებით მნიშვნელოვნად გაიზარდა სამივე იზომერის ზემოქმედების შედეგად (სურათი 15გ). პარალელურად LIX-ის ექსპრესიის ზრდა აჩვენებს, რომ ასტროციტები შესაძლოა უპირატესად იყენებდნენ CXCL5-ს (და არა CINC ოჯახის წევრებს) ნეიტროფილების მოსაზიდად. დაფიქსირებული დიფერენცირებული ეფექტის მიზეზები (CINC-2/CINC-3-ის დაქვეითება, ხოლო CXCL5-ის მატება) ჯერ კიდევ გაურკვეველია, თუმცა, შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ELR-პოზიტიური CXC ქემოკინების რეგულაციის განსხვავებულ სასიგნალო გზებთან. ნებისმიერ შემთხვევაში, ნეიტროფილთა რეკრუტირებაზე საერთო ეფექტი ჰეტეროგენულია; მფც-ის ზემოქმედებამ შეიძლება ერთდროულად დათრგუნოს და გააძლიეროს სხვადასხვა ნეიტროფილური ქემატრაქტანტების წარმოქმნა. LIX-ის (CXCL5) დონის ზრდა, განსაკუთრებით C8-ისა და C4-ის პირობებში, შესაძლოა ხელს უწყობდეს ნეიტროფილების გარკვეულ მონაწილეობას ქრონიკულ დაზიანებებში, მიუხედავად იმისა, რომ გაფანტულ სკლეროზში ნეიტროფილები ნაკლებად დომინანტურია მონოციტებთან შედარებით.

3.4.4 მონოციტების/მაკროფაგების და ლიმფოციტების მიმზიდველი ქემოკინები

CCL2 (MCP-1) წარმოადგენს ქემოკინს, რომელიც ხელს უწყობს მონოციტებისა და CCR2⁺ T ლიმფოციტების რეკრუტირებას და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გაფანტული სკლეროზის პათოგენეზში, კერძოდ, პერიფერიული იმუნური უჯრედების ცნს-ში შეღწევის პროცესში. ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემების მიხედვით, C1 მნიშვნელოვნად ამცირებს ასტროციტების მიერ CCL2 (MCP-1)-ის სეკრეციას, მაშინ როდესაც C4 და C8 აღნიშნულ ქემოკინზე გავლენას არ ახდენენ და მისი დონე საკონტროლო მნიშვნელობებს

შეესაბამება. ამგვარად, არამოდიფიცირებულ მფც-ს შეუძლია დათრგუნოს ასტროციტული წარმოშობის მონოციტების რეკრუტირების ერთ-ერთი მთავარი სიგნალი, რაც პოტენციურად ამცირებს იმუნური უჯრედების ინფილტრაციას, მაშინ როდესაც მოდიფიცირებული მფც ამ ეფექტს არ ავლენს (თუმცა, აღსანიშნავია, რომ მისი გამაძლიერებელი მოქმედებაც არ ფიქსირდება). საპირისპიროდ, CCL20 (MIP-3 α) ქემოკინი, რომელიც შერჩევითად იზიდავს CCR6⁺ უჯრედებს, მათ შორის Th17 ლიმფოციტებსა და დენდრიტულ უჯრედებს, მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი როგორც C4-ის, ისე C8-ის მიერ, თუმცა, C1 აღნიშნულ ეფექტს არ იწვევდა (სურათი 16ა).



სურათი 16. მონოციტების/მაკროფაგების და ლიმფოციტების მიმზიდველი ქემოკინების სეკრეცია ასტროციტების მიერ მფც-ის ზემოქმედების შემდეგ. ასტროციტების პირველადი კულტურის არეში განისაზღვრა MCP-1/CCL2 (ა), MIP-3 α /CCL20 (ბ), და ფრაქტალკინის/CX3CL1 (გ) დონეები, როგორც საკონტროლო, ასევე მფც-ის იზომერებით (C1, C4, ან C8) დამუშავებულ უჯრედებში. ციტოკინების რაოდენობრივი შეფასება განხორციელდა Rat cytokine antibody array ნაკრების და დენსიტომეტრიული ანალიზის გამოყენებით. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია როგორც ჯერადი ცვლილება

კონტროლთან მიმართებაში (რომელიც მიღებულია 1-ად) და ასახავს საშუალო მნიშვნელობას $\pm$ SD, მიღებულს ორი პარალელური გაზომვიდან; რომელთაგან თითოეულ შემთხვევაში გამოყენებული იყო სამი დამოუკიდებელი ცდიდან იზოლირებული ასტროციტების გაერთიანებული უჯრედული არე. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-სა და Dunnett-ის გამოყენებით. * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

აღნიშნული წარმოადგენს მნიშვნელოვან მიგნებას: ფოსფორილირებული და ციტრულირებული მფც ასტიმულირებს ასტროციტებს MIP-3 α -ის სეკრეციისკენ, რაც შეიძლება უპირატესად ხელს უწყობდეს პათოგენური Th17 უჯრედების რეკრუტირებას ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში, ვინაიდან Th17 ლიმფოციტები ხასიათდებიან CCR6 რეცეპტორის ექსპრესიით და მიგრირებენ MIP-3 α -ის გრადიენტის მიმართულებით. მართლაც, ეაე-ის დროს, ცნს-ში MIP-3 α -ის ექსპრესია აუცილებელია Th17 უჯრედების ინფილტრაციისთვის. რაც შეეხება C1-ს, არ იწვევდა MIP-3 α -ის მატებას (მისი დონე C1-ით დამუშავებულ კულტურებში საკონტროლო მნიშვნელობებზე რჩებოდა) (სურათი 16ბ).

შესაბამისად, მფც-ის მოდიფიცირებული ფორმები, არამოდიფიცირებულ ფორმასთან შედარებით, მეტად ასტიმულირებენ ასტროციტებს ადაპტური იმუნური უჯრედების რეკრუტირების მიმართულებით. ნორმალურ პირობებში ასტროციტები CCL20 (MIP-3 α)-ს მხოლოდ უმნიშვნელო რაოდენობით გამოიმუშავენ, თუმცა C4-ის, ან C8-ის ზემოქმედებისას მისი დონე მკვეთრად იზრდება. ამრიგად, მფც-ის მოდიფიცირებული ფორმები, არამოდიფიცირებულთან შედარებით, უფრო ძლიერად ასტიმულირებენ ასტროციტებს ადაპტური იმუნური უჯრედების რეკრუტირების მიმართულებით.

კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი ქემოკინია CX3CL1 - ფრაქტალკინი, რომელიც უნიკალურია იმიტ, რომ არსებობს როგორც მემბრანასთან დაკავშირებული ადჰეზიური მოლეკულის, ისე ხსნადი ქემოკინის ფორმით. მისი ბიოლოგიური ეფექტები უმთავრესად ხორციელდება CX3CR1 რეცეპტორის მეშვეობით, რომელიც ექსპრესირდება

მიკროგლიაში, მონოციტებსა და NK უჯრედებში. ფიზიოლოგიურ პირობებში ფრაქტალკინი ძირითადად ნეირონების მიერ წარმოიქმნება, ხოლო ასტროციტებში მისი ექსპრესია დაბალია, ან პრაქტიკულად არ ფიქსირდება. ჩვენი მონაცემების მიხედვით, C4-სა და C8-ის ზემოქმედება მნიშვნელოვნად ზრდის ასტროციტების მიერ ფრაქტალკინის (CX3CL1) სეკრეციას, მაშინ როდესაც C1 ამ პროცესზე გავლენას არ ახდენს (მისი დონე კონტროლთან შედარებით არ იცვლება) (სურათი 16გ). ეს შედეგები აჩვენებს, რომ როგორც ფოსფორილირებულ, ისე ციტრულინირებულ მფც-ს შეუძლია ასტროციტების ინდუცირება ფრაქტალკინის წარმოქმნისკენ, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს მიკროგლიური პასუხის მოდულაციასთან. ფრაქტალკინი ორმაგი ფუნქციის მქონე ქემოკინია: ერთი მხრივ, იგი უზრუნველყოფს CX3CR1⁺ მონოციტებისა და მიკროგლიის ქემოტაქსისს, ხოლო მეორე მხრივ, მემბრანასთან დაკავშირებული ფორმით მონაწილეობს ნეირონ-გლიურ კომუნიკაციაში და ამცირებს მიკროგლიის აქტივაციას. ამდენად, ასტროციტების მიერ სეკრეტირებული, ხსნადი ფრაქტალკინი შესაძლოა ხელს უწყობდეს მიკროგლიის რეგულირებას დაზიანების ადგილებში, ან გავლენას ახდენდეს მათი აქტივაციის ფუნქციურ სტატუსზე. ის ფაქტი, რომ C1 არ აინდუცირებს ფრაქტალკინს, მაშინ როდესაც C4 და C8 იწვევს მის მნიშვნელოვან ზრდას, დამატებით ადასტურებს, რომ მფც-ის მოდიფიცირებული ფორმები ასტროციტებში იწვევს „რეაქტიული“ ფენოტიპის ჩამოყალიბებას. აღნიშნული ფენოტიპი კი, მოიცავს ნეირონ-მიკროგლიურ სასიგნალო გზებში ჩართული მოლეკულების ექსპრესიას.

საერთო ჯამში, ასტროციტების ქემოკინური პასუხი მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია მფც-ის იზომერებზე: C1 ტენდენციურად ამცირებს რიგ ქემოკინებს (CINC-2, CINC-3, CCL2) და ზრდის მხოლოდ LIX-ს, მაშინ როდესაც C4 და განსაკუთრებით C8 ზრდიან რამდენიმე ქემოკინს (CX3CL1, MIP-3 α , LIX) სხვა ქემოკინების დათრგუნვის გარეშე. აღსანიშნავია, რომ C8 აერთიანებს ძლიერ ანთებით ციტოკინურ პასუხს და იწვევს იმ ქემოკინების ინდუქციას, რომლებიც იზიდავენ როგორც თანდაყოლილი იმუნური სისტემის უჯრედებს (მონოციტები, მიკროგლია - ფრაქტალკინის მეშვეობით), ასევე ადაპტური იმუნიტეტის კომპონენტებს (Th17 - MIP-3 α -ის მეშვეობით). C4 იწვევს მსგავს

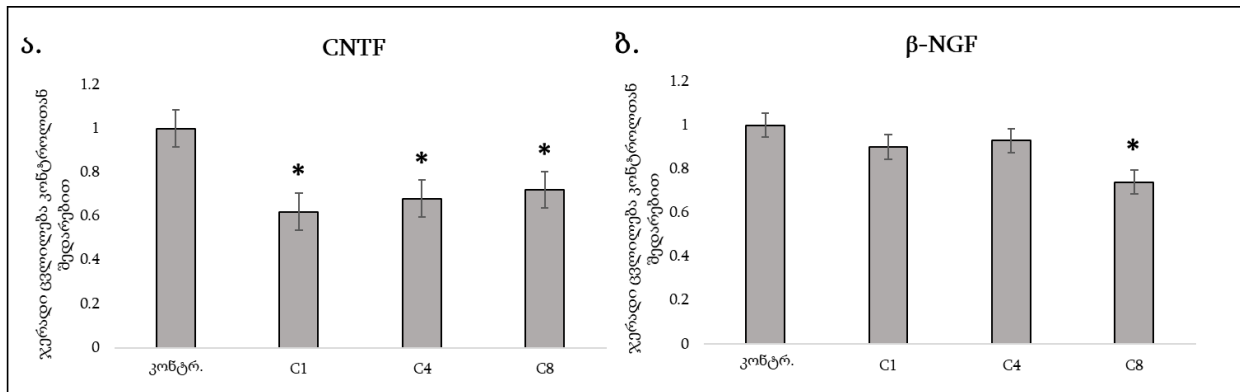
ქემოკინურ პროფილს (ფრაქტალკინისა და MIP-3 α -ის ზრდა), თუმცა შედარებით ნაკლებად გამოხატული ანთებითი ციტოკინური პასუხით.

3.4.5 ნეიროტროფული და ზრდის ფაქტორები

ასტროციტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ნეირონებისა და ოლიგოდენდროციტების ფუნქციური მდგრადობის უზრუნველყოფაში, მათთვის სხვადასხვა ზრდის ფაქტორების მიწოდების გზით. ჩვენს კვლევაში შეფასდა CNTF და β -NGF, როგორც ნეიროტროფული ფაქტორების წარმომადგენლები, ხოლო VEGF-A, როგორც ანგიოგენური ფაქტორი. VEGF-A დაკავშირებულია დაზიანებული ქსოვილის ვასკულარიზაციასთან და შესაძლოა ოლიგოდენდროციტების წინამორბედი უჯრედების სტიმულაციასთან. დამატებით, TIMP-1 შეფასდა როგორც ქსოვილური რემოდელირებისა და დაცვის ფაქტორი, რადგან იგი აინჰიბირებს მატრიქს მეტალოპროტეინაზებს, რომლებიც იწვევენ უჯრედგარე მატრიქსისა და ჰემატოენცეფალური ბარიერის დეგრადაციას.

CNTF (ცილიარული ნეიროტროფული ფაქტორი): ასტროციტები წარმოადგენს CNTF-ის ერთ-ერთ ძირითად წყაროს ცნს-ში, განსაკუთრებით დაზიანების პირობებში, სადაც იგი ხელს უწყობს ოლიგოდენდროციტების გადარჩენასა და რემიელინოზაციის პროცესს. აღსანიშნავია, რომ მფც-ის სამივე იზომერმა შეამცირა ასტროციტების მიერ, CNTF-ის სეკრეცია კონტროლთან შედარებით (სურათი 17ა). აღნიშნული ერთგვაროვანი პასუხი მიუთითებს, რომ მიელინის იზომერების ზემოქმედება, მათი მოდიფიკაციის სტატუსის მიუხედავად, შესაძლოა ასტროციტებს აძლევდეს სიგნალს CNTF-ის პროდუქციის დაქვეითებისკენ. ამ ნეიროპროტექტორული ფაქტორის შემცირებას შეიძლება მნიშვნელოვანი ფუნქციური შედეგები ჰქონდეს: დემიელინოზაციის პირობებში CNTF-ის დაბალი დონე სავარაუდოდ ამცირებს ოლიგოდენდროციტებისა და ნეირონების მოდულაციას. საყურადღებოა, რომ C1-მაც კი (რომელიც სხვა მხრივ შედარებით ანთების საწინააღმდეგო ეფექტს ავლენს) გამოიწვია CNTF-ის შემცირება. ეს ეფექტი შეიძლება განპირობებული იყოს მფც-ის მიერ, ან ზოგადად გააქტივებული რეცეპტორით, ან

სასიგნალო გზით (მაგ., LRP1-ით განპირობებულმა მფც-ის შთანთქმამ შეიძლება დათრგუნოს CNTF-ის ექსპრესია ასტროციტებში, თუმცა, მექანიზმი გაურკვეველია). გაფანტულ სკლეროზთან მიმართებაში, მიელინის დაზიანების ფონზე ასტროციტული CNTF-ის შემცირება შესაძლოა ზღუდავდეს ორგანიზმის ბუნებრივ რეპარაციულ შესაძლებლობებს.

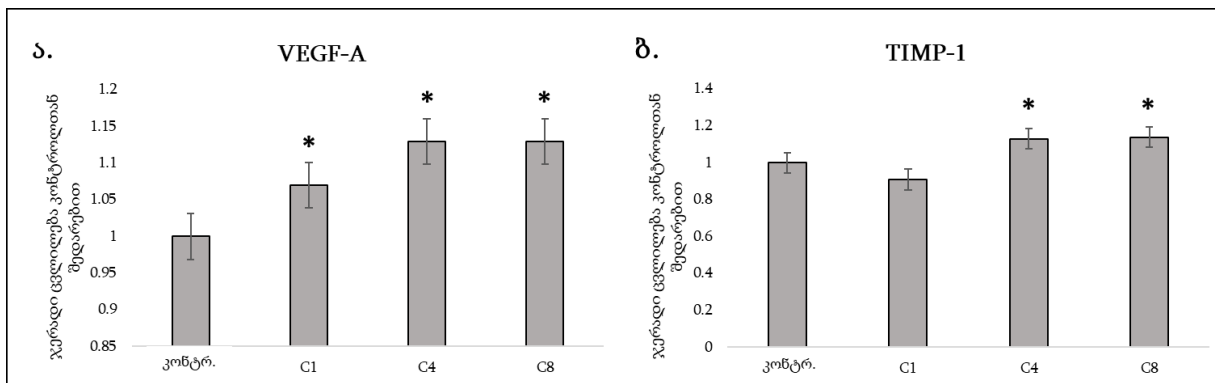


სურათი 17. ნეიროტროფული ფაქტორების ექსპრესია ასტროციტების მიერ მფც-ის ზემოქმედების შემდეგ. ასტროციტების პირველადი კულტურის არეში განისაზღვრა CNTF (ა) β-NGF (ბ) დონეები, როგორც საკონტროლო, ასევე მფც-ის იზომერებით (C1, C4, ან C8) დამუშავებულ უჯრედებში. ციტოკინების რაოდენობრივი შეფასება განხორციელდა Rat cytokine antibody array ნაკრების და დენსიტომეტრიული ანალიზის გამოყენებით. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია როგორც ჯერადი ცვლილება კონტროლთან მიმართებაში (რომელიც მიღებულია 1-ად) და ასახავს საშუალო მნიშვნელობას $\pm$ SD, მიღებულს ორი პარალელური გაზომვიდან; რომელთაგან თითოეულ შემთხვევაში გამოყენებული იყო სამი დამოუკიდებელი ცდიდან იზოლირებული ასტროციტების გაერთიანებული უჯრედული არე. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-სა და Dunnett-ის გამოყენებით. * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

β-NGF (ნერვული ზრდის ფაქტორი-ბეტა): NGF წარმოადგენს კიდევ ერთ ტროფულ ფაქტორს, რომელიც უფრო დაკავშირებულია ნეირონების გადარჩენასა და იმუნურ რეგულაციასთან. ასტროციტები ჩვეულებრივ გამოიმუშავებენ NGF-ის დაბალ დონეს. ჩვენს ექსპერიმენტებში, C8 იზომერმა გამოიწვია NGF-ის მნიშვნელოვანი შემცირება, მაშინ როდესაც C1 და C4 გავლენას არ ახდენდნენ, NGF-ის დონე მათ შემთხვევაში კონტროლთან შედარებით უცვლელი დარჩა (სურათი 17ბ). ამგვარად, ციტრულინირებული მფც ამცირებს NGF-ის ხელმისაწვდომობას. NGF-ის დონის დაქვეითებამ შესაძლოა უარყოფითად იმოქმედოს ნეირონებსა და ოლიგოდენდროციტული წინამორბედი უჯრედების ფუნქციაზე დაზიანების კერებში. აღნიშნული შედეგი თანხვედრაშია C8-ის ზოგად დესტრუქციულ პროფილთან, იგი არა მხოლოდ ზრდის ანთებითი ციტოკინების გამოყოფას, არამედ ამცირებს ზრდის ფაქტორებს, რომლებიც შესაძლოა ხელს უწყობდნენ ქსოვილის აღდგენას.

VEGF-A (სისხლძარღვთა ენდოთელური ზრდის ფაქტორი-A): ასტროციტებიდან წარმოქმნილი VEGF-A გავლენას ახდენს ანგიოგენეზზე და ჰემატოენცეფალურ ბარიერზე ცნს-ის დაზიანებების დროს. ჩვენს მონაცემების თანახმად აღმოჩნდა, რომ მფც-ის სამივე იზომერი იწვევს ასტროციტებიდან VEGF-A-ს სეკრეციის მნიშვნელოვან ზრდას, რომელიც განსაკუთრებით თვალსაჩინოა C4 და C8-ის შემთხვევაში (სურათი 18ა). ეს მიუთითებს, რომ ასტროციტები, მფც-ის იზომერებთან ურთიერთქმედებისას, განურჩევლად მოდიფიკაციის ტიპისა, შეიძლება ხელს უწყობდნენ ანგიოგენურ რეაქციებს, სისხლის მიწოდების აღსადგენად, ან დაზიანებებში ჰიპოქსიის კომპენსირებისათვის. VEGF-ს შეიძლება ქონდეს ორმაგი ბუნება, ის ხელს უწყობს ახალი სისხლძარღვების ზრდას (რამაც შეიძლება ხელი შეუწყოს დაზიანების აღდგენას), მაგრამ მისმა ჭარბმა რაოდენობამ შეიძლება გაზარდოს სისხლძარღვთა გამტარიანობა, რაც ამწვავებს ანთებით პროცესებს. გს-ის დროს, დაზიანების აქტიურ კერებში VEGF-ის მომატებული დონეა დაფიქსირებული. ეს შესაძლოა კორელაციაში იყოს სისხლძარღვების პროლიფერაციასთან დაზიანების საზღვარზე. ჩვენი შედეგების თანახმად, მფც-ის ფრაგმენტები შეიძლება იყოს ასტროციტული VEGF-ის გამოთავისუფლების გამომწვევი ფაქტორი, დემიელინიზაციურ უბნებში. ის ფაქტი, რომ

C4-ისა და C8-ის ზემოქმედების შედეგად VEGF-ს სეკრეცია უფრო მაღალია, ვიდრე C1-ის შემთხვევაში, შეიძლება ნიშნავდეს, რომ მოდიფიცირებული მფც (განსაკუთრებით ციტრულინირებული, ან ფოსფორილირებული) წარმოადგენს უფრო ძლიერ სტიმულს ანგიოგენეზისთვის, რაც სავარაუდოდ დაკავშირებულია ამ იზომერების მიერ ტრანსკრიპციული ფაქტორების, როგორიცაა HIF-1 α (ჰიპოქსიით ინდუცირებადი ფაქტორი 1 α), ან NF- κ B, უფრო ინტენსიურ აქტივაციასთან.



სურათი 18. ანგიოგენეზისა და უჯრედგარე მატრიქსის მარეგულირებელი ფაქტორების წარმოქმნა ასტროციტების მიერ მფც-ის ზემოქმედების შედეგად. ასტროციტების პირველადი კულტურის არეში განისაზღვრა VEGF-A (ა) და TIMP-1 (ბ) დონეები, როგორც საკონტროლო, ასევე მფც-ის იზომერებით (C1, C4, ან C8) დამუშავებულ უჯრედებში. ციტოკინების რაოდენობრივი შეფასება განხორციელდა Rat cytokine antibody array ნაკრების და დენსიტომეტრიული ანალიზის გამოყენებით. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია როგორც ჯერადი ცვლილება კონტროლთან მიმართებაში (რომელიც მიღებულია 1-ად) და ასახავს საშუალო მნიშვნელობას $\pm$ SD, მიღებულს ორი პარალელური გაზომვიდან; რომელთაგან თითოეულ შემთხვევაში გამოყენებული იყო სამი დამოუკიდებელი ცდიდან იზოლირებული ასტროციტების გაერთიანებული უჯრედული არე. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-სა და Dunnett-ის გამოყენებით. * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

TIMP-1 (მეტალოპროტეინაზა-1-ის ქსოვილოვანი ინჰიბიტორი-1): TIMP-1 ასტროციტების მიერ სინთეზირებული ფაქტორია, რომელიც მოქმედებს მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების საწინააღმდეგოდ, ანუ იმ ფერმენტების, რომლებიც იწვევენ უჯრედგარე მატრიქსისა და უჯრედშორისი მჭიდრო კავშირების დეგრადაციას. TIMP-1-ის მაღალი დონე ხელს უწყობს ჰემატოენცეფალური ბარიერის სტაბილიზაციას და უჯრედგარე გარემოს შენარჩუნებას, რაც შესაძლოა დადებითად აისახოს რემიელინაციაზე, ახლად ფორმირებული მიელინის დაცვით. ჩვენი მონაცემებით, C4 და C8 მნიშვნელოვნად ზრდიდნენ TIMP-1-ის სეკრეციას, მაშინ როდესაც C1 არ იწვევდა მის ცვლილებას (ცხრილი 1). ამგვარად, როგორც ფოსფორილირებული, ისე ციტრულინირებული მფც ასტროციტებში იწვევს ამ ქსოვილოვანი რემოდელირების ინჰიბიტორის აპრეგულაციას. აღნიშნული შედეგები შეიძლება განიხილებოდეს, როგორც პოტენციურად დამცავი პასუხი: ანთებითი დაზიანების პირობებში, C4/C8-ის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ასტროციტები შესაძლოა ცდილობდნენ მატრიქს მეტალოპროტეინაზების (MMP) აქტივობის შეზღუდვას. მაგალითად, MMP-9 ცნობილია, როგორც ფაქტორი, რომელიც ხელს უწყობს მიელინისა და ჰემატოენცეფალური ბარიერის დაზიანებას გს-ში, ხოლო TIMP-1 მისი ინჰიბირებით ამ პროცესის შემცირებას უზრუნველყოფს (სურათი 18ბ). ეს შედეგები შესაძლოა მიუთითებდეს, რომ დაზიანებასთან ასოცირებული მფც-ის ფორმები მაგალითად, უჯრედული სტრესით გამოწვეული ფოსფორილირებული, ან ანთებით პროცესებთან დაკავშირებული ციტრულინირებული ფორმები — ასტროციტებს აძლევს სიგნალს, გაააქტიურონ ქსოვილის აღდგენის მექანიზმები, როგორიცაა TIMP-1-ის აპრეგულაცია. რომ შევაჯამოთ, ნეიროტროფული ხელშეწყობისა და რეპარაციის კატეგორიაში C8 წარმოადგენს ყველაზე მეტად დამაზიანებელ ფორმას: იგი ამცირებს როგორც CNTF-ის, ასევე NGF-ის დონეებს, რითაც ცენტრალურ ნერვულ სისტემას აკლებს კრიტიკულ ნეიროტროფულ მხარდაჭერას/სტიმულაციას, მიუხედავად იმისა, რომ ამავდროულად ზრდის VEGF-ისა და TIMP-1-ის ექსპრესიას. C4 ხასიათდება შერეული ეფექტით — CNTF-ის დაქვეითებით, თუმცა, VEGF-ისა და TIMP-1-ის დონის მატებით. რაც შეეხება C1-ს, მისი ეფექტები შედარებით მსუბუქად შეიძლება შეფასდეს: მიუხედავად იმისა, რომ იგი ამცირებს CNTF-

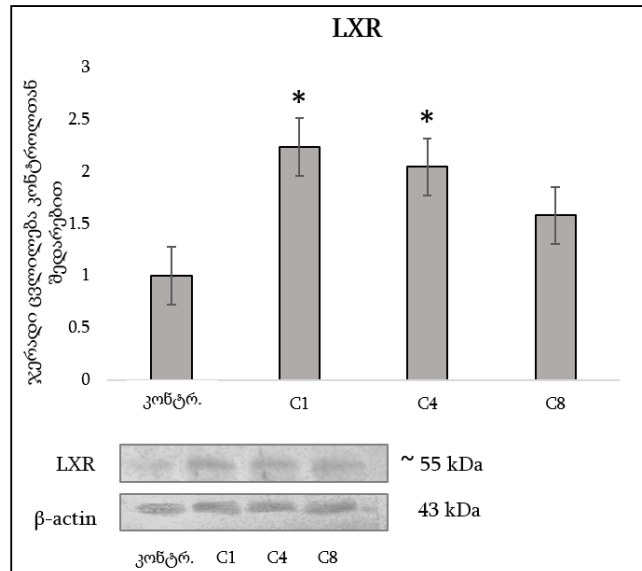
ს და ამგვარად ნეგატიურ გავლენას ახდენს ნეიროტროფულ მხარდაჭერაზე/მოდულაციაზე, იგი ნაწილობრივ ზრდის VEGF-ს და არ იწვევს ცვლილებებს არც TIMP-1-ის და არც NGF-ის დონეებში. აღსანიშნავია, რომ ყველა ფორმა იწვევს CNTF-ის მკვეთრ შემცირებას, რაც მიუთითებს, რომ ასტროციტები, რომლებიც ურთიერთქმედებენ მიელინის სხვადასხვა ნაწილებთან, შესაძლოა დროებით გადაიხარონ ნეიროპროტექტორული ბუნებიდან. ეს გარემოება შეიძლება ერთ-ერთ განმაპირობებელ ფაქტორად განიხილებოდეს იმისა, თუ რატომ ხასიათდება აქტიური დემილინოზაციის უბნები ნეირონებისა და ოლიგოდენდროციტებისთვის შემცირებული ტროფიკული მხარდაჭერით. მეორეს მხრივ, VEGF-ისა და TIMP-1-ის დონის ზრდა, განსაკუთრებით C4-ისა და C8-ის შემთხვევაში, აჩვენებს, რომ ასტროციტები ერთდროულად ერთვებიან დაზიანებაზე პასუხის მექანიზმებში, რომლებიც მიმართულია დაზიანებული უბნის მიკროგარემოს შენარჩუნებისა და/ან აღდგენისკენ, მათ შორის ანგიოგენეზისა და უჯრედგარე მატრიქსის ჰომეოსტაზის მხარდაჭერის/მოდულაციის გზით.

3.5 LXR-ის ექსპრესია ასტროციტებში

LXR-ები წარმოადგენენ ლიპიდური ჰომეოსტაზის მნიშვნელოვან რეგულატორებს. მათ ასევე ახასიათებთ მკვეთრი ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები, განსაკუთრებით მაკროფაგებში. აღნიშნულ რეცეპტორებს შეუძლიათ ანთებითი გენების ინჰიბირება და არსებითი მნიშვნელობა აქვთ ისეთი მდგომარეობების დროს, როგორიცაა მეტაბოლური დარღვევები (Richartz et al., 2025).

ვესტერნ ბლოტინგმა აჩვენა LXR-ის ექსპრესიის დიფერენციული რეგულაცია მფც-ის მუხტისმიერი იზომერების გავლენით. არამოდიფიცირებულმა (C1) იზომერმა გამოიწვია ყველაზე შესამჩნევი ეფექტი, ექსპრესიის დონე თითქმის 2.5-ჯერ გაიზარდა საკონტროლო ასტროციტებთან შედარებით. ფოსფორილირებულმა (C4) იზომერმაც გამოიწვია LXR-ის ექსპრესიის ზრდა, თუმცა, შედარებით ნაკლებად.

ციტრულინირებულმა (C8) იზომერმა მხოლოდ მცირედი ზრდა განაპირობა, რომელიც სტატისტიკურად სარწმუნო არ აღმოჩნდა (სურათი 19).

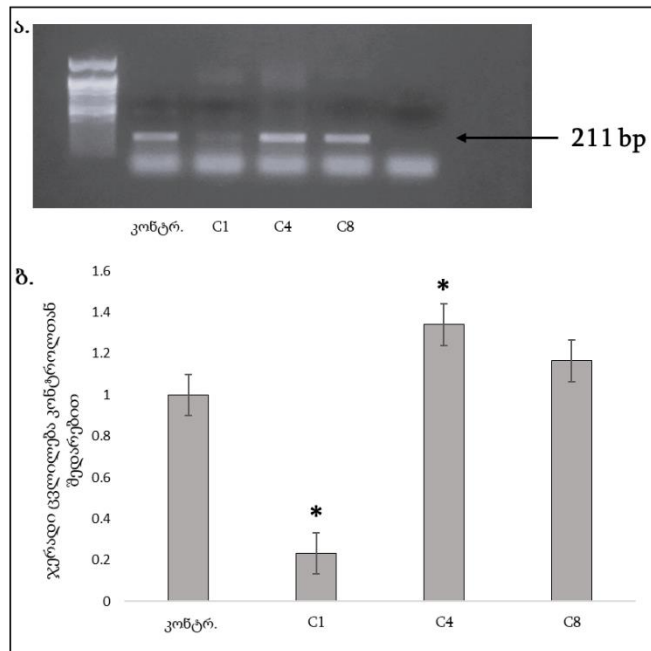


სურათი 19. LXR ექსპრესიის ცვლილება ასტროციტებში მფც-ს C1, C4 და C8 იზომერების გავლენით. ასტროციტები (5×10^5 უჯრედი თითოეულ ფოსოში) ინკუბირებული იქნა C1, C4 და C8 იზომერებთან ($0.5 \mu\text{M}$) 24 საათის განმავლობაში, რასაც მოჰყვა LXR-ის ექსპრესიის განსაზღვრა ვესტერნ ბლოტინგის საშუალებით. წარმოდგენილი მონაცემები ასახავს სამ დამოუკიდებელ ექსპერიმენტს. β -აქტინი ასევე ვიზუალიზებული იქნა ვესტერნ ბლოტინგით ფრაქციების თანაბარი დატვირთვის დასადასტურებლად. მონაცემები წარმოდგენილია როგორც საშუალო მნიშვნელობა $\pm$ SEM სამი დამოუკიდებელი ექსპერიმენტიდან. სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა one-way ANOVA-სა და Dunnett-ის მრავალჯერადი შედარების ტესტის გამოყენებით. თითოეულ ექსპერიმენტში * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

3.6 დნმ-ის გლობალური მეთილირება ასტროციტებში

ეპიგენეტიკური რეგულაცია გავლენას ახდენს მაკროფაგების მიერ ციტოკინების გამოთავისუფლებაზე ისეთი მექანიზმების მეშვეობით, როგორიცაა დნმ-ის მეთილირება. მაკროფაგებში სხვადასხვა პრომოტორული უბნების ჰიპერმეთილირებამ შეიძლება დათრგუნოს ციტოკინური სასიგნალო გზების ნეგატიური რეგულატორების ექსპრესია, რაც საბოლოოდ იწვევს ანთებითი ციტოკინების, როგორიცაა TNF- α და IL-6, ჰიპერპროდუქციას (Daskalaki et al., 2025).

იმის შესაფასებლად, ახდენენ თუ არა მფც-ის სხვადასხვა იზომერები ციტოკინების პროდუქციის მოდულაციას ეპიგენეტიკური რეგულაციის გზით, შესწავლილ იქნა დნმ-ის მეთილირების დონეები. დნმ-ის გლობალური მეთილირების შეფასებამ გამოავლინა მფც-ის იზომერების განსხვავებული ეფექტები. C1-მა მეთილირების დონე დაახლოებით 3–4-ჯერ შეამცირა საკონტროლო ასტროციტებთან შედარებით. ამის საპირისპიროდ, C4-მა გამოიწვია მეთილირების ზრდა, მაშინ როდესაც C8-მ მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ გამოავლინა, თუმცა, დაფიქსირდა ზრდის ტენდენცია (სურათი 20).



სურათი 20. დნმ-ის გლობალური მეთილირების ანალიზი ასტროციტებში მფც-ის იზომერების ზემოქმედებით. ა. პჯრ-ზე-დაფუძნებული მეთილირების ანალიზი, რომელზედაც გამოსახულია მეთილირებული CpG-ს შემცველი ამპლიკონები საკონტროლო და მფც იზომერებით (C1, C4, და C8) დამუშავებულ ასტროციტებში. მარჯვენა მხარეს წარმოდგენილია წყალი, როგორც ნეგატიური კონტროლი. ზოლების ინტენსიობა რაოდენობრივად შეფასდა დენსიტომეტრიით. ბ. გლობალური დნმ-ის მეთილირების ხარისხი გამოსახული როგორც ჯერადი ცვლილება კონტროლთან შედარებით. მონაცემები მოცემულია როგორც საშუალო $\pm$ SEM, სამი დამოუკიდებელი ექსპერიმენტიდან. სტატისტიკური ანალიზი შესრულებულია one-way ANOVA-სა და Dunnett's ტესტის გამოყენებით. * აღნიშნავს სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებას ($p < 0.05$) კონტროლთან შედარებით.

4 მიღებული შედეგების განხილვა

აქტიური იმუნური პასუხების დროს, ინფილტრირებული უჯრედები, გააქტიურებული მიკროგლია, ასტროციტები და ოლიგოდენდროციტები გამოყოფენ მრავალ ფაქტორს, რომლებსაც შეუძლიათ შეცვალონ დაავადების ხანგრძლივობა და დაიცვან ხელუხლებელი ქსოვილი შემდგომი დაზიანებისგან. მფც არის მიელინის გარსის ერთ-ერთი მთავარი აუტოანტიგენი, რომელიც მონაწილეობს აუტოიმუნურ ნევროლოგიურ დარღვევებში (Lutton et al., 2004; Sospedra & Martin, 2005). მფც-ის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები წარმოქმნის ცილის მუხტის მიკროჰეტეროგენულობას, რომელსაც შეუძლია მნიშვნელოვანი როლი ითამაშოს დემიელინიზაციით მიმდინარე დაავადებების ეტიოპათოგენეზში (Harauz et al., 2004; Kim et al., 2003; Wood & Moscarello, 1997).

C1 იზომერის N-კიდურა უბანი აცილირებულია, ხოლო მისი სპეციფიკური არგინინის ნაშთი შესაძლოა იყოს მეთილირებული. C1 იზომერი არის დადებითი მუხტის (+19) მატარებელი ნეიტრალურ pH-ზე. C8 იზომერი შეიცავს ექვს დეიმიინირებულ არგინინს და ნეიტრალურ pH-ზე მისი დადებითი მუხტი (+13) მცირდება C1 იზომერთან შედარებით. აქედან გამომდინარე, გაფანტული სკლეროზის სიმძიმე დაკავშირებულია მფც-ის დეიმიინირების ხარისხთან (Harauz & Musse, 2007). სხვა იზომერებისაგან განსხვავებით, C8 იზომერი ამცირებს მიელინის კომპაქტურობას, რადგან არგინინის დეიმიინირება C8 იზომერში გავლენას ახდენს მის ბიოფიზიკურ სტრუქტურასა და ფუნქციურ თვისებებზე (Wang et al., 2011).

ოპტიკური ტალღის წარმმართველის სინათლის სპექტრომეტრის (OWLS) გამოყენებით მიმდინარე კვლევებში ნანახი იქნა, რომ მფც-ის სხვადასხვა მუხტის იზომერები განსხვავებულად ურთიერთქმედებენ მოდელურ მემბრანებთან, მათი ასოციაციის სიჩქარის კოეფიციენტის, ადჰეზიის, კონფორმაციის ცვლილებისა და კლასტერიზაციის ტენდენციის თვალსაზრისით (Shanshiashvili et al., 2003, 2014).

მიელინის მემბრანაში C1 იზომერი ყველაზე ეფექტურად ადსორბირდებოდა, ხოლო C8 კი - ყველაზე ნაკლებად ხელოვნურ მემბრანებზე. ამასთან, ცნობილია რომ C8-ს ახასიათებს უფრო მაღალი იმუნოგენურობა, ვიდრე C1-ს (Tranquill et al., 2000). საინტერესოა, რომ მფც-ის C8 იზომერი მიდრეკილია RAW 264.7 მაკროფაგების M1 ფენოტიპად პოლარიზაციისკენ, მაშინ როდესაც C1 აძლიერებს M2 ფენოტიპის მარკერების აქტივობას (Tsitsilashvili et al., 2019)

ამ კვლევაში ჩვენ შევისწავლეთ C1 და C8 იზომერების გავლენა ასტროციტების აქტივობის ზოგიერთ პარამეტრზე. იმის გათვალისწინებით, რომ დემიელინიზაციით მიმდინარე დაავადებების დროს მიელინის გარსი იშლება, მფც და მისი ფრაგმენტები გამოიყოფა უჯრედგარე სივრცეში, ჩვენ ვივარაუდეთ, რომ მფც-ს მოქმედებას შეუძლია მნიშვნელოვანი როლი ითამაშოს ოლიგოდენდროციტებსა და ასტროციტებს შორის არსებულ ფუნქციურ ურთიერთკავშირზე, რომლის არსებობაც ექსპერიმენტულად დადგენილია (ELBini & Neili, 2023).

ასტროციტებში მფც-სთან ურთიერთქმედება შეუძლია სამ მთავარ შემაკავშირებელ კომპონენტს: bFGF-ს (ძირითადი ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი), LRP-სა და ნიმუშების ამომცნობ რეცეპტორებს (PPRs). ეს კომპონენტები, პირდაპირ, ან არაპირდაპირ ახორციელებენ მფც-ის მოქმედების რეალიზებას სხვადასხვა ანთებითი და ანთების საწინააღმდეგო ტრანსკრიფციული ფაქტორების, მათ შორის NF- κ B-ის, მეშვეობით (Ghosh et al., 2011; Heneka et al., 2014; Suzuki et al., 2001; Swanson et al., 1997). ჩვენი ვარაუდით, მფც-ის ერთ-ერთ სამიზნეს ასტროციტებში წარმოადგენს ადჰეზიის მოლეკულა LRP რომელსაც მფც-ის დაკავშირების შემდეგ შეუძლია გააქტიუროს PPAR- γ (Lutz et al., 2016).

მიღებული შედეგების თანახმად, მფც-ის ორივე იზომერი აძლიერებს PPAR- γ -ს ექსპრესიას, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ეს ზრდა არ არის დამოკიდებული მფც-ის ელექტროსტატიკურ მუხტზე. მაგრამ მიუხედავად ამისა, მოსალოდნელია, რომ ასტროციტებში მფც-ის ერთ-ერთი აქცეპტორი შესაძლოა იყოს უჯრედული ადჰეზიის

მოლეკულა L1. როგორც ჩანს, ეს აქტივაცია არის კომპენსატორული პროცესი და მიმართულია ნეირონებში ნეიროლდგენითი პროცესებისკენ (Yan et al., 2021).

თუმცა, რადგან მფც-ის იზომერები სხვადასხვა გზით ცვლიან ანთებითი მედიატორების სეკრეციას, სავარაუდოა, რომ მათი მოქმედება მოიცავს სხვა რეცეპტორული სისტემების ჩართულობასაც, მათ შორის NF-κB-დამოკიდებულ სასიგნალო გზებს. ცხადია, ასტროციტებში მნიშვნელოვანი ანთებითი NF-κB სასიგნალო გზის მოშლა/დარღვევა ამცირებს ანთებითი უჯრედების მოზიდვას დაზიანების კერისაკენ აუტოიმუნური დაავადების დროს, ხოლო NF-κB-ის ინჰიბირება ასტროციტებში ასოცირებულია ნეიროპროტექტორული ეფექტების განვითარებასთან ექსპერიმენტული აუტოიმუნური ენცეფალომიელიტის პირობებში (Brambilla et al., 2009).

ჩვენი შედეგებიდან გამომდინარე, შეგვიძლია ვთქვათ, რომ C8-ის მოქმედების შედეგად ასტროციტებში იზრდება NF-κB-ის აქტივობა, მაშინ როდესაც C1 არ ცვლის მის ექსპრესიას. იგივე შედეგები გვაქვს NO-ის, IL-17A-ს და HMGB1 ცილის შიდაუჯრედული დონის განსაზღვრის დროსაც. მხოლოდ ასტროციტების C8-სთან ინკუბაციამ მნიშვნელოვნად გაზარდა HMGB1 ცილის ექსპრესია და NO-ის წარმოქმნა. ვინაიდან NF-κB არის iNOS-ის და HMGB1-ის ერთ-ერთი მთავარი მაინდუცირებელი, ხოლო NO-ის და HMGB1-ის ჭარბი წარმოქმნა ამძიმებს ნეირონულ დაზიანებას ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებში (Calabrese et al., 2007; Paudel et al., 2019), ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ მფც-ის დეიმინირებული იზომერი აძლიერებს ასტროციტების ანთებით პასუხს. ასტროციტები ინარჩუნებენ გლუტამატის ჰომეოსტაზს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში გლუტამატის შთანთქმასა და გამოთავისუფლებას შორის ბალანსის კონტროლით. შესაბამისად, ასტროციტებს ასევე შეუძლიათ ნეირონების ნორმალური ფუნქციის მხარდაჭერა და მათი დაცვა გლუტამატის ექსციტოტოქსიკურობისგან (Mahmoud et al., 2019).

ასტროციტების მიერ გლუტამატის შთანთქმა და გამოთავისუფლება მიმდინარეობს სხვადასხვა სისტემით. ასტროციტული გლუტამატის ტრანსპორტერი EAAT2/GLT-1 არის კრიტიკული კომპონენტი ნეირონული ტრანსმისიის რეგულირებაში. გლუტამატის შთანთქმა და გამოთავისუფლება ასტროციტების მიერ, მიმდინარეობს სხვადასხვა

სისტემებში. ასტროციტული გლუტამატის ტრანსპორტერი EAAT2 არის კრიტიკული კომპონენტი ნეირონული ტრანსმისიის რეგულაციაში და ყველაზე ხშირად ასოცირდება ამგზნებელ სინაფსებთან. ეს ნატრიუმ დამოკიდებული ტრანსპორტერი პასუხისმგებელია სინაფსური ნაპრალიდან უჯრედგარე გლუტამატის შთანთქმის უმეტეს ნაწილზე და აუცილებელია ამგზნები ნეიროტრანსმიტერების ბალანსისთვის (Tanaka et al., 1997). მეორეს მხრივ, ასტროციტების მიერ გლუტამატის გამოთავისუფლება მიმდინარეობს კალციუმ დამოკიდებული ეგზოციტოზით (Cornell-Bell et al., 1990; Pasti et al., 1997). ფიზიოლოგიურ პირობებში, ასტროციტებიდან გამოყოფილი გლუტამატი მონაწილეობს ნეირონული აქტივობის რეგულირებაში (Hamilton & Attwell, 2010). Ca^{2+} დამოკიდებული ეგზოციტოზი ფიზიოლოგიურ პირობებში გლუტამატის გამოთავისუფლების შუამავლობის ძირითად მექანიზმად ითვლება (Bezzi et al., 2004). ასტროციტების მიერ გლუტამატის გამოთავისუფლებისთვის აუცილებელი Ca^{2+} დონის მომატების უმეტესი ნაწილი ენდოპლაზმური ბადიდან მოდის და, შესაბამისად, გამოწვეულია IP3-ის (ინოზიტოლ ტრიფოსფატი) წარმოქმნით.

ჩვენ ვნახეთ, რომ მფც-ის იზომერები განსხვავებულად მოქმედებენ გლუტამატის შთანთქმასა და გამოთავისუფლებაზე: მფც-ის არამოდიფიცირებული იზომერი (C1) ზრდის გლუტამატის შთანთქმას სინაფსური ნაპრალიდან და არ ცვლის ასტროციტების მიერ გლუტამატის გამოთავისუფლებას, მაშინ როდესაც დეიმინირებული იზომერი (C8) ამცირებს ასტროციტების მიერ გლუტამატის გამოთავისუფლებას, მაგრამ არ ცვლის შთანთქმას. ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ C8-ის თანაარსებობისას ასტროციტები ნაკლებ გლუტამატს გამოყოფენ, ვიდრე C1-ის თანაარსებობისას და პირიქით, C1, C8-სგან განსხვავებით, ზრდის გლუტამატის შთანთქმას. ეს მონაცემები შეიძლება აიხსნას იმ ვარაუდით, რომ მფც-ის იზომერები ასტროციტებში საკუთარი ეფექტების რეალიზებას ახდენენ სხვადასხვა სამიზნეების გამოყენებით; C8 მოქმედებს უპირატესად ინფლამასომების მეშვეობით, ხოლო C1-ის ეფექტი, როგორც ჩანს, განპირობებულია თიროზინკინაზასთან შეწყვილებული ძირითადი ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორით (bFGF) (Zelenaia et al., 2000).

რაც შეეხება ციტოკინურ პროფილს, ჩვენი შედეგების თანახმად, პირველადი ასტროციტები ავლენენ განსხვავებულ ციტოკინურ პასუხებს იმაზე დამოკიდებულებით, მფც-ის რომელი მუხტისმიერი იზომერის ზემოქმედებას განიცდიან. არამოდიფიცირებული მფც (C1) ასტროციტებში იწვევს შედარებით მოდულატორულ, ან სუსტად გამოხატულ ანთებით პასუხს, რომელიც ხასიათდება ძირითადი ანთებითი მედიატორების (IL-1 β , IL-6, GM-CSF) პროდუქციის შემცირებით და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინის, IL-10-ის გაზრდით. ამის საპირისპიროდ, ციტრულინირებული მფც (C8) ასტროციტებს უბიძგებს მკვეთრად ანთებითი და ქემოატრაქტანტული ფენოტიპის ჩამოყალიბებისკენ, რაც გამოიხატება IL-1 α -ს, IL-1 β -ს, TNF- α -სა და GM-CSF-ის მნიშვნელოვანი სეკრეციით, აგრეთვე ქემოკინების MIP-3 α -სა და ფრაქტალკინის გამოყოფით, რომლებიც პათოგენური იმუნური უჯრედების რეკრუტირებას უწყობენ ხელს. ფოსფორილირებული მფც (C4) იწვევს შუალედურ პასუხს: იგი იზიარებს C8-ის რიგ მახასიათებლებს, მათ შორის ფრაქტალკინის, MIP-3 α -ს, TIMP-1-ისა და VEGF-ის ინდუქციას, თუმცა არ იწვევს ფართომასშტაბიან ანთებით ციტოკინურ პასუხს. კერძოდ, TNF- α -ს დონე უცვლელი რჩება, ხოლო IL-1 β -ს მატება C4-ის პირობებში არ ფიქსირდება. აღნიშნული დიფერენცირებული ციტოკინური პროფილები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ნეიროანთებითი პროცესებისა და მიელინის რეპარაციის დინამიკაზე ისეთი ნეიროდეგენერაციული დაავადებების დროს, როგორიცაა გს.

მოდულირებული მფც-ით ასტროციტების აქტივაცია. ჩვენი შედეგები ადასტურებს და აფართოებს წინა კვლევებით მიღებულ მონაცემებს, რომლის თანახმადაც მფც-ის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები ფუნქციონირებს როგორც მოლეკულური „გადამრთველები“ გლიური უჯრედების აქტივაციის რეგულაციაში. C8-ის მიერ ინდუცირებული მკვეთრად გამოხატული ანთებითი პასუხი თანხვედრაშია ჩვენს მიერ ზემოთ აღწერილ მონაცემებთან, რომლის თანახმადაც ციტრულინირებული მფც განვიხილეთ როგორც ასტროგლიური და მიკროგლიური ანთების მამოძრავებელ ფაქტორად.

მექანიკურად, დეიმინირებული მფც ასტროციტებში ააქტივებს NF-κB სასიგნალო გზას, (როგორც ზემოთ ავღწერეთ) რაც მიაწოდებს NF-κB-ზე დამოკიდებული ციტოკინების აპრეგულაციაზე, რომელიც თავის მხრივ, ჩვენს კვლევაში დაფიქსირდა (IL-1, IL-6, TNF, GM-CSF, IL-10 - ყველა წარმოადგენს NF-κB-ით რეგულირებული გენის პროდუქტს). მართლაც, მხოლოდ C8 (და არა C1) ააქტივებს ასტროციტულ NF-κB-ს და იწვევს HMGB1-ის, NO-სა და IL-17A-ის გამოყოფას.

C8-ით დამუშავებულ ასტროციტებში IL-10-ის ზრდა, IL-1-ისა და TNF-ის პარალელურად, შეიძლება ასახავდეს კომპენსატორული რეგულაციის მექანიზმს, NF-κB-ის მიერ IL-10-ის თანაწარმოქმნით, ან ისეთი ტრანსკრიპციული ფაქტორების (მაგ., PPAR-γ) გააქტივებით, რომლებიც ხელს უწყობენ IL-10-ის ექსპრესიას. მიუხედავად ამისა, C8-ის პირობებში საერთო ბალანსი გადახრილია ანთების მიმართულებით, რაც შეესაბამება მის ცნობილ იმუნოგენურობას გაფანტული სკლეროზის დროს (Moscarello et al., 2007).

ამის საპირისპიროდ, C1-ის პირობებში ანთების საწინააღმდეგო ტენდენცია მიუთითებს, რომ არამოდიფიცირებული მიელინის ფრაგმენტები ან სუსტად ააქტივებს ასტროციტებს, ან შესაძლოა, ჩაერთოს ისეთ რეცეპტორულ მექანიზმებში, რომლებიც თრგუნავენ მათ აქტივაციას. შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ ინტაქტური მფც, როგორც უფრო კათიონური მოლეკულა, განსხვავებულად უკავშირდება ასტროციტულ რეცეპტორებს, ან უფრო ეფექტურად შთაინთქმება უჯრედის მიერ (რაც ამცირებს ზედაპირული ტოლის მსგავსი (Toll-like) რეცეპტორების ჩართვას).

ცნობილია, რომ მფც ურთიერთქმედებს ასტროციტულ LRP1-თან (რეცეპტორი, რომელიც მონაწილეობს მიელინის ფაგოციტოზში). მფც-ის ეფექტურმა მოშორებამ LRP1-ის საშუალებით შესაძლოა განაპირობოს ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი, რადგან უჯრედული ნარჩენების შთანთქმა ზოგ შემთხვევაში ააქტივებს PPAR-γ-ს გზებს, რომლებიც თრგუნავენ ანთებითი გენების ექსპრესიას. საინტერესოა, რომ C1 აძლიერებს მაკროფაგების M2 პოლარიზაციის მარკერებს, მაშინ როდესაც C8 ასტიმულირებს M1 ფენოტიპს (Tsitsilashvili et al., 2019).

ანალოგიურად, ჩვენი მონაცემები მიუთითებს, რომ C1 შესაძლოა ასტროციტებს უბიძგებდეს ნაკლებად რეაქტიული (პოტენციურად „A2“ რეპარაციული ფენოტიპისკენ) მდგომარეობისკენ, მაშინ როდესაც C8-ს გადაჰყავს „A1“, ნეიროტოქსიკურ რეაქტიულ ფენოტიპში (Liddelow et al., 2017). ჩვენს შემთხვევაში, C8 მართლაც აქესპრესირებდა A1 ფენოტიპისთვის დამახასიათებელ ციტოკინებს - IL-1 β -სა და TNF- α -ს - და ამცირებდა ტროფიკულ ფაქტორებს (CNTF/NGF), რაც შეესაბამება A1-ის მსგავს პროფილს. C1-ის მიერ IL-10-ის ინდუქცია და ანთებითი ფაქტორების შემცირება უფრო მეტად შეესაბამება A2-ის მსგავს პროფილს. შესაბამისად, მფც-ის ციტრულინირება შესაძლოა უშუალოდ მონაწილეობდეს გაფანტული სკლეროზის დროს დაზიანებულ უბნებში ნეიროტოქსიკური ასტროციტების ფორმირებაში, მაშინ როდესაც არამოდიფიცირებული მფც მსგავს ეფექტს არ იწვევს.

იმუნური უჯრედების რეკრუტირება. ჩვენს მიერ დაფიქსირებულ ქემოკინების დიფერენციულ ექსპრესიას მნიშვნელოვანი გავლენა აქვს იმაზე, თუ რომელი იმუნური უჯრედები რეკრუტირდება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. C8-ის პირობებში MIP-3 α -ს მომატებული ექსპრესია სპეციფიკურად ხელს უწყობს CCR6⁺ Th17 უჯრედების ინფილტრაციას, რომლებიც ცნობილია, როგორც მაღალი ენცეფალიტოგენური პოტენციალის მქონე უჯრედები ეაე მოდელში (ისინი გამოიმუშავებენ IL-17-ს, GM-CSF-ს და სხვა ანთებით მედიატორებს, რაც აძლიერებს ანთებით პროცესს). ამასთან, IL-1 β და IL-6 (ორივე გაზრდილია C8-ის ზემოქმედებით ასტროციტებში) აუცილებელია Th17 უჯრედების დიფერენციაციისთვის; შესაბამისად, C8-ით აქტივირებული ასტროციტები არა მხოლოდ ხელს უწყობენ Th17 უჯრედების რეკრუტირებას MIP-3 α -ს საშუალებით, არამედ ქმნიან ისეთ მიკროგარემოს (IL-1 β -ი, IL-6-ისა და GM-CSF-ის მაღალი დონეებით), რომელიც უზრუნველყოფს ამ Th17 უჯრედების შენარჩუნებასა და რეაქტივაციას ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (Calderon et al., 2006; Standiford et al., 2021).

ამავდროულად, C8-ისა და C4-ის მიერ ფრაქტალკინის ექსპრესიის ზრდა მიანიშნებს მიკროგლიასთან გაძლიერებულ, ჯვარედინ კომუნიკაციაზე. ფრაქტალკინს შესაძლოა ჰქონდეს ნეიროპროტექტორული ეფექტი მიკროგლიის „გადაჩენის“ მდგომარეობაში შენარჩუნების გზით; თუმცა, მისი ხსნადი ფორმა ასევე მოქმედებს როგორც

ქემოატრაქტანტი. ეაე-ის მოდელში ნაჩვენებია, რომ CX3CR1-ის (ფრაქტალკინის რეცეპტორი) დეფიციტმა ზოგ შემთხვევაში შეიძლება გააუარესოს დაავადების მიმდინარეობა მიკროგლიის უკონტროლო აქტივაციის ხელშეწყობის გზით, რაც აჩვენებს, რომ ასტროციტების, ან ნეირონების მიერ წარმოქმნილი ფრაქტალკინი ხშირად მოქმედებს როგორც მიკროგლიური აქტივობის „შემაკავებელი“ მექანიზმი.

ამგვარად, C4-ისა და C8-ის მიერ ფრაქტალკინის ინდუქცია შეიძლება ინტერპრეტირებულ იქნეს, როგორც ასტროციტების დამცველობითი მცდელობა, შეაკავონ მიმდინარე ანთებით პროცესში აქტივირებული მიკროგლია. მიუხედავად იმისა, რომ C8 ასტროციტებს აძლევს მკვეთრად ანთებით ფენოტიპს, ფრაქტალკინისა და IL-10-ის ერთდროული ზრდა შეიძლება ასახავდეს ასტროციტების შიდა რეგულატორულ უკუკავშირს, რომელიც მიზნად ისახავს ზედმეტი დაზიანების პრევენციას. სავარაუდოა, რომ ქრონიკულ დაზიანებებში, სადაც ასტროციტები განიცდიან ციტრულინირებული მიელების მაღალი კონცენტრაციების ზემოქმედებას, წარმოქმნიან ფრაქტალკინს, მიკროგლიის CX3CR1-ის აქტივაციის მიზნით, რაც შეიძლება ზღუდავდეს მიკროგლიური ნეიროტოქსიკურობის ხარისხს (CX3CR1-ის აქტივაცია, როგორც წესი, თრგუნავს მიკროგლიის მიერ ისეთი ციტოკინების პროდუქციას, როგორიცაა IL-1 და TNF). სასიგნალო გზების ურთიერთქმედებები კომპლექსურია; თუმცა, რამდენად საკმარისია ეს კომპენსატორული ეფექტი, საეჭვოა, რადგან გაფანტული სკლეროზის დაზიანებები პროგრესირებას მაინც განაგრძობენ.

ფოსფორილირებული მფც-ის (C4) შემთხვევაში, ასტროციტული პასუხი უფრო მეტად მორგებულია იმუნური უჯრედების რეკრუტირებასა და რეპარაციულ პროცესებზე, ვიდრე უშუალო ანთებითი პროცესების აქტივაციაზე. C4 არ იწვევს TNF-ის, ან IL-1 β -ს დონის მატებას, თუმცა გამოყოფს IL-1 α -ს (რომელსაც შეუძლია მეზობელი უჯრედების სტიმულაცია და ანთებითი პასუხის ინიციაცია უფრო ლიმიტირებული მასშტაბით) და ქემოკინებს - ფრაქტალკინსა და MIP-3 α -ს. ამასთანავე, C4 ზრდის TIMP-1-ისა და VEGF-ის ექსპრესიას, რაც მიუთითებს ასტროციტულ ფენოტიპზე, რომელიც მიმართულია ქსოვილური დაზიანების მოდულაციისა და ანგიოგენეზის სტიმულაციისკენ. ერთ-ერთი ინტერპრეტაციის მიხედვით, მფც-ის ფოსფორილირება, რომელიც შესაძლოა

მიმდინარეობდეს მიელინის ადრეული დაზიანების, ან სტრესის პირობებში, ასტროციტებს აწვდის სიგნალს მიმდინარე დაზიანების შესახებ, თუმცა არა სრულად ავტოიმუნური აქტივაციის კონტექსტში. შედეგად, ასტროციტები რეაგირებენ მიკროგარემოს „სტაბილიზაციის“, ან „გადლიერების“ მიზნით: TIMP-1-ის მეშვეობით უზრუნველყოფენ უჯრედგარე მატრიქსის დაცვასა და რემოდელირებას, ხოლო VEGF-ის საშუალებით ხელს უწყობენ სისხლის მიწოდების გაუმჯობესებას. ამასთანავე, ისინი ინარჩუნებენ იმუნური სისტემის კონტროლირებად აქტივაციას IL-1 α -სა და MIP-3 α -ს სეკრეციის გზით, რაც განაპირობებს შერჩევით იმუნურ რეკრუტირებას. ამრიგად, C4-ის ზემოქმედება ასტროციტებზე შეიძლება წარმოადგენდეს ნაწილობრივ რეაქტიულ მდგომარეობას, რომელიც ერთდროულად აერთიანებს როგორც პროტექტორულ, ისე ზომიერ ანთებით მახასიათებლებს.

გს-ის მიმდინარეობისას, დაზიანების სტადები შეიძლება განსხვავებულად შეიცავდეს მფც-ის იზომერებს. აქტიური, ადრეული დაზიანების დროს უმეტესწილად გამოიყოფა არამოდიფიცირებული, ან მინიმალურად მოდიფიცირებული მფც, მაშინ როცა ქრონიკულ, აქტიურ დაზიანებებში აკუმულირდება ციტრულინირებული მფც, რაც გამოწვეულია PAD-ფერმენტის ხანგრძლივი აქტივობით (Harauz & Musse, 2007). ჩვენი მონაცემები მიუთითებს, რომ ადრეული დემიელინაცია, არამოდიფიცირებული მფც-ის ზემოქმედების პირობებში, ასტროციტებიდან იწვევს ისეთი ფაქტორების სეკრეციას, როგორიცაა IL-10-ისა და VEGF-ის ზომიერი ექსპრესია. რაც, სავარაუდოდ, ნაწილობრივ ზღუდავს საწყის ანთებით პასუხებს. ამის საპირისპიროდ, ქრონიკული აქტიური დაზიანებების დროს, სადაც მფც ძლიერ ციტრულინირებულია, ასტროციტები გადადიან ანთებით მდგომარეობაში, რაც IL-1-ს, TNF- α -სა და GM-CSF-ის მეშვეობით აძლიერებს ანთებით პროცესებს. ეს თვითგამაძლიერებელი ანთებითი პროცესი შეიძლება იწვევდეს დაზიანების სრულყოფილი აღდგენისა და რემიელინაციის შეფერხებას.

აღსანიშნავია, რომ ასტროციტებისა და მიკროგლიის მიერ გამოყოფილმა TNF- α -მ შეიძლება გამოიწვიოს ოლიგოდენდროციტების აპოპტოზი TNF-R1-ის გააქტიურებით და ასევე დაარღვიოს ჰემატოენცეფალური ბარიერი. ციტრულინირებული მფც-ის არსებობა

კორელაციაშია მიელების ყველაზე მძიმე დესტრუქციისა და ლიმფოციტების ინფილტრაციის არეალებთან, როგორც გს-ის, ასევე ეაე-ის შემთხვევაში (Joseph et al., 2003).

ჩვენი შედეგები გვადლევს საშუალებას სავარაუდო მექანიზმის აღწერისთვის: ციტრულინირებული მფც ასტროციტებს აიძულებს, გამოყონ ზუსტად ის ფაქტორები (TNF, IL-1, GM-CSF), რომლებიც აძლიერებენ იმუნური სისტემის მიერ მიელების დაზიანებას. გარდა ამისა, C8-ის მიერ CNTF-ის და NGF-ის შემცირება ოლიგოდენდროციტებს ართმევს შესაძლებლობას გადარჩენისათვის გაააქტიუროს სასიგნალო გზები, რაც აძლიერებს დემიელინიზაციის პროცესს და ანელებს რემიელინიზაციას. საპირისპიროდ, C1-ით (და ასევე C8-ით) დაფიქსირებული ასტროციტული IL-10-ის მატება შესაძლოა წარმოადგენდეს იმ *in vivo* ფენომენს, რომელიც გვხვდება დაზიანების გარკვეულ ადგილებში. C1-ის ზემოქმედების შედეგად მიღებული ზრდა აჩვენებს, რომ არამოდიფიცირებული მიელების ნარჩენები შეიძლება აძლიერებდეს ანთების საწინააღმდეგო ასტროციტული უკუკავშირის მექანიზმს. ფოსფორილირებული მფც (C4), მიუხედავად იმისა, რომ წარმოქმნის გარკვეულ ანთებით ფაქტორებს, არ იწვევს IL-10-ის ექსპრესიას. ცნობილია, რომ IL-10 ავლენს დამცველობით ეფექტებს ეაე-ში. ასტროციტებში გამოწვეული IL-10-ის ექსპრესია აუმჯობესებს დაავადების მიმდინარეობას, ამცირებს მიკროგლიის აქტივაციას და ქმნის ხელსაყრელ გარემოს ქსოვილის აღსადგენად (Cua et al., 2001).

საინტერესოა, რომ როგორც ყველაზე ნაკლებად მოდიფიცირებული, ისე ყველაზე მეტად მოდიფიცირებული მფც-ის იზომერები იწვევენ IL-10-ის ექსპრესიას ასტროციტებში, რაც ცხადყოფს, რომ უჯრედის საწყისი რეაქციის მიუხედავად, საბოლოოდ IL-10 წარმოიქმნება, როგორც მარეგულირებელი პასუხი. მწვავე დაზიანებების დროს (C1-ის პირობებში) IL-10 შესაძლოა დაეხმაროს ანთების სწრაფ ჩახშობას/ჩაქრობას, მაშინ როცა ქრონიკული დაზიანების დროს (C8-ის პირობებში) IL-10 ვერ ახერხებს ანთებითი ციტოკინების ერთდროულ მოზღვავენასთან გამკლავებას. არსებითად, ეს არის კომპენსატორული მექანიზმი, რომელიც არ მუშაობს, ან რომელიც ანთებით კასკადთან შედარებით დაგვიანებით ჩნდება, რაც მას ნაკლებად ეფექტურს ხდის.

შედეგების მნიშვნელობა რემიელინიზაციისთვის. გს-ში რემიელინიზაცია შესაძლოა შეფერხდეს ანთებითი ციტოკინების გავლენით და გამოწვეული იყოს ზრდის ფაქტორებით. ასტროციტებიდან წარმოქმნილი TNF- α და IL-1 β აინჰიბირებენ ოლიგოდენდროციტების წინამორბედი უჯრედების მიელინიზირებად ოლიგოდენდროციტებად დიფერენციაციის პროცესს. მაგალითად, IL-1 β -ს შეუძლია გამოიწვიოს ასტროგლიოზი და ტოქსიკური გარემოს ფორმირება, მაშინ როდესაც IL-1 β -ს *in vivo* ნეიტრალიზაცია გარკვეულ მოდელებში ხელს უწყობს რემიელინიზაციის გაუმჯობესებას. GM-CSF არაპირდაპირ აფერხებს რემიელინიზაციას მიკროგლიის ანთებით, გააქტივებულ მდგომარეობაში შენარჩუნების გზით, რაც ეწინააღმდეგება მის რეგენერაციულ ფენოტიპზე გადასვლას. მეორეს მხრივ, CNTF და IL-10 ხელს უწყობენ ოლიგოდენდროციტების წინამორბედი უჯრედების გადარჩენასა და მომწიფებას. ჩვენი შედეგების თანახმად, ციტრულინირებული მფც-ის არსებობის პირობებში, ასტროციტები სავარაუდოდ ქმნიან რემიელინიზაციისთვის არახელსაყრელ გარემოს: მაღალი IL-1 β , TNF და GM-CSF, დაბალ CNTF-თან და NGF-თან ერთად. მართლაც, კვლევაში, რომელიც ტოქსინ-ინდუცირებულ დემიელინიზაციის მოდელზე ჩატარდა, აჩვენა, რომ ციტრულინირებული მიელინის ინექციამ შეაფერხა ნორმალური რემიელინიზაციის პროცესი, რაც ნაწილობრივ TNF- α -ს მიერ მიკროგლიიდან გამოწვეულ ეფექტს მიეწერება (Standiford et al., 2021). ლოგიკურია, რომ ასტროციტების მიერ წარმოქმნილი ციტოკინები (როგორც ჩვენ C8-ის პირობებში დავაფიქსირეთ) სინერგისტულად მოქმედებენ მიკროგლიურ ფაქტორებთან ერთად და ქმნიან რემიელინიზაციისთვის არახელსაყრელ გარემოს. ამის საპირისპიროდ, ასტროციტები, რომლებიც ძირითადად არამოდიფიცირებულ მფც-ს ზემოქმედებას განიცდიან (მაგ., უფრო მსუბუქი დაზიანების შემთხვევაში), გამოყოფენ მეტ CNTF-ს, IL-10-ს და ნაკლებ TNF-ს, რითაც ქმნიან გარემოს, რომელიც ხელს უწყობს ოლიგოდენდროციტების რეგენერაციას და მიელინის აღდგენას. ეს ასახავს მოდელს, რომლის მიხედვითაც მიელინის ნარჩენების ბიოქიმიური მდგომარეობა განსაზღვრავს დაზიანების ანთებით ბუნებას. ციტრულინირებული მფც ხელს უწყობს ქრონიკული ანთებითი დაზიანების ფორმირებას ასტროციტების ანთებით ფენოტიპზე გადაყვანის გზით. ხოლო

არამოდიფიცირებული მფც-ის ზემოქმედების პირობებში ვითარდება დაზიანება, რომელიც ხასიათდება ზომიერი ასტროციტული რეაგირებით. ეს მონაცემები ხაზს უსვამს შესაძლო თერაპიული სამიზნეებს. თუ ციტრულინირებული მფც ხელს უწყობს ასტროციტული წარმოშობის ანთებას, ცილის ციტრულინირების შემცირებამ (მაგ., PAD ფერმენტის ინჰიბირების გზით) შესაძლოა შეამსუბუქოს ქრონიკული ანთებითი პროცესები პროგრესულ გს-ში (Standiford et al., 2021).

ასტროციტებისა და მიკროგლიის მიერ მიელინის ნარჩენების მოშორების გაძლიერებამ, მაგალითად, LRP1-ით გაშუალებული ფაგოციტოზის, ან მაკროფაგების ადრეული რეკრუტირების გზით, შესაძლოა თავიდან აიცილოს ნარჩენების აკუმულაცია და მათი საზიანო პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები. აღსანიშნავია, რომ ეს გულისხმობს ფოსფორილირებული მფც-ის (C4) მიერ ინდუცირებულ TIMP-1-სა და VEGF-ს, ფაქტორებს, რომლებიც შესაძლოა ხელს უწყობდნენ დაზიანების მიკროგარემოს სტაბილიზაციას. ასტროციტული წარმოშობის TIMP-1 განსაკუთრებით რელევანტურია, რადგან იგი აძლიერებს რემიელინიზაციას, MMP-ით გაშუალებული ბარიერების ინჰიბირებით, რომლებიც ზღუდავენ ოლიგოდენდროციტების წინამორბედი უჯრედების მიგრაციას. ამგვარად, ასტროციტების აქტივაცია ერთგვაროვნად საზიანო არ არის; ძირითადი გამოწვევაა დამცავი სიგნალების (TIMP-1, IL-10, CNTF) გაძლიერება და ანთებითი მოლეკულების გამომუშავების (TNF, IL-1, GM-CSF) შეზღუდვა. ჩვენი მონაცემების თანახმად, ასტროციტული პასუხები შეიძლება „დარეგულირდეს“ მიელინის ნარჩენების ბიოქიმიური მდგომარეობის მიხედვით. შესაბამისად, მიდგომები, რომლებიც გავლენას ახდენენ ნარჩენების ამოცნობაზე, მაგალითად, TLR-სასიგნალო გზების, ან ოპსონიზაციის მოდულაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ასტროციტების გადახრა რეპარაციული ფენოტიპისკენ, თუნდაც, მოდიფიცირებული მიელინის არსებობის პირობებში.

ეაე მოდელებზე ჩატარებული კვლევები აჩვენებს, რომ ასტროციტების დაღუპვამ შეიძლება გაამწვავოს დაავადების მიმდინარეობა, ვინაიდან იკარგება მათი ძირითადი რეგულატორული ფუნქციები (Aharoni et al., 2021), რაც ხაზს უსვამს ასტროციტების ორმაგ, პროტექტორულ და პათოგენურ როლს. ჩვენი შედეგები ამ მოცემულობის

სარწმუნოებას ზრდის, ვინაიდან აჩვენებს, რომ ასტროციტული ფენოტიპი დამოკიდებულია იმ მფც-ის ფორმაზე, რომელთანაც ისინი კონტაქტში შედიან; არამოდიფიცირებული მფც იწვევს პროტექტორულ პასუხებს, მაშინ როდესაც ციტრულინირებული მფც ასტიმულირებს დამაზიანებელ რეაქციებს. მნიშვნელოვანია, რომ მომავალმა კვლევებმა დააზუსტოს, რომელი რეცეპტორები და სასიგნალო გზები განსაზღვრავს ასტროციტების განსხვავებულ პასუხებს მფც-ის სხვადასხვა იზოფორმების მოქმედების შედეგად. სავარაუდოა, რომ ციტრულინირებული მფც უფრო მეტად ააქტიურებს თანდაყოლილი იმუნიტეტის რეცეპტორებს, როგორიცაა TLR2 და TLR4, ხოლო ფოსფორილირებული მფც შესაძლოა უპირატესად მოქმედებდეს MAPK სასიგნალო კასკადების საშუალებით. მფც შეიძლება განიხილებოდეს როგორც დაზიანებასთან ასოცირებული მოლეკულური პატერნი (DAMP), რომელსაც შეუძლია უჯრედებში ბიოლოგიური ეფექტების ინიცირება, ინტეგრინებისა და TLR-ების ჩართულობით. ამ მექანიზმების დეტალური შესწავლა მნიშვნელოვანია, რადგან შესაძლებელი გახდეს ასტროციტების საზიანო ფუნქციების დათრგუნვა და ამის პარალელურად, სასარგებლო, დამცავი თვისებების შენარჩუნება.

LXR-სა და ციტოკინების ექსპრესიების ერთობლივად შეფასება მნიშვნელოვანია, რადგან LXR მონაწილეობს როგორც ლიპიდურ მეტაბოლიზმში, ისე იმუნური პასუხის რეგულაციაში. ასტროციტები ცენტრალურ როლს ასრულებენ ცნს-ში ქოლესტერინის ტრანსპორტში, რაც აუცილებელია მიელინის წარმოქმნისთვის (Song et al., 2022). LXR-ის აქტივაცია ხელს უწყობს ქოლესტერინის გარდაქმნას, აპოლიპოპროტეინების სინთეზას და მიელინთან დაკავშირებული გენების ექსპრესიას, ამის პარალელურად კი ამცირებს ანთებითი ციტოკინების წარმოქმნას, NF- κ B-ზე დამოკიდებული გზის დათრგუნვით (Matejuk et al., 2025; Wu et al., 2016). LXR/RXR აგონისტები ამცირებენ გლიური უჯრედების ანთებით აქტივობას და ხელს უწყობენ რემიელინაციას (Joseph et al., 2003; Zhang-Gandhi & Drew, 2007). შესაბამისად, LXR-ის შეფასება გვაძლევს საშუალებას დავაკავშიროთ მფც-ის სხვადასხვა ფორმებით გამოწვეული ციტოკინური ცვლილებები იმ ლიპიდურ პროცესებთან, რომლებიც აუცილებელია მიელინის შენარჩუნებისა და აღდგენისთვის.

ჩვენი შედეგების მიხედვით, არამოდიფიცირებული, მაღალი კათიონურობის მქონე C1 იზომერი იწვევს ყველაზე ინტენსიურ ასტროციტულ პასუხს: იგი დაახლოებით 2.5-ჯერ ზრდის LXR-ის ექსპრესიას და პარალელურად ამცირებს ანთებითი ციტოკინების: IL-1 β -ს, IL-6-სა და IFN- γ -ს დონეს, მაშინ როდესაც ზრდის ანთების საწინააღმდეგო IL-10-ის ექსპრესიას. ეს მონაცემები შეესაბამება არსებულ ლიტერატურას და ასახავს, რომ LXR-ის აქტივაცია ასტროციტებში ასოცირებულია ანთებითი პასუხის დათრგუნვასთან და ქმნის ხელსაყრელ გარემოს რემიელინაციისთვის, მათ შორის ოლიგოდენდროციტების ფუნქციური ხელშეწყობის გაძლიერებით (Matejuk et al., 2025; Richartz et al., 2025). შეჯამების სახით, მიღებული მონაცემები ასახავს, რომ C1 ხელს უწყობს დამცველობითი, რემიელინაციური ასტროციტული ფენოტიპის ჩამოყალიბებას, სადაც LXR-ის სასიგნალო გზა მოქმედებს, როგორც ცენტრალური რეგულატორული მექანიზმი, რომელიც აერთიანებს ანთებითი პროცესების დათრგუნვასა და მიელინის აღდგენის ხელშეწყობ პროცესებს (Joseph et al., 2003).

ფოსფორილირებულმა C4-მა გამოიწვია LXR-ის ზომიერი ზრდა და ციტოკინების შუალედური პროფილი, რაც შეესაბამება მფც-ის რეგულატორული ფუნქციის ნაწილობრივ შენარჩუნებას (Berghoff et al., 2022). ამის საპირისპიროდ, ციტრულინირებულმა C8-მ ვერ მოახდინა LXR-ის აქტივაცია და გამოავლინა მკვეთრად ანთებითი პროფილი (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α). ამის პარალელურად კი, შეამცირა ნეიროტროფული ფაქტორების (CNTF, NGF) დონე. აღნიშნული ასახავს ისეთ მდგომარეობებს, სადაც დარღვეული LXR-ის სასიგნალო გზა ზღუდავს მიელინის ლიპიდური კომპონენტების აღდგენას და რემიელინაციას (Berghoff et al., 2022; Pineda-Torra et al., 2021). სუსტი LXR აქტივობისა და დომინანტური ანთებითი სასიგნალო გზის კომბინაცია ხაზს უსვამს მფც-ის ფართომასშტაბიან ციტრულინირების პათოგენურ ეფექტს (Bilotta et al., 2020). იმის გათვალისწინებით, რომ LXR/RXR გზები არეგულირებენ ქოლესტერინის ჰომეოსტაზსა და ანთებით კასკადებს გაფანტულ სკლეროზში (Babaalizadeh et al., 2025), C8-ით დამუშავებულ ასტროციტებში LXR-ის ექსპრესიის შემცირება დამატებით მიგვანიშნებს დაავადებასთან ასოცირებულ, მის ადაპტაციურ დარღვევებზე.

საერთო ჯამში, ეს დასკვნები აჩვენებს, რომ მფც-ის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები დიფერენცირებულად აყალიბებს ასტროციტების ფუნქციას LXR-ციტოკინის ღერძის მოდულირებით. C1 ინარჩუნებს „ჰომეოსტაზურ, რემიელინზაციისათვის შესაფერ გარემოს LXR-ის ძლიერი ინდუქციის და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების ექსპრესიის გზით; ხოლო C8 ქმნის ანთებით, ლიპიდების რეგულაციის მოშლით გამოწვეულ მდგომარეობებს, რომლებიც დაკავშირებულია ალდგენითი პროცესების დარღვევასთან. ეს სცენარი ემთხვევა ბოლოდროინდელ მიმოხილვებს, რომლებშიც აღწერილია LXR-ის სასაიგნალო გზა, როგორც თერაპიული სამიზნე დემიელინზაციით მიმდინარე და ნეიროდეგენერაციულ დარღვევებში (Babaalizadeh et al., 2025; Zhang-Gandhi & Drew, 2007).

ჩვენმა პჯრ ანალიზმა გამოავლინა, რომ მფც-ის იზომერები ასევე არეგულირებენ ასტროციტებში გლობალური დნმ-ის მეთილირებას, რაც დამატებით ინფორმაციას გვაძლევს მისი მოქმედების მექანიზმის შესახებ. დნმ-ის მეთილირების ანალიზმა აჩვენა, რომ C1 მნიშვნელოვნად ამცირებს მეთილირების დონეს (3–4-ჯერადი დაქვეითება), მაშინ როდესაც C4 ზრდის მეთილირებას, ხოლო C8 მნიშვნელოვან ცვლილებებს არ იწვევს, თუმცა აღინიშნება მატების ტენდენცია. აღნიშნული განსხვავებული ეპიგენეტიკური პასუხები მიაჩნებოდა, რომ მფც-ის იზომერები ასტროციტულ გენტა რეგულაციაზე ზემოქმედებენ არა მხოლოდ ციტოკინური და ბირთვული რეცეპტორული სასიგნალო გზებით, არამედ ეპიგენეტიკური მექანიზმების მოდულაციის საშუალებითაც. გარდა ამისა, ბოლოდროინდელი აღმოჩენები აჩვენებს, რომ სტრესის, ან დაზიანების პირობებში ასტროციტების ღეროვანი უჯრედების მსგავს ფენოტიპზე გადართვა, განპირობებულია დნმ-ის მეთილირების დინამიკური ცვლილებებით. კერძოდ, C1-ის დაქვეითებული მეთილაციური ეფექტი შესაძლოა ხელს უწყობდეს ანთების საწინააღმდეგო და რემიელინზაციისკენ მიმართული ფუნქციების ხელშემწყობი გენების ექსპრესიას (Kremer et al., 2024); მაშინ როდესაც C4-ის ჰიპერმეთილირების ეფექტი შეიძლება დაკავშირებული იყოს სტრესთან ასოცირებულ, ან ნაკლებადაპტაციურ ტრანსკრიფციულ პროფილებთან (Kaluski et al., 2017). C8-ის შემთხვევაში მეთილირების მკვეთრი ცვლილების არარსებობა, დამატებით აძლიერებს მოსაზრებას, რომ მისი პათოგენური

ზემოქმედება ასტროციტებზე უფრო მეტად არის დაკავშირებული ანთებითი სასიგნალო გზების გააქტიურებასა და ნეიროტროფული მხარდაჭერის/სტიმულაციის დაქვეითებასთან, ვიდრე პირდაპირ ეპიგენეტიკურ რეგულაციასთან.

დასკვნა

1. დადგინდა, რომ მიელინის ფუმე ცილის (მფც) პოსტტრანსლაციურად მოდიფიცირებული იზომერები ასტროციტებში იწვევენ მკვეთრად განსხვავებულ, იზომერ-სპეციფიკურ მეტაბოლურ, სასიგნალო და ციტოკინურ პასუხებს, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ მფც-ის ბიოქიმიური მოდიფიკაციები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ნეიროანთებითი პროცესების მიმართულებისა და ინტენსივობის განსაზღვრაში.
2. არამოდიფიცირებულმა C1 იზომერმა გააძლიერა გლუტამატის შთანთქმა და გაზარდა EAAT2-ის, PPAR- γ -სა და LXR-ის ექსპრესია, პარალელურად კი შეამცირა ანთებითი ციტოკინების - IL-1 β -ს, IL-6-ისა და GM-CSF-ის - დონე და გაზარდა ანთების საწინააღმდეგო IL-10-ის ექსპრესია, რაც მიუთითებს მის შესაძლო ნეიროპროტექტორულ და იმუნორეგულაციურ ეფექტებზე.
3. ფოსფორილირებული C4 იზომერი ავლენდა შუალედურ ფუნქციურ პროფილს და ასტროციტებში ზრდიდა ფრაქტალკინის, MIP-3 α -ს, VEGF-A-სა და TIMP-1-ის ექსპრესიას, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს უჯრედშორისი კომუნიკაციის, ანგიოგენეზის, ქსოვილური რემოდელირებისა და რეპარაციული პროცესების რეგულაციასთან.
4. ყველაზე მეტად მოდიფიცირებული, ციტრულინირებული C8 იზომერი ავლენდა ყველაზე ძლიერ ანთებით მოქმედებას: ზრდიდა HMGB1-ის ექსპრესიას, ამცირებდა I κ B-ს დონეს, აძლიერებდა აზოტის ოქსიდისა (NO) და IL-17A-ის სეკრეციას, აგრეთვე მნიშვნელოვნად ზრდიდა IL-1 α/β -ს, TNF- α -სა და GM-CSF-ის ექსპრესიას, რაც მიუთითებს NF- κ B-ს სასიგნალო გზის გააქტივებასა და ასტროციტების ანთებითი პოტენციალის გაძლიერებაზე.
5. დადგინდა, რომ მფც-ის იზომერები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ასტროციტების ციტოკინურ და ქემოკინურ პროფილზე, მათ შორის ანთებით, ანთების საწინააღმდეგო, ქემოატრაქტანტულ, ნეიროტროფულ და ანგიოგენურ

ფაქტორებზე, რაც ადასტურებს ასტროციტების ცენტრალურ როლს დემიელინიზაციის პროცესების როგორც ანთებით, ისე რეპარაციულ ეტაპებზე.

6. მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ მფც-ის ციტრულინირება წარმოადგენს გაფანტული სკლეროზის პათოგენეზთან დაკავშირებულ მნიშვნელოვან მოლეკულურ მექანიზმს. ციტრულინირებული C8 იზომერი შესაძლოა განხილულ იქნეს, როგორც ქრონიკული ნეიროანთებისა და დემიელინიზაციის პროცესების პოტენციური ბიომარკერი და პერსპექტიული თერაპიული სამიზნე.

საერთო ჯამში, აღნიშნული შედეგები ადასტურებს, რომ მფც-ის მოდიფიკაციები გავლენას ახდენენ ასტროციტების ფუნქციებზე არა მხოლოდ ციტოკინების სეკრეციის საშუალებით, არამედ ლიპიდ-მგრძნობიარე და ეპიგენეტიკური მექანიზმების მეშვეობით. მფც-ის ბიოქიმიური ცვლილებები მოქმედებენ როგორც მოლეკულური გადამრთველები, რომლებიც განსაზღვრავენ ასტროციტების აქტივობის ბუნებას: ხელს შეუწყობენ რეგენერაციას, თუ გამოიწვევენ ქრონიკულ ანთებას. აღნიშნულის გათვალისწინება მნიშვნელოვნად შეუწყობს ხელს ახალი თერაპიული სამიზნეების განვითარებას დემიელინიზაციით მიმდინარე დაავადებების თერაპიისათვის.

გამოყენებული ლიტერატურა

- Aggarwal, S., Snaidero, N., Pähler, G., Frey, S., Sánchez, P., Zweckstetter, M., Janshoff, A., Schneider, A., Weil, M.-T., Schaap, I. A. T., Görlich, D., & Simons, M. (2013). Myelin Membrane Assembly Is Driven by a Phase Transition of Myelin Basic Proteins Into a Cohesive Protein Meshwork. *PLoS Biology*, 11(6), e1001577. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001577>
- Agnello, D., Wang, H., Yang, H., Tracey, K. J., & Ghezzi, P. (2002). HMGB-1, A DNA-BINDING PROTEIN WITH CYTOKINE ACTIVITY, INDUCES BRAIN TNF AND IL-6 PRODUCTION, AND MEDIATES ANOREXIA AND TASTE AVERSION. *Cytokine*, 18(4), 231–236. <https://doi.org/10.1006/cyto.2002.0890>
- Aharoni, R., Eilam, R., & Arnon, R. (2021). Astrocytes in Multiple Sclerosis-Essential Constituents with Diverse Multifaceted Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5904. <https://doi.org/10.3390/ijms22115904>
- Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., Klunker, S., Meyer, N., O'Mahony, L., Palomares, O., Rhyner, C., Ouaked, N., Schaffartzik, A., Van De Veen, W., Zeller, S., Zimmermann, M., & Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 701–721.e1–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.050>
- Aktan, F. (2004). iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sciences*, 75(6), 639–653. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.10.042>
- Albrecht, J., Zielińska, M., & Norenberg, M. D. (2010). Glutamine as a mediator of ammonia neurotoxicity: A critical appraisal. *Biochemical Pharmacology*, 80(9), 1303–1308. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.07.024>
- Alghamdi, M., Alasmari, D., Assiri, A., Mattar, E., Aljaddawi, A. A., Alattas, S. G., & Redwan, E. M. (2019). An Overview of the Intrinsic Role of Citrullination in Autoimmune Disorders. *Journal of Immunology Research*, 2019, 1–39. <https://doi.org/10.1155/2019/7592851>
- Allen, N. J., & Barres, B. A. (2009). Glia—More than just brain glue. *Nature*, 457(7230), 675–677. <https://doi.org/10.1038/457675a>
- Almeida, R. G., & Lyons, D. A. (2017). On Myelinated Axon Plasticity and Neuronal Circuit Formation and Function. *The Journal of Neuroscience*, 37(42), 10023–10034. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3185-16.2017>
- Aloe, L., Rocco, M. L., Bianchi, P., & Manni, L. (2012). Nerve growth factor: From the early discoveries to the potential clinical use. *Journal of Translational Medicine*, 10, 239. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-239>

- Amano, H., Oishi, K., Sonoda, F., Senba, M., Wada, A., Nakagawa, H., & Nagatake, T. (2000). ROLE OF CYTOKINE-INDUCED NEUTROPHIL CHEMOATTRACTANT-2 (CINC-2) α IN A RAT MODEL OF CHRONIC BRONCHOPULMONARY INFECTIONS WITH. *Cytokine*, *12*(11), 1662–1668. <https://doi.org/10.1006/cyto.2000.0771>
- Ambrosini, E., Columba-Cabezas, S., Serafini, B., Muscella, A., & Aloisi, F. (2003). Astrocytes are the major intracerebral source of macrophage inflammatory protein-3 α /CCL20 in relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis and in vitro. *Glia*, *41*(3), 290–300. <https://doi.org/10.1002/glia.10193>
- Anderson, C. M., & Swanson, R. A. (2000). Astrocyte glutamate transport: Review of properties, regulation, and physiological functions. *Glia*, *32*(1), 1–14.
- Arnett, H. A., Hellendall, R. P., Matsushima, G. K., Suzuki, K., Laubach, V. E., Sherman, P., & Ting, J. P.-Y. (2002). The protective role of nitric oxide in a neurotoxicant-induced demyelinating model. *Journal of Immunology*, *168*(1), 427–433. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.1.427>
- Arriza, J., Fairman, W., Wadiche, J., Murdoch, G., Kavanaugh, M., & Amara, S. (1994). Functional comparisons of three glutamate transporter subtypes cloned from human motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, *14*(9), 5559–5569. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-09-05559.1994>
- Arriza, J. L., Eliasof, S., Kavanaugh, M. P., & Amara, S. G. (1997). Excitatory amino acid transporter 5, a retinal glutamate transporter coupled to a chloride conductance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *94*(8), 4155–4160. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.8.4155>
- Aten, S., Kiyoshi, C. M., Arzola, E. P., Patterson, J. A., Taylor, A. T., Du, Y., Guiher, A. M., Philip, M., Camacho, E. G., Mediratta, D., Collins, K., Boni, K., Garcia, S. A., Kumar, R., Drake, A. N., Hegazi, A., Trank, L., Benson, E., Kidd, G., ... Zhou, M. (2022). Ultrastructural view of astrocyte arborization, astrocyte-astrocyte and astrocyte-synapse contacts, intracellular vesicle-like structures, and mitochondrial network. *Progress in Neurobiology*, *213*, 102264. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102264>
- Babaalizadeh, B., Kalaki-Jouybari, F., Abarghooi-Kahaki, F., Afkhami, H., & Razavi, Z.-S. (2025). Role of Nuclear Receptors on the Progression of Multiple Sclerosis: A Review. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *45*(1), 58. <https://doi.org/10.1007/s10571-025-01563-z>
- Bak, L. K., Schousboe, A., & Waagepetersen, H. S. (2006). The glutamate/GABA-glutamine cycle: Aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *Journal of Neurochemistry*, *98*(3), 641–653. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03913.x>
- Ban, K., Sprunt, J. M., Martin, S., Yang, P., & Kozar, R. A. (2011). Glutamine activates peroxisome proliferator-activated receptor- γ in intestinal epithelial cells via 15-S-HETE and 13-OXO-ODE: A novel mechanism. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, *301*(3), G547–554. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00174.2011>

- Barres, B. A. (2008). The mystery and magic of glia: A perspective on their roles in health and disease. *Neuron*, *60*(3), 430–440. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.013>
- Beato, M., & Sharma, P. (2020). Peptidyl Arginine Deiminase 2 (PADI2)-Mediated Arginine Citrullination Modulates Transcription in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(4), 1351. <https://doi.org/10.3390/ijms21041351>
- Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A., & Diemer, N. H. (1984). Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *Journal of Neurochemistry*, *43*(5), 1369–1374. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1984.tb05396.x>
- Berghoff, S. A., Spieth, L., & Saher, G. (2022). Local cholesterol metabolism orchestrates remyelination. *Trends in Neurosciences*, *45*(4), 272–283. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.01.001>
- Berghoff, S. A., Spieth, L., Sun, T., Hosang, L., Depp, C., Sasmita, A. O., Vasileva, M. H., Scholz, P., Zhao, Y., Krueger-Burg, D., Wichert, S., Brown, E. R., Michail, K., Nave, K.-A., Bonn, S., Odoardi, F., Rossner, M., Ischebeck, T., Edgar, J. M., & Saher, G. (2021). Neuronal cholesterol synthesis is essential for repair of chronically demyelinated lesions in mice. *Cell Reports*, *37*(4), 109889. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109889>
- Bergles, D. E., Diamond, J. S., & Jahr, C. E. (1999). Clearance of glutamate inside the synapse and beyond. *Current Opinion in Neurobiology*, *9*(3), 293–298. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)80043-9](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)80043-9)
- Bergles, D. E., & Jahr, C. E. (1998). Glial Contribution to Glutamate Uptake at Schaffer Collateral–Commissural Synapses in the Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, *18*(19), 7709–7716. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-19-07709.1998>
- Bezzi, P., Carmignoto, G., Pasti, L., Vesce, S., Rossi, D., Rizzini, B. L., Pozzan, T., & Volterra, A. (1998). Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature*, *391*(6664), 281–285. <https://doi.org/10.1038/34651>
- Bezzi, P., Gundersen, V., Galbete, J. L., Seifert, G., Steinhäuser, C., Pilati, E., & Volterra, A. (2004). Astrocytes contain a vesicular compartment that is competent for regulated exocytosis of glutamate. *Nature Neuroscience*, *7*(6), 613–620. <https://doi.org/10.1038/nn1246>
- Bilotta, M. T., Petillo, S., Santoni, A., & Cippitelli, M. (2020). Liver X Receptors: Regulators of Cholesterol Metabolism, Inflammation, Autoimmunity, and Cancer. *Frontiers in Immunology*, *11*, 584303. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584303>
- Boggs, J. M. (2006). Myelin basic protein: A multifunctional protein. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, *63*(17), 1945–1961. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6094-7>

- Boggs, J. M., Rangaraj, G., Gao, W., & Heng, Y.-M. (2006). Effect of Phosphorylation of Myelin Basic Protein By MAPK on its Interactions with Actin and Actin Binding to a Lipid Membrane in Vitro. *Biochemistry*, 45(2), 391–401. <https://doi.org/10.1021/bi0519194>
- Boggs, J. M., Rangaraj, G., Koshy, K. M., & Mueller, J. P. (2000). Adhesion of acidic lipid vesicles by 21.5 kDa (recombinant) and 18.5 kDa isoforms of myelin basic protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1463(1), 81–87. [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(99\)00181-9](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(99)00181-9)
- Bordet, R., Ouk, T., Petrault, O., Gelé, P., Gautier, S., Laprais, M., Deplanque, D., Duriez, P., Staels, B., Fruchart, J. C., & Bastide, M. (2006). PPAR: A new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. *Biochemical Society Transactions*, 34(6), 1341–1346. <https://doi.org/10.1042/BST0341341>
- Boulias, C., & Moscarello, M. A. (1994). ADP-ribosylation of human myelin basic protein. *Journal of Neurochemistry*, 63(1), 351–359. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63010351.x>
- Boullerne, A. I. (2016). The history of myelin. *Experimental Neurology*, 283, 431–445. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.06.005>
- Brambilla, R. (2019). The contribution of astrocytes to the neuroinflammatory response in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Acta Neuropathologica*, 137(5), 757–783. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01980-7>
- Brambilla, R., Persaud, T., Hu, X., Karmally, S., Shestopalov, V. I., Dvorianchikova, G., Ivanov, D., Nathanson, L., Barnum, S. R., & Bethea, J. R. (2009). Transgenic inhibition of astroglial NF-kappa B improves functional outcome in experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing chronic central nervous system inflammation. *Journal of Immunology*, 182(5), 2628–2640. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802954>
- Brodie, C., Goldreich, N., Haiman, T., & Kazimirsky, G. (1998). Functional IL-4 receptors on mouse astrocytes: IL-4 inhibits astrocyte activation and induces NGF secretion. *Journal of Neuroimmunology*, 81(1–2), 20–30. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(97\)00154-9](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(97)00154-9)
- Bröer, A., Albers, A., Setiawan, I., Edwards, R. H., Chaudhry, F. A., Lang, F., Wagner, C. A., & Bröer, S. (2002). Regulation of the glutamine transporter SN1 by extracellular pH and intracellular sodium ions. *The Journal of Physiology*, 539(Pt 1), 3–14. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.013303>
- Bröer, S., & Brookes, N. (2001). Transfer of glutamine between astrocytes and neurons. *Journal of Neurochemistry*, 77(3), 705–719. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00322.x>
- Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, D. A., & Stella, A. M. G. (2007). Nitric oxide in the central nervous system: Neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(10), 766–775. <https://doi.org/10.1038/nrn2214>

- Calderon, T. M., Eugenin, E. A., Lopez, L., Kumar, S. S., Hesselgesser, J., Raine, C. S., & Berman, J. W. (2006). A role for CXCL12 (SDF-1 α) in the pathogenesis of multiple sclerosis: Regulation of CXCL12 expression in astrocytes by soluble myelin basic protein. *Journal of Neuroimmunology*, 177(1–2), 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.05.003>
- Carnegie, P. R., & Lumsden, C. E. (1966). Encephalitogenic Peptides from Spinal Cord. *Nature*, 209(5030), 1354–1355. <https://doi.org/10.1038/2091354a0>
- Chai, H., Diaz-Castro, B., Shigetomi, E., Monte, E., Oceau, J. C., Yu, X., Cohn, W., Rajendran, P. S., Vondriska, T. M., Whitelegge, J. P., Coppola, G., & Khakh, B. S. (2017). Neural Circuit-Specialized Astrocytes: Transcriptomic, Proteomic, Morphological, and Functional Evidence. *Neuron*, 95(3), 531–549.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.029>
- Chandrasekar, B., Melby, P. C., Sarau, H. M., Raveendran, M., Perla, R. P., Marelli-Berg, F. M., Dulin, N. O., & Singh, I. S. (2003). Chemokine-Cytokine Cross-talk. *Journal of Biological Chemistry*, 278(7), 4675–4686. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207006200>
- Chatton, J., Magistretti, P. J., & Barros, L. F. (2016). Sodium signaling and astrocyte energy metabolism. *Glia*, 64(10), 1667–1676. <https://doi.org/10.1002/glia.22971>
- Cheifetz, S., & Moscarello, M. A. (1985). Effect of bovine basic protein charge microheterogeneity on protein-induced aggregation of unilamellar vesicles containing a mixture of acidic and neutral phospholipids. *Biochemistry*, 24(8), 1909–1914. <https://doi.org/10.1021/bi00329a016>
- Cheng, H.-C., Shih, H.-M., & Chern, Y. (2002). Essential Role of cAMP-response Element-binding Protein Activation by A2A Adenosine Receptors in Rescuing the Nerve Growth Factor-induced Neurite Outgrowth Impaired by Blockage of the MAPK Cascade. *Journal of Biological Chemistry*, 277(37), 33930–33942. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201206200>
- Cho, Y., & Bannai, S. (1990). Uptake of Glutamate and Cystine in C-6 Glioma Cells and in Cultured Astrocytes. *Journal of Neurochemistry*, 55(6), 2091–2097. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1990.tb05800.x>
- Chomiak, T., & Hu, B. (2009). What Is the Optimal Value of the g-Ratio for Myelinated Fibers in the Rat CNS? A Theoretical Approach. *PLoS ONE*, 4(11), e7754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007754>
- Chou, F. C., Chou, C. H., Shapira, R., & Kibler, R. F. (1976). Basis of microheterogeneity of myelin basic protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 251(9), 2671–2679.
- Chrast, R., Saher, G., Nave, K.-A., & Verheijen, M. H. G. (2011). Lipid metabolism in myelinating glial cells: Lessons from human inherited disorders and mouse models. *Journal of Lipid Research*, 52(3), 419–434. <https://doi.org/10.1194/jlr.R009761>
- Christophorou, M. A., Castelo-Branco, G., Halley-Stott, R. P., Oliveira, C. S., Loos, R., Radzisheuskaya, A., Mowen, K. A., Bertone, P., Silva, J. C. R., Zernicka-Goetz, M., Nielsen, M. L.,

- Gurdon, J. B., & Kouzarides, T. (2014). Citrullination regulates pluripotency and histone H1 binding to chromatin. *Nature*, *507*(7490), 104–108. <https://doi.org/10.1038/nature12942>
- Claycomb, K. I., Johnson, K. M., Winokur, P. N., Sacino, A. V., & Crocker, S. J. (2013). Astrocyte regulation of CNS inflammation and remyelination. *Brain Sciences*, *3*(3), 1109–1127. <https://doi.org/10.3390/brainsci3031109>
- Clayton, B. L. L., & Tesar, P. J. (2021). Oligodendrocyte progenitor cell fate and function in development and disease. *Current Opinion in Cell Biology*, *73*, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2021.05.003>
- Colombo, J. (2018). Interlaminar Glia and Other Glial Themes Revisited: Pending Answers Following Three Decades of Glial Research. *Neuroglia*, *1*(1), 7–20. <https://doi.org/10.3390/neuroglia1010003>
- Colonna, M., & Butovsky, O. (2017). Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annual Review of Immunology*, *35*, 441–468. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358>
- Cornell-Bell, A. H., Finkbeiner, S. M., Cooper, M. S., & Smith, S. J. (1990). Glutamate Induces Calcium Waves in Cultured Astrocytes: Long-Range Glial Signaling. *Science*, *247*(4941), 470–473. <https://doi.org/10.1126/science.1967852>
- Cotto, B., Natarajaseenivasan, K., & Langford, D. (2019). Astrocyte activation and altered metabolism in normal aging, age-related CNS diseases, and HAND. *Journal of NeuroVirology*, *25*(5), 722–733. <https://doi.org/10.1007/s13365-019-00721-6>
- Cristofolini, L., Fontana, M. P., Serra, F., Fasano, A., Riccio, P., & Konovalov, O. (2005). Microstructural analysis of the effects of incorporation of myelin basic protein in phospholipid layers. *European Biophysics Journal*, *34*(8), 1041–1048. <https://doi.org/10.1007/s00249-005-0489-5>
- Cua, D. J., Hutchins, B., LaFace, D. M., Stohlman, S. A., & Coffman, R. L. (2001). Central nervous system expression of IL-10 inhibits autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Immunology*, *166*(1), 602–608. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.1.602>
- Daskalaki, M. G., Lapi, I., Hurst, A. E., Al-Qahtani, A., Vergadi, E., & Tsatsanis, C. (2025). Epigenetic and metabolic regulation of macrophage responsiveness and memory. *Journal of Immunology*, *214*(11), 2812–2821. <https://doi.org/10.1093/jimmun/vkaf135>
- Deshmane, S. L., Kremlev, S., Amini, S., & Sawaya, B. E. (2009). Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, *29*(6), 313–326. <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>
- DesJardins, K. C., & Morell, P. (1983). Phosphate groups modifying myelin basic proteins are metabolically labile; methyl groups are stable. *The Journal of Cell Biology*, *97*(2), 438–446. <https://doi.org/10.1083/jcb.97.2.438>

- Dong, R., Han, Y., Jiang, L., Liu, S., Zhang, F., Peng, L., Wang, Z., Ma, Z., Xia, T., & Gu, X. (2022). Connexin 43 gap junction-mediated astrocytic network reconstruction attenuates isoflurane-induced cognitive dysfunction in mice. *Journal of Neuroinflammation*, *19*(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02424-y>
- Dong, X., Wang, Y., & Qin, Z. (2009). Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, *30*(4), 379–387. <https://doi.org/10.1038/aps.2009.24>
- Dowhan, W. (2009). Molecular genetic approaches to defining lipid function. *Journal of Lipid Research*, *50*, S305–S310. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800041-JLR200>
- Du, F., Qian, C., Ming Qian, Z., Wu, X., Xie, H., Yung, W., & Ke, Y. (2011). Hepcidin directly inhibits transferrin receptor 1 expression in astrocytes via a cyclic AMP-protein kinase a pathway. *Glia*, *59*(6), 936–945. <https://doi.org/10.1002/glia.21166>
- Dunker, A. K., Lawson, J. D., Brown, C. J., Williams, R. M., Romero, P., Oh, J. S., Oldfield, C. J., Campen, A. M., Ratliff, C. M., Hipps, K. W., Ausio, J., Nissen, M. S., Reeves, R., Kang, C., Kissinger, C. R., Bailey, R. W., Griswold, M. D., Chiu, W., Garner, E. C., & Obradovic, Z. (2001). Intrinsically disordered protein. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, *19*(1), 26–59. [https://doi.org/10.1016/S1093-3263\(00\)00138-8](https://doi.org/10.1016/S1093-3263(00)00138-8)
- Dupouey, P., Jacque, C., Bourre, J. M., Cesselin, F., Privat, A., & Baumann, N. (1979). Immunochemical studies of myelin basic protein in shiverer mouse devoid of major dense line of myelin. *Neuroscience Letters*, *12*(1), 113–118. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(79\)91490-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(79)91490-3)
- Dyson, H. J., & Wright, P. E. (2005). Intrinsically unstructured proteins and their functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *6*(3), 197–208. <https://doi.org/10.1038/nrm1589>
- Edwards, E. M., Wu, W., & Fritz, N. E. (2022). Using myelin water imaging to link underlying pathology to clinical function in multiple sclerosis: A scoping review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *59*, 103646. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103646>
- ELBini, I., & Neili, N.-E. (2023). Potassium channels at the crossroads of neuroinflammation and myelination in experimental models of multiple sclerosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *653*, 140–146. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.02.066>
- Erecińska, M., & Silver, I. A. (1990). Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. *Progress in Neurobiology*, *35*(4), 245–296. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(90\)90013-7](https://doi.org/10.1016/0301-0082(90)90013-7)
- Erickson, A. K., Payne, D. M., Martino, P. A., Rossomando, A. J., Shabanowitz, J., Weber, M. J., Hunt, D. F., & Sturgill, T. W. (1990). Identification by mass spectrometry of threonine 97 in bovine myelin basic protein as a specific phosphorylation site for mitogen-activated protein kinase. *The Journal of Biological Chemistry*, *265*(32), 19728–19735.
- Escartin, C., Galea, E., Lakatos, A., O’Callaghan, J. P., Petzold, G. C., Serrano-Pozo, A., Steinhäuser, C., Volterra, A., Carmignoto, G., Agarwal, A., Allen, N. J., Araque, A., Barbeito, L.,

- Barzilai, A., Bergles, D. E., Bonvento, G., Butt, A. M., Chen, W.-T., Cohen-Salmon, M., ... Verkhratsky, A. (2021). Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nature Neuroscience*, 24(3), 312–325. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00783-4>
- Eulenburg, V., & Gomez, J. (2010). Neurotransmitter transporters expressed in glial cells as regulators of synapse function. *Brain Research Reviews*, 63(1–2), 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.01.003>
- Fairman, W. A., Vandenberg, R. J., Arriza, J. L., Kavanaugh, M. P., & Amara, S. G. (1995). An excitatory amino-acid transporter with properties of a ligand-gated chloride channel. *Nature*, 375(6532), 599–603. <https://doi.org/10.1038/375599a0>
- Fakhoury, M. (2018). Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: Implications for Therapy. *Current Neuropharmacology*, 16(5), 508–518. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170720095240>
- Falcone, C., Wolf-Ochoa, M., Amina, S., Hong, T., Vakilzadeh, G., Hopkins, W. D., Hof, P. R., Sherwood, C. C., Manger, P. R., Noctor, S. C., & Martínez-Cerdeño, V. (2019). Cortical interlaminar astrocytes across the therian mammal radiation. *Journal of Comparative Neurology*, 527(10), 1654–1674. <https://doi.org/10.1002/cne.24605>
- Farinelli, S. E., & Nicklas, W. J. (1992). Glutamate metabolism in rat cortical astrocyte cultures. *Journal of Neurochemistry*, 58(5), 1905–1915. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb10068.x>
- Feng, D., Guo, B., Liu, G., Wang, B., Wang, W., Gao, G., Qin, H., & Wu, S. (2015). FGF2 alleviates PTSD symptoms in rats by restoring GLAST function in astrocytes via the JAK/STAT pathway. *European Neuropsychopharmacology*, 25(8), 1287–1299. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.020>
- Fernandes, A. O., Campagnoni, C. W., Kampf, K., Feng, J., Handley, V. W., Schonmann, V., Bongarzone, E. R., Reyes, S., & Campagnoni, A. T. (2004). Identification of a protein that interacts with the golli-myelin basic protein and with nuclear LIM interactor in the nervous system. *Journal of Neuroscience Research*, 75(4), 461–471. <https://doi.org/10.1002/jnr.10882>
- Friedman, W. J., Thakur, S., Seidman, L., & Rabson, A. B. (1996). Regulation of Nerve Growth Factor mRNA by Interleukin-1 in Rat Hippocampal Astrocytes Is Mediated by NFκB. *Journal of Biological Chemistry*, 271(49), 31115–31120. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.49.31115>
- Fünfschilling, U., Supplie, L. M., Mahad, D., Boretius, S., Saab, A. S., Edgar, J., Brinkmann, B. G., Kassmann, C. M., Tzvetanova, I. D., Möbius, W., Diaz, F., Meijer, D., Suter, U., Hamprecht, B., Sereda, M. W., Moraes, C. T., Frahm, J., Goebbels, S., & Nave, K.-A. (2012). Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature*, 485(7399), 517–521. <https://doi.org/10.1038/nature11007>
- Gallo, V., Zhou, J., McBain, C., Wright, P., Knutson, P., & Armstrong, R. (1996). Oligodendrocyte progenitor cell proliferation and lineage progression are regulated by glutamate receptor-

- mediated K⁺ channel block. *The Journal of Neuroscience*, 16(8), 2659–2670. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-08-02659.1996>
- Gaudet, A. D., & Fonken, L. K. (2018). Glial Cells Shape Pathology and Repair After Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 15(3), 554–577. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0630-7>
- Gautier, H. O. B., Evans, K. A., Volbracht, K., James, R., Sitnikov, S., Lundgaard, I., James, F., Lao-Peregrin, C., Reynolds, R., Franklin, R. J. M., & Káradóttir, R. T. (2015). Neuronal activity regulates remyelination via glutamate signalling to oligodendrocyte progenitors. *Nature Communications*, 6(1), 8518. <https://doi.org/10.1038/ncomms9518>
- Gegelashvili, G., & Schousboe, A. (1997). High Affinity Glutamate Transporters: Regulation of Expression and Activity. *Molecular Pharmacology*, 52(1), 6–15. <https://doi.org/10.1124/mol.52.1.6>
- Ghosh, M., Yang, Y., Rothstein, J. D., & Robinson, M. B. (2011). Nuclear factor- κ B contributes to neuron-dependent induction of glutamate transporter-1 expression in astrocytes. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(25), 9159–9169. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0302-11.2011>
- Gibson, E. M., Purger, D., Mount, C. W., Goldstein, A. K., Lin, G. L., Wood, L. S., Inema, I., Miller, S. E., Bieri, G., Zuchero, J. B., Barres, B. A., Woo, P. J., Vogel, H., & Monje, M. (2014). Neuronal Activity Promotes Oligodendrogenesis and Adaptive Myelination in the Mammalian Brain. *Science*, 344(6183), 1252304. <https://doi.org/10.1126/science.1252304>
- Givogri, M. I., Bongarzone, E. R., Schonmann, V., & Campagnoni, A. T. (2001). Expression and regulation of golli products of myelin basic protein gene during in vitro development of oligodendrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, 66(4), 679–690. <https://doi.org/10.1002/jnr.10031>
- Guerrini, M. M., Okamoto, K., Komatsu, N., Sawa, S., Danks, L., Penninger, J. M., Nakashima, T., & Takayanagi, H. (2015). Inhibition of the TNF Family Cytokine RANKL Prevents Autoimmune Inflammation in the Central Nervous System. *Immunity*, 43(6), 1174–1185. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.017>
- Guest, P. C., Iwata, K., Kato, T. A., Steiner, J., Schmitt, A., Turck, C. W., & Martins-de-Souza, D. (2015). MK-801 treatment affects glycolysis in oligodendrocytes more than in astrocytes and neuronal cells: Insights for schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 09. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00180>
- Guillemin, G., Boussin, F. D., Le Grand, R., Croitoru, J., Coffigny, H., & Dormont, D. (1996). Granulocyte macrophage colony stimulating factor stimulates in vitro proliferation of astrocytes derived from simian mature brains. *Glia*, 16(1), 71–80. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1136\(199601\)16:1%3C71::AID-GLIA8%3E3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1136(199601)16:1%3C71::AID-GLIA8%3E3.0.CO;2-E)
- Hamilton, N. B., & Attwell, D. (2010). Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(4), 227–238. <https://doi.org/10.1038/nrn2803>

- Harada, K., Kamiya, T., & Tsuboi, T. (2015). Gliotransmitter Release from Astrocytes: Functional, Developmental, and Pathological Implications in the Brain. *Frontiers in Neuroscience*, *9*, 499. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00499>
- Harauz, G., Ishiyama, N., Hill, C. M. D., Bates, I. R., Libich, D. S., & Farès, C. (2004). Myelin basic protein—Diverse conformational states of an intrinsically unstructured protein and its roles in myelin assembly and multiple sclerosis. *Micron*, *35*(7), 503–542. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2004.04.005>
- Harauz, G., & Libich, D. (2009). The Classic Basic Protein of Myelin – Conserved Structural Motifs and the Dynamic Molecular Barcode Involved in Membrane Adhesion and Protein-Protein Interactions. *Current Protein & Peptide Science*, *10*(3), 196–215. <https://doi.org/10.2174/138920309788452218>
- Harauz, G., & Musse, A. A. (2007). A tale of two citrullines—Structural and functional aspects of myelin basic protein deimination in health and disease. *Neurochemical Research*, *32*(2), 137–158. <https://doi.org/10.1007/s11064-006-9108-9>
- Harayama, T., & Riezman, H. (2018). Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *19*(5), 281–296. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.138>
- Harlow, D. E., Saul, K. E., Culp, C. M., Vesely, E. M., & Macklin, W. B. (2014). Expression of Proteolipid Protein Gene in Spinal Cord Stem Cells and Early Oligodendrocyte Progenitor Cells Is Dispensable for Normal Cell Migration and Myelination. *The Journal of Neuroscience*, *34*(4), 1333–1343. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2477-13.2014>
- Hayakawa, K., Pham, L.-D. D., Katusic, Z. S., Arai, K., & Lo, E. H. (2012). Astrocytic high-mobility group box 1 promotes endothelial progenitor cell-mediated neurovascular remodeling during stroke recovery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(19), 7505–7510. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121146109>
- Heneka, M. T., Kummer, M. P., & Latz, E. (2014). Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Immunology*, *14*(7), 463–477. <https://doi.org/10.1038/nri3705>
- Herrera Moro Chao, D., Kirchner, M. K., Pham, C., Foppen, E., Denis, R. G. P., Castel, J., Morel, C., Montalban, E., Hassouna, R., Bui, L.-C., Renault, J., Mouffle, C., García-Cáceres, C., Tschöp, M. H., Li, D., Martin, C., Stern, J. E., & Luquet, S. H. (2022). Hypothalamic astrocytes control systemic glucose metabolism and energy balance. *Cell Metabolism*, *34*(10), 1532–1547.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.09.002>
- Hirschberg, D., Rådmark, O., Jörnvall, H., & Bergman, T. (2003). Thr94 in Bovine Myelin Basic Protein Is a Second Phosphorylation Site for 42-kDa Mitogen-Activated Protein Kinase (ERK2). *Journal of Protein Chemistry*, *22*(2), 177–181. <https://doi.org/10.1023/A:1023479131488>
- Hong, C., & Tontonoz, P. (2008). Coordination of inflammation and metabolism by PPAR and LXR nuclear receptors. *Current Opinion in Genetics & Development*, *18*(5), 461–467. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2008.07.016>

Hu, X., Zhu, Q., Lou, T., Hu, Q., Li, H., Xu, Y., Niu, X., He, L., Huang, H., Qiu, M., Shen, Y., Jia, J.-M., & Tao, Y. (2024). Pan-ErbB inhibition impairs cognition via disrupting myelination and aerobic glycolysis in oligodendrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(45), e2405152121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2405152121>

Inoue, K. (2019). Pelizaeus-Merzbacher Disease: Molecular and Cellular Pathologies and Associated Phenotypes. In K. Sango, J. Yamauchi, T. Ogata, & K. Susuki (Eds.), *Myelin* (Vol. 1190, pp. 201–216). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9636-7_13

Ishibashi, T., Dakin, K. A., Stevens, B., Lee, P. R., Kozlov, S. V., Stewart, C. L., & Fields, R. D. (2006). Astrocytes Promote Myelination in Response to Electrical Impulses. *Neuron*, 49(6), 823–832. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.02.006>

Jackson, R. J., Meltzer, J. C., Nguyen, H., Commings, C., Bennett, R. E., Hudry, E., & Hyman, B. T. (2022). APOE4 derived from astrocytes leads to blood–brain barrier impairment. *Brain*, 145(10), 3582–3593. <https://doi.org/10.1093/brain/awab478>

Jacobs, E. C., Pribyl, T. M., Feng, J.-M., Kampf, K., Spreur, V., Campagnoni, C., Colwell, C. S., Reyes, S. D., Martin, M., Handley, V., Hiltner, T. D., Readhead, C., Jacobs, R. E., Messing, A., Fisher, R. S., & Campagnoni, A. T. (2005). Region-specific myelin pathology in mice lacking the golli products of the myelin basic protein gene. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(30), 7004–7013. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0288-05.2005>

Jahn, O., Siems, S. B., Kusch, K., Hesse, D., Jung, R. B., Liepold, T., Uecker, M., Sun, T., & Werner, H. B. (2020). The CNS Myelin Proteome: Deep Profile and Persistence After Post-mortem Delay. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14, 239. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00239>

Jantz, D., & Berg, J. M. (2003). Expanding the DNA-recognition repertoire for zinc finger proteins beyond 20 amino acids. *Journal of the American Chemical Society*, 125(17), 4960–4961. <https://doi.org/10.1021/ja029671i>

Ji, J., Zeng, X.-N., Cao, L.-L., Zhang, L., Zhao, Z., Yang, D.-D., & Sun, X.-L. (2017). PPAR β / δ activation protects against corticosterone-induced ER stress in astrocytes by inhibiting the CpG hypermethylation of microRNA-181a. *Neuropharmacology*, 113(Pt A), 396–406. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.10.022>

Jiang, H., Milovanović, M., Allan, D., Niedbala, W., Besnard, A., Fukada, S. Y., Alves-Filho, J. C., Togbe, D., Goodyear, C. S., Linington, C., Xu, D., Lukic, M. L., & Liew, F. Y. (2012). IL -33 attenuates EAE by suppressing IL -17 and IFN - γ production and inducing alternatively activated macrophages. *European Journal of Immunology*, 42(7), 1804–1814. <https://doi.org/10.1002/eji.201141947>

Joseph, S. B., Castrillo, A., Laffitte, B. A., Mangelsdorf, D. J., & Tontonoz, P. (2003). Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nature Medicine*, 9(2), 213–219. <https://doi.org/10.1038/nm820>

- Kaluski, S., Portillo, M., Besnard, A., Stein, D., Einav, M., Zhong, L., Ueberham, U., Arendt, T., Mostoslavsky, R., Sahay, A., & Toiber, D. (2017). Neuroprotective Functions for the Histone Deacetylase SIRT6. *Cell Reports*, *18*(13), 3052–3062. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.008>
- Kamagata, K., Zalesky, A., Yokoyama, K., Andica, C., Hagiwara, A., Shimoji, K., Kumamaru, K. K., Takemura, M. Y., Hoshino, Y., Kamiya, K., Hori, M., Pantelis, C., Hattori, N., & Aoki, S. (2019). MR g-ratio-weighted connectome analysis in patients with multiple sclerosis. *Scientific Reports*, *9*(1), 13522. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50025-2>
- Kamholz, J., Toffenetti, J., & Lazzarini, R. A. (1988). Organization and expression of the human myelin basic protein gene. *Journal of Neuroscience Research*, *21*(1), 62–70. <https://doi.org/10.1002/jnr.490210110>
- Kanai, Y., & Hediger, M. A. (1992). Primary structure and functional characterization of a high-affinity glutamate transporter. *Nature*, *360*(6403), 467–471. <https://doi.org/10.1038/360467a0>
- Kang, Z., Altuntas, C. Z., Gulen, M. F., Liu, C., Giltiay, N., Qin, H., Liu, L., Qian, W., Ransohoff, R. M., Bergmann, C., Stohlman, S., Tuohy, V. K., & Li, X. (2010). Astrocyte-Restricted Ablation of Interleukin-17-Induced Act1-Mediated Signaling Ameliorates Autoimmune Encephalomyelitis. *Immunity*, *32*(3), 414–425. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.03.004>
- Karki, P., Webb, A., Smith, K., Johnson, J., Lee, K., Son, D.-S., Aschner, M., & Lee, E. (2014). Yin Yang 1 Is a Repressor of Glutamate Transporter EAAT2, and It Mediates Manganese-Induced Decrease of EAAT2 Expression in Astrocytes. *Molecular and Cellular Biology*, *34*(7), 1280–1289. <https://doi.org/10.1128/MCB.01176-13>
- Kato, T. A., Watabe, M., & Kanba, S. (2013). Neuron-Glia Interaction as a Possible Glue to Translate the Mind-Brain Gap: A Novel Multi-Dimensional Approach Toward Psychology and Psychiatry (R1). *Frontiers in Psychiatry*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00139>
- Khan, D., & Ansar Ahmed, S. (2015). Regulation of IL-17 in autoimmune diseases by transcriptional factors and microRNAs. *Frontiers in Genetics*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00236>
- Kim, J. K., Mastronardi, F. G., Wood, D. D., Lubman, D. M., Zand, R., & Moscarello, M. A. (2003). Multiple sclerosis: An important role for post-translational modifications of myelin basic protein in pathogenesis. *Molecular & Cellular Proteomics: MCP*, *2*(7), 453–462. <https://doi.org/10.1074/mcp.M200050-MCP200>
- Kim, J., Lim, C., Yu, Y., & Lee, J. (2008). Induction and subcellular localization of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the postischemic rat brain. *Journal of Neuroscience Research*, *86*(5), 1125–1131. <https://doi.org/10.1002/jnr.21555>
- Kim, S., & Son, Y. (2021). Astrocytes Stimulate Microglial Proliferation and M2 Polarization In Vitro through Crosstalk between Astrocytes and Microglia. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(16), 8800. <https://doi.org/10.3390/ijms22168800>

- Kimura, I., Dohgu, S., Takata, F., Matsumoto, J., Watanabe, T., Iwao, T., Yamauchi, A., & Kataoka, Y. (2020). Oligodendrocytes upregulate blood-brain barrier function through mechanisms other than the PDGF-BB/PDGFR α pathway in the barrier-tightening effect of oligodendrocyte progenitor cells. *Neuroscience Letters*, 715, 134594. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134594>
- Kister, A., & Kister, I. (2023). Overview of myelin, major myelin lipids, and myelin-associated proteins. *Frontiers in Chemistry*, 10, 1041961. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1041961>
- Kiray, H., Lindsay, S. L., Hosseinzadeh, S., & Barnett, S. C. (2016). The multifaceted role of astrocytes in regulating myelination. *Experimental Neurology*, 283(Pt B), 541–549. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.03.009>
- Kojima, S., Nakamura, T., Nidaira, T., Nakamura, K., Ooashi, N., Ito, E., Watase, K., Tanaka, K., Wada, K., Kudo, Y., & Miyakawa, H. (1999). Optical Detection of Synaptically Induced Glutamate Transport in Hippocampal Slices. *The Journal of Neuroscience*, 19(7), 2580–2588. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-07-02580.1999>
- Korn, T., Magnus, T., & Jung, S. (2005). Autoantigen specific T cells inhibit glutamate uptake in astrocytes by decreasing expression of astrocytic glutamate transporter GLAST: A mechanism mediated by tumor necrosis factor- α . *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 19(13), 1878–1880. <https://doi.org/10.1096/fj.05-3748fje>
- Koto, H., Salmon, M., Haddad, E.-B., Huang, T.-J., Zagorski, J., & Fan Chung, K. (1997). Role of Cytokine-induced Neutrophil Chemoattractant (CINC) in Ozone-induced Airway Inflammation and Hyperresponsiveness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156(1), 234–239. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9606095>
- Koyama, Y., Kimura, Y., Hashimoto, H., Matsuda, T., & Baba, A. (2000). L-lactate inhibits L-cystine/L-glutamate exchange transport and decreases glutathione content in rat cultured astrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, 59(5), 685–691. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(20000301\)59:5%3C685::AID-JNR12%3E3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(20000301)59:5%3C685::AID-JNR12%3E3.0.CO;2-Z)
- Kremer, L. P. M., Cerrizuela, S., El-Sammak, H., Al Shukairi, M. E., Ellinger, T., Straub, J., Korkmaz, A., Volk, K., Brunken, J., Kleber, S., Anders, S., & Martin-Villalba, A. (2024). DNA methylation controls stemness of astrocytes in health and ischaemia. *Nature*, 634(8033), 415–423. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07898-9>
- Lee, M., McGeer, E. G., & McGeer, P. L. (2011). Mechanisms of GABA release from human astrocytes. *Glia*, 59(11), 1600–1611. <https://doi.org/10.1002/glia.21202>
- Lehmann, P. V., Rottlaender, A., & Kuerten, S. (2015). *The autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis*. (1), 5–11. <https://doi.org/10.1691/ph.2015.4718>
- Lehre, K. P., & Danbolt, N. C. (1998). The number of glutamate transporter subtype molecules at glutamatergic synapses: Chemical and stereological quantification in young adult rat brain. *The*

- Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(21), 8751–8757. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-21-08751.1998>
- Lei, C., Lin, S., Zhang, C., Tao, W., Dong, W., Hao, Z., Liu, M., & Wu, B. (2013). High-mobility group box1 protein promotes neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in rats. *Neuroscience*, 228, 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.023>
- Li, J., Zhang, L., Chu, Y., Namaka, M., Deng, B., Kong, J., & Bi, X. (2016). Astrocytes in Oligodendrocyte Lineage Development and White Matter Pathology. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00119>
- Liddel, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., Bennett, M. L., Münch, A. E., Chung, W.-S., Peterson, T. C., Wilton, D. K., Frouin, A., Napier, B. A., Panicker, N., Kumar, M., Buckwalter, M. S., Rowitch, D. H., Dawson, V. L., Dawson, T. M., ... Barres, B. A. (2017). Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 541(7638), 481–487. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
- Liu, G., Guo, J., Liu, J., Wang, Z., & Liang, D. (2014). Toll-like receptor signaling directly increases functional IL-17RA expression in neuroglial cells. *Clinical Immunology*, 154(2), 127–140. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.07.006>
- Liu, H., Yao, Y., Ding, L., Zhang, H., Yuan, B., Song, Q., Ye, Q., Huang, C., & Sheng, Z. (2009). High mobility group box-1 protein acts as a coactivator of nuclear factor of activated T cells-2 in promoting interleukin-2 transcription. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(3), 641–648. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.07.009>
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S.-C. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2, 17023-. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
- Longuemare, M. C., Rose, C. R., Farrell, K., Ransom, B. R., Waxman, S. G., & Swanson, R. A. (1999). K⁺-induced reversal of astrocyte glutamate uptake is limited by compensatory changes in intracellular Na⁺. *Neuroscience*, 93(1), 285–292. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00152-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00152-9)
- LoPachin, R. M., Castiglia, C. M., & Saubermann, A. J. (1991). Elemental composition and water content of myelinated axons and glial cells in rat central nervous system. *Brain Research*, 549(2), 253–259. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90465-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90465-8)
- López-Muguruza, E., & Matute, C. (2023). Alterations of Oligodendrocyte and Myelin Energy Metabolism in Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16), 12912. <https://doi.org/10.3390/ijms241612912>
- Love, S. (2006). Demyelinating diseases. *Journal of Clinical Pathology*, 59(11), 1151–1159. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031195>
- Lüders, K. A., Nessler, S., Kusch, K., Patzig, J., Jung, R. B., Möbius, W., Nave, K., & Werner, H. B. (2019). Maintenance of high proteolipid protein level in adult central nervous system myelin is

- required to preserve the integrity of myelin and axons. *Glia*, 67(4), 634–649. <https://doi.org/10.1002/glia.23549>
- Lutton, J. D., Winston, R., & Rodman, T. C. (2004). Multiple sclerosis: Etiological mechanisms and future directions. *Experimental Biology and Medicine*, 229(1), 12–20. <https://doi.org/10.1177/153537020422900102>
- Lutz, D., Kataria, H., Kleene, R., Loers, G., Chaudhary, H., Guseva, D., Wu, B., Jakovcevski, I., & Schachner, M. (2016). Myelin Basic Protein Cleaves Cell Adhesion Molecule L1 and Improves Regeneration After Injury. *Molecular Neurobiology*, 53(5), 3360–3376. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9277-0>
- Magistretti, P. J., & Chatton, J.-Y. (2005). Relationship between L-glutamate-regulated intracellular Na⁺ dynamics and ATP hydrolysis in astrocytes. *Journal of Neural Transmission*, 112(1), 77–85. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0171-6>
- Mahmoud, S., Gharagozloo, M., Simard, C., & Gris, D. (2019). Astrocytes Maintain Glutamate Homeostasis in the CNS by Controlling the Balance between Glutamate Uptake and Release. *Cells*, 8(2), 184. <https://doi.org/10.3390/cells8020184>
- Malarkey, E. B., & Parpura, V. (2008). Mechanisms of glutamate release from astrocytes. *Neurochemistry International*, 52(1–2), 142–154. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.06.005>
- Mancini, M., Giulietti, G., Dowell, N., Spanò, B., Harrison, N., Bozzali, M., & Cercignani, M. (2018). Introducing axonal myelination in connectomics: A preliminary analysis of g-ratio distribution in healthy subjects. *NeuroImage*, 182, 351–359. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.018>
- Marcaggi, P., & Coles, J. A. (2001). Ammonium in nervous tissue: Transport across cell membranes, fluxes from neurons to glial cells, and role in signalling. *Progress in Neurobiology*, 64(2), 157–183. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00043-5](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00043-5)
- Marrodan, M., Alessandro, L., Farez, M. F., & Correale, J. (2019). The role of infections in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(7), 891–901. <https://doi.org/10.1177/1352458518823940>
- Martinez-Lozada, Z., Guillem, A. M., & Robinson, M. B. (2016). Transcriptional Regulation of Glutamate Transporters: From Extracellular Signals to Transcription Factors. *Advances in Pharmacology*, 76, 103–145. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.01.004>
- Martinsen, V., & Kursula, P. (2022). Multiple sclerosis and myelin basic protein: Insights into protein disorder and disease. *Amino Acids*, 54(1), 99–109. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03111-7>
- Mastronardi, F. G., Min, W., Wang, H., Winer, S., Dosch, M., Boggs, J. M., & Moscarello, M. A. (2004). Attenuation of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Nonimmune Demyelination by IFN- β plus Vitamin B12: Treatment to Modify Notch-1/Sonic Hedgehog

- Balance. *The Journal of Immunology*, 172(10), 6418–6426. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.10.6418>
- Matalonga, J., Glaria, E., Bresque, M., Escande, C., Carbó, J. M., Kiefer, K., Vicente, R., León, T. E., Beceiro, S., Pascual-García, M., Serret, J., Sanjurjo, L., Morón-Ros, S., Riera, A., Paytubi, S., Juárez, A., Sotillo, F., Lindbom, L., Caelles, C., ... Valledor, A. F. (2017). The Nuclear Receptor LXR Limits Bacterial Infection of Host Macrophages through a Mechanism that Impacts Cellular NAD Metabolism. *Cell Reports*, 18(5), 1241–1255. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.01.007>
- Matejuk, A., Matejuk, S., Offner, H., & Vandenbark, A. A. (2025). Altered Lipid Metabolism in CNS Demyelination and Remyelination Are Key Elements Driving Progressive MS. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(17), 8314. <https://doi.org/10.3390/ijms26178314>
- Matute, C. (2006). Oligodendrocyte NMDA receptors: A novel therapeutic target. *Trends in Molecular Medicine*, 12(7), 289–292. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2006.05.004>
- Matute, C., Alberdi, E., Domercq, M., Pérez-Cerdá, F., Pérez-Samartín, A., & Sánchez-Gómez, M. V. (2001). The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. *Trends in Neurosciences*, 24(4), 224–230. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01746-X](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01746-X)
- McKenna, M. C. (2013). Glutamate pays its own way in astrocytes. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 191. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00191>
- McKenna, M. C., Stridh, M. H., McNair, L. F., Sonnewald, U., Waagepetersen, H. S., & Schousboe, A. (2016). Glutamate oxidation in astrocytes: Roles of glutamate dehydrogenase and aminotransferases. *Journal of Neuroscience Research*, 94(12), 1561–1571. <https://doi.org/10.1002/jnr.23908>
- McMurrin, C. E., Jones, C. A., Fitzgerald, D. C., & Franklin, R. J. M. (2016). CNS Remyelination and the Innate Immune System. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00038>
- Meffre, D., Shackleford, G., Hichor, M., Gorgievski, V., Tzavara, E. T., Trousson, A., Ghomari, A. M., Deboux, C., Nait Oumesmar, B., Liere, P., Schumacher, M., Baulieu, E.-E., Charbonnier, F., Grenier, J., & Massaad, C. (2015). Liver X receptors alpha and beta promote myelination and remyelination in the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(24), 7587–7592. <https://doi.org/10.1073/pnas.1424951112>
- Meneghini, V., Bortolotto, V., Francese, M. T., Dellarole, A., Carraro, L., Terzieva, S., & Grilli, M. (2013). High-Mobility Group Box-1 Protein and β -Amyloid Oligomers Promote Neuronal Differentiation of Adult Hippocampal Neural Progenitors via Receptor for Advanced Glycation End Products/Nuclear Factor- κ B Axis: Relevance for Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 33(14), 6047–6059. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2052-12.2013>
- Micu, I., Ridsdale, A., Zhang, L., Woulfe, J., McClintock, J., Brantner, C. A., Andrews, S. B., & Stys, P. K. (2007). Real-time measurement of free Ca^{2+} changes in CNS myelin by two-photon microscopy. *Nature Medicine*, 13(7), 874–879. <https://doi.org/10.1038/nm1568>

- Mishra, N., Schwerdtner, L., Sams, K., Mondal, S., Ahmad, F., Schmidt, R. E., Coonrod, S. A., Thompson, P. R., Lerch, M. M., & Bossaller, L. (2019). Cutting Edge: Protein Arginine Deiminase 2 and 4 Regulate NLRP3 Inflammasome-Dependent IL-1 β Maturation and ASC Speck Formation in Macrophages. *Journal of Immunology*, 203(4), 795–800. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800720>
- Monje, M. (2018). Myelin Plasticity and Nervous System Function. *Annual Review of Neuroscience*, 41(1), 61–76. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-061853>
- Monsalve, F. A., Pyarasani, R. D., Delgado-Lopez, F., & Moore-Carrasco, R. (2013). Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Targets for the Treatment of Metabolic Diseases. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2013/549627>
- Moscarello, M. A. (1997). Myelin Basic Protein, the “Executive” Molecule of the Myelin Membrane. In B. H. J. Juurlink, R. M. Devon, J. R. Doucette, A. J. Nazarali, D. J. Schreyer, & V. M. K. Verge (Eds.), *Cell Biology and Pathology of Myelin* (pp. 13–25). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5949-8_2
- Moscarello, M. A., Mastronardi, F. G., & Wood, D. D. (2007). The role of citrullinated proteins suggests a novel mechanism in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurochemical Research*, 32(2), 251–256. <https://doi.org/10.1007/s11064-006-9144-5>
- Mount, C. W., & Monje, M. (2017). Wrapped to Adapt: Experience-Dependent Myelination. *Neuron*, 95(4), 743–756. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.009>
- Musse, A. A., Boggs, J. M., & Harauz, G. (2006). Deimination of membrane-bound myelin basic protein in multiple sclerosis exposes an immunodominant epitope. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(12), 4422–4427. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509158103>
- Nave, K.-A. (2010). Myelination and the trophic support of long axons. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(4), 275–283. <https://doi.org/10.1038/nrn2797>
- Neal, M., & Richardson, J. R. (2018). Epigenetic regulation of astrocyte function in neuroinflammation and neurodegeneration. *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1864(2), 432–443. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.11.004>
- Nedergaard, M. (1994). Direct signaling from astrocytes to neurons in cultures of mammalian brain cells. *Science*, 263(5154), 1768–1771. <https://doi.org/10.1126/science.8134839>
- Noda, M., Nakanishi, H., Nabekura, J., & Akaike, N. (2000). AMPA–Kainate Subtypes of Glutamate Receptor in Rat Cerebral Microglia. *The Journal of Neuroscience*, 20(1), 251–258. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-01-00251.2000>
- Olżyńska, A., Kulig, W., Mikkolainen, H., Czerniak, T., Jurkiewicz, P., Cwiklik, L., Rog, T., Hof, M., Jungwirth, P., & Vattulainen, I. (2020). Tail-Oxidized Cholesterol Enhances Membrane Permeability for Small Solutes. *Langmuir*, 36(35), 10438–10447. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c01590>

- Omeragic, A., Hoque, M. T., Choi, U.-Y., & Bendayan, R. (2017). Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: Potential molecular therapeutic target for HIV-1-associated brain inflammation. *Journal of Neuroinflammation*, *14*(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0957-8>
- Orgován, G., & Noszál, B. (2011). The complete microspeciation of arginine and citrulline. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *54*(5), 965–971. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.11.023>
- Orihuela, R., McPherson, C. A., & Harry, G. J. (2016). Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *British Journal of Pharmacology*, *173*(4), 649–665. <https://doi.org/10.1111/bph.13139>
- Owe, S. G., Marcaggi, P., & Attwell, D. (2006). The ionic stoichiometry of the GLAST glutamate transporter in salamander retinal glia. *The Journal of Physiology*, *577*(2), 591–599. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.116830>
- Pahan, K., Raymond, J. R., & Singh, I. (1999). Inhibition of Phosphatidylinositol 3-Kinase Induces Nitric-oxide Synthase in Lipopolysaccharide- or Cytokine-stimulated C6 Glial Cells. *Journal of Biological Chemistry*, *274*(11), 7528–7536. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.11.7528>
- Palpagama, T. H., Waldvogel, H. J., Faull, R. L. M., & Kwakowsky, A. (2019). The Role of Microglia and Astrocytes in Huntington's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *12*, 258. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00258>
- Pamies, D., Sartori, C., Schwartz, D., González-Ruiz, V., Pellerin, L., Nunes, C., Tavel, D., Maillard, V., Boccard, J., Rudaz, S., Sanchez, J.-C., & Zurich, M.-G. (2021). Neuroinflammatory Response to TNF α and IL1 β Cytokines Is Accompanied by an Increase in Glycolysis in Human Astrocytes In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(8), 4065. <https://doi.org/10.3390/ijms22084065>
- Parpura, V., Basarsky, T. A., Liu, F., Jętrinija, K., Jętrinija, S., & Haydon, P. G. (1994). Glutamate-mediated astrocyte–neuron signalling. *Nature*, *369*(6483), 744–747. <https://doi.org/10.1038/369744a0>
- Pasti, L., Volterra, A., Pozzan, T., & Carmignoto, G. (1997). Intracellular calcium oscillations in astrocytes: A highly plastic, bidirectional form of communication between neurons and astrocytes in situ. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *17*(20), 7817–7830. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-20-07817.1997>
- Patani, R., Hardingham, G. E., & Liddelow, S. A. (2023). Functional roles of reactive astrocytes in neuroinflammation and neurodegeneration. *Nature Reviews Neurology*, *19*(7), 395–409. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00822-1>
- Paudel, Y. N., Angelopoulou, E., C. B. K., Piperi, C., & Othman, I. (2019). High mobility group box 1 (HMGB1) protein in Multiple Sclerosis (MS): Mechanisms and therapeutic potential. *Life Sciences*, *238*, 116924. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116924>

- Pedraza, L. (1997). Nuclear transport of myelin basic protein. *Journal of Neuroscience Research*, 50(2), 258–264. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19971015\)50:2%3C258::AID-JNR14%3E3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19971015)50:2%3C258::AID-JNR14%3E3.0.CO;2-4)
- Pedraza, L., Fidler, L., Staugaitis, S. M., & Colman, D. R. (1997). The Active Transport of Myelin Basic Protein into the Nucleus Suggests a Regulatory Role in Myelination. *Neuron*, 18(4), 579–589. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80299-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80299-8)
- Phatnani, H., & Maniatis, T. (2015). Astrocytes in Neurodegenerative Disease: Table 1. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(6), a020628. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020628>
- Piani, D., & Fontana, A. (1994). Involvement of the cystine transport system xc⁻ in the macrophage-induced glutamate-dependent cytotoxicity to neurons. *Journal of Immunology*, 152(7), 3578–3585.
- Piers, T. M., Heales, S. J., & Pocock, J. M. (2011). Positive allosteric modulation of metabotropic glutamate receptor 5 down-regulates fibrinogen-activated microglia providing neuronal protection. *Neuroscience Letters*, 505(2), 140–145. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.10.007>
- Pineda-Torra, I., Siddique, S., Waddington, K. E., Farrell, R., & Jury, E. C. (2021). Disrupted Lipid Metabolism in Multiple Sclerosis: A Role for Liver X Receptors? *Frontiers in Endocrinology*, 12, 639757. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.639757>
- Pines, G., Danbolt, N. C., Bjørås, M., Zhang, Y., Bendahan, A., Eide, L., Koepsell, H., Storm-Mathisen, J., Seeberg, E., & Kanner, B. I. (1992). Cloning and expression of a rat brain L-glutamate transporter. *Nature*, 360(6403), 464–467. <https://doi.org/10.1038/360464a0>
- Poitelon, Y., Kopec, A. M., & Belin, S. (2020). Myelin Fat Facts: An Overview of Lipids and Fatty Acid Metabolism. *Cells*, 9(4), 812. <https://doi.org/10.3390/cells9040812>
- Ponath, G., Ramanan, S., Mubarak, M., Housley, W., Lee, S., Sahinkaya, F. R., Vortmeyer, A., Raine, C. S., & Pitt, D. (2017). Myelin phagocytosis by astrocytes after myelin damage promotes lesion pathology. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(2), 399–413. <https://doi.org/10.1093/brain/aww298>
- Pritzker, L. B., Joshi, S., Gowan, J. J., Harauz, G., & Moscarello, M. A. (2000). Deimination of myelin basic protein. 1. Effect of deimination of arginyl residues of myelin basic protein on its structure and susceptibility to digestion by cathepsin D. *Biochemistry*, 39(18), 5374–5381. <https://doi.org/10.1021/bi9925569>
- Raabe, F. J., Galinski, S., Papiol, S., Falkai, P. G., Schmitt, A., & Rossner, M. J. (2018). Studying and modulating schizophrenia-associated dysfunctions of oligodendrocytes with patient-specific cell systems. *Npj Schizophrenia*, 4(1), 23. <https://doi.org/10.1038/s41537-018-0066-4>

- Rama Rao, K. V., Jayakumar, A. R., & Norenberg, M. D. (2012). Glutamine in the pathogenesis of acute hepatic encephalopathy. *Neurochemistry International*, 61(4), 575–580. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.01.012>
- Ramírez, C. M., Torrecilla-Parra, M., Pardo-Marqués, V., de-Frutos, M. F., Pérez-García, A., Tabraue, C., De La Rosa, J. V., Martín-Rodríguez, P., Díaz-Sarmiento, M., Nuñez, U., Orizaola, M. C., Través, P. G., Camps, M., Boscá, L., & Castrillo, A. (2021). Crosstalk Between LXR and Caveolin-1 Signaling Supports Cholesterol Efflux and Anti-Inflammatory Pathways in Macrophages. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 635923. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.635923>
- Rasband, M. N., & Peles, E. (2021). Mechanisms of node of Ranvier assembly. *Nature Reviews Neuroscience*, 22(1), 7–20. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-00406-8>
- Rasmussen, R. N., & Smith, N. A. (2022). The elusive varicose astrocytes. *Trends in Neurosciences*, 45(2), 94–95. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.11.003>
- Reboldi, A., Coisne, C., Baumjohann, D., Benvenuto, F., Bottinelli, D., Lira, S., Uccelli, A., Lanzavecchia, A., Engelhardt, B., & Sallusto, F. (2009). C-C chemokine receptor 6–regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nature Immunology*, 10(5), 514–523. <https://doi.org/10.1038/ni.1716>
- Repa, J. J., Liang, G., Ou, J., Bashmakov, Y., Lobaccaro, J.-M. A., Shimomura, I., Shan, B., Brown, M. S., Goldstein, J. L., & Mangelsdorf, D. J. (2000). Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXR α and LXR β . *Genes & Development*, 14(22), 2819–2830. <https://doi.org/10.1101/gad.844900>
- Richartz, J., Yam, S. C., Zhan, N., Schepers, M., Tiane, A., Mulder, M. T., Wens, I., & Vanmierlo, T. (2025). Liver X receptors: A therapeutic target in demyelinating disorders. *Pharmacological Research*, 219, 107861. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107861>
- Robb, J. L., Hammad, N. A., Weightman Potter, P. G., Chilton, J. K., Beall, C., & Ellacott, K. L. J. (2020). The metabolic response to inflammation in astrocytes is regulated by nuclear factor-kappa B signaling. *Glia*, 68(11), 2246–2263. <https://doi.org/10.1002/glia.23835>
- Rogers, G. E., & Simmonds, D. H. (1958). Content of Citrulline and Other Amino-Acids in a Protein of Hair Follicles. *Nature*, 182(4629), 186–187. <https://doi.org/10.1038/182186a0>
- Rogers, G. E., & Taylor, L. D. (1977). The enzymic derivation of citrulline residues from arginine residues in situ during the biosynthesis of hair proteins that are cross-linked by isopeptide bonds. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 86A, 283–294. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3282-4_17
- Rose, C. R., Ziemens, D., Untiet, V., & Fahlke, C. (2018). Molecular and cellular physiology of sodium-dependent glutamate transporters. *Brain Research Bulletin*, 136, 3–16. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.12.013>

- Rothhammer, V., & Quintana, F. J. (2015). Control of autoimmune CNS inflammation by astrocytes. *Seminars in Immunopathology*, 37(6), 625–638. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0515-3>
- Saher, G., Brügger, B., Lappe-Siefke, C., Möbius, W., Tozawa, R., Wehr, M. C., Wieland, F., Ishibashi, S., & Nave, K.-A. (2005). High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nature Neuroscience*, 8(4), 468–475. <https://doi.org/10.1038/nn1426>
- Sartoretti, M. M., Campetella, C. A., & Lanuza, G. M. (2022). Dbx1 controls the development of astrocytes of the intermediate spinal cord by modulating Notch signaling. *Development*, 149(15), dev200750. <https://doi.org/10.1242/dev.200750>
- Schlag, B. D., Vondrasek, J. R., Munir, M., Kalandadze, A., Zeleniaia, O. A., Rothstein, J. D., & Robinson, M. B. (1998). Regulation of the Glial Na⁺-Dependent Glutamate Transporters by Cyclic AMP Analogs and Neurons. *Molecular Pharmacology*, 53(3), 355–369. <https://doi.org/10.1124/mol.53.3.355>
- Schousboe, A., Scafidi, S., Bak, L. K., Waagepetersen, H. S., & McKenna, M. C. (2014). Glutamate Metabolism in the Brain Focusing on Astrocytes. In V. Parpura, A. Schousboe, & A. Verkhratsky (Eds.), *Glutamate and ATP at the Interface of Metabolism and Signaling in the Brain* (Vol. 11, pp. 13–30). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-08894-5_2
- Seidel, J. L., Faideau, M., Aiba, I., Pannasch, U., Escartin, C., Rouach, N., Bonvento, G., & Shuttleworth, C. W. (2015). Ciliary neurotrophic factor (CNTF) activation of astrocytes decreases spreading depolarization susceptibility and increases potassium clearance. *Glia*, 63(1), 91–103. <https://doi.org/10.1002/glia.22735>
- Seol, W., Choi, H. S., & Moore, D. D. (1995). Isolation of proteins that interact specifically with the retinoid X receptor: Two novel orphan receptors. *Molecular Endocrinology*, 9(1), 72–85. <https://doi.org/10.1210/mend.9.1.7760852>
- Shan, L., Zhang, T., Fan, K., Cai, W., & Liu, H. (2021). Astrocyte-Neuron Signaling in Synaptogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 680301. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.680301>
- Shanshiashvili, L., Tsitsilashvili, E., Dabrundashvili, N., Kalandadze, I., & Mikeladze, D. (2017). Metabotropic glutamate receptor 5 may be involved in macrophage plasticity. *Biological Research*, 50(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0110-2>
- Shanshiashvili, L. V., Kalandadze, I. V., Ramsden, J. J., & Mikeladze, D. G. (2012). Adhesive Properties and Inflammatory Potential of Citrullinated Myelin Basic Protein Peptide 45–89. *Neurochemical Research*, 37(9), 1959–1966. <https://doi.org/10.1007/s11064-012-0816-z>
- Shanshiashvili, L. V., Ramsden, J. J., & Mikeladze, D. G. (2014). Different isoforms of deiminated myelin basic protein have different adsorption capacities to the myelin lipids. *Journal of Biological Physics and Chemistry*, 14(3), 57–63. <https://doi.org/10.4024/11SH14A.jbpc.14.03>

- Shanshiashvili, L. V., Suknidze, N. C., Machaidze, G. G., Mikeladze, D. G., & Ramsden, J. J. (2003). Adhesion and clustering of charge isomers of myelin basic protein at model myelin membranes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *419*(2), 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2003.09.020>
- Shashidharan, P., & Plaitakis, A. (1993). Cloning and characterization of a glutamate transporter cDNA from human cerebellum. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1216*(1), 161–164. [https://doi.org/10.1016/0167-4781\(93\)90057-k](https://doi.org/10.1016/0167-4781(93)90057-k)
- Shashidharan, P., Wittenberg, I., & Plaitakis, A. (1994). Molecular cloning of human brain glutamate/aspartate transporter II. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1191*(2), 393–396. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(94\)90192-9](https://doi.org/10.1016/0005-2736(94)90192-9)
- Shibuya, M., & Claesson-Welsh, L. (2006). Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Experimental Cell Research*, *312*(5), 549–560. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.11.012>
- Siegfried, Z., & Simon, I. (2010). DNA methylation and gene expression. *WIREs Systems Biology and Medicine*, *2*(3), 362–371. <https://doi.org/10.1002/wsbm.64>
- Simons, M., & Nave, K.-A. (2016). Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *8*(1), a020479. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020479>
- Simons, M., Snaidero, N., & Aggarwal, S. (2012). Cell polarity in myelinating glia: From membrane flow to diffusion barriers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1821*(8), 1146–1153. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.01.011>
- Simons, M., & Trotter, J. (2007). Wrapping it up: The cell biology of myelination. *Current Opinion in Neurobiology*, *17*(5), 533–540. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.08.003>
- Slade, D. J., Subramanian, V., Fuhrmann, J., & Thompson, P. R. (2014). Chemical and biological methods to detect post-translational modifications of arginine. *Biopolymers*, *101*(2), 133–143. <https://doi.org/10.1002/bip.22256>
- Smith, G. S. T., Samborska, B., Hawley, S. P., Klaiman, J. M., Gillis, T. E., Jones, N., Boggs, J. M., & Harauz, G. (2013). Nucleus-localized 21.5-kDa myelin basic protein promotes oligodendrocyte proliferation and enhances neurite outgrowth in coculture, unlike the plasma membrane-associated 18.5-kDa isoform. *Journal of Neuroscience Research*, *91*(3), 349–362. <https://doi.org/10.1002/jnr.23166>
- Snider, W. D. (1994). Functions of the neurotrophins during nervous system development: What the knockouts are teaching us. *Cell*, *77*(5), 627–638. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90048-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90048-5)
- Sofroniew, M. V. (2020). Astrocyte Reactivity: Subtypes, States, and Functions in CNS Innate Immunity. *Trends in Immunology*, *41*(9), 758–770. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.07.004>

- Sofroniew, M. V., & Vinters, H. V. (2010). Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 7–35. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>
- Song, Y., Li, X., Huang, D., & Song, H. (2022). Macrophages in periapical lesions: Potential roles and future directions. *Frontiers in Immunology*, 13, 949102. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.949102>
- Sonnewald, U., Westergaard, N., & Schousboe, A. (1997). Glutamate transport and metabolism in astrocytes. *Glia*, 21(1), 56–63. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1136\(199709\)21:1%3C56::aid-glia6%3E3.0.co;2-%23](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1136(199709)21:1%3C56::aid-glia6%3E3.0.co;2-%23)
- Sørensen, T. L., Ransohoff, R. M., Strieter, R. M., & Sellebjerg, F. (2004). Chemokine CCL2 and chemokine receptor CCR2 in early active multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 11(7), 445–449. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00796.x>
- Sospedra, M., & Martin, R. (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Annual Review of Immunology*, 23, 683–747. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115707>
- Sriram, K., Benkovic, S. A., Hebert, M. A., Miller, D. B., & O’Callaghan, J. P. (2004). Induction of gp130-related Cytokines and Activation of JAK2/STAT3 Pathway in Astrocytes Precedes Up-regulation of Glial Fibrillary Acidic Protein in the 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Model of Neurodegeneration. *Journal of Biological Chemistry*, 279(19), 19936–19947. <https://doi.org/10.1074/jbc.M309304200>
- Standiford, M. M., Grund, E. M., & Howe, C. L. (2021). Citrullinated myelin induces microglial TNF α and inhibits endogenous repair in the cuprizone model of demyelination. *Journal of Neuroinflammation*, 18(1), 305. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02360-3>
- Stankoff, B., Aigrot, M.-S., Noël, F., Wattilliaux, A., Zalc, B., & Lubetzki, C. (2002). Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) Enhances Myelin Formation: A Novel Role for CNTF and CNTF-Related Molecules. *The Journal of Neuroscience*, 22(21), 9221–9227. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-21-09221.2002>
- Stoffel, W., & Bosio, A. (1997). Myelin glycolipids and their functions. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(5), 654–661. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(97\)80085-2](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80085-2)
- Storck, T., Schulte, S., Hofmann, K., & Stoffel, W. (1992). Structure, expression, and functional analysis of a Na(+)-dependent glutamate/aspartate transporter from rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(22), 10955–10959. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.22.10955>
- Subczynski, W. K., Pasenkiewicz-Gierula, M., Widomska, J., Mainali, L., & Raguz, M. (2017). High Cholesterol/Low Cholesterol: Effects in Biological Membranes: A Review. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 75(3–4), 369–385. <https://doi.org/10.1007/s12013-017-0792-7>

- Subramaniam, S. R., & Federoff, H. J. (2017). Targeting Microglial Activation States as a Therapeutic Avenue in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 176. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00176>
- Suminaite, D., Lyons, D. A., & Livesey, M. R. (2019). Myelinated axon physiology and regulation of neural circuit function. *Glia*, *67*(11), 2050–2062. <https://doi.org/10.1002/glia.23665>
- Suzuki, K., Ikegaya, Y., Matsuura, S., Kanai, Y., Endou, H., & Matsuki, N. (2001). Transient upregulation of the glial glutamate transporter GLAST in response to fibroblast growth factor, insulin-like growth factor and epidermal growth factor in cultured astrocytes. *Journal of Cell Science*, *114*(Pt 20), 3717–3725. <https://doi.org/10.1242/jcs.114.20.3717>
- Swanson, R. A., Liu, J., Miller, J. W., Rothstein, J. D., Farrell, K., A. Stein, B., & Longuemare, M. C. (1997). Neuronal Regulation of Glutamate Transporter Subtype Expression in Astrocytes. *The Journal of Neuroscience*, *17*(3), 932–940. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-03-00932.1997>
- Takahashi, T., Svoboda, K., & Malinow, R. (2003). Experience Strengthening Transmission by Driving AMPA Receptors into Synapses. *Science*, *299*(5612), 1585–1588. <https://doi.org/10.1126/science.1079886>
- Takeuchi, H., Jin, S., Suzuki, H., Doi, Y., Liang, J., Kawanokuchi, J., Mizuno, T., Sawada, M., & Suzumura, A. (2008). Blockade of microglial glutamate release protects against ischemic brain injury. *Experimental Neurology*, *214*(1), 144–146. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.08.001>
- Takeuchi, H., Jin, S., Wang, J., Zhang, G., Kawanokuchi, J., Kuno, R., Sonobe, Y., Mizuno, T., & Suzumura, A. (2006). Tumor Necrosis Factor- α Induces Neurotoxicity via Glutamate Release from Hemichannels of Activated Microglia in an Autocrine Manner. *Journal of Biological Chemistry*, *281*(30), 21362–21368. <https://doi.org/10.1074/jbc.M600504200>
- Takizawa, T., Nakashima, K., Namihira, M., Ochiai, W., Uemura, A., Yanagisawa, M., Fujita, N., Nakao, M., & Taga, T. (2001). DNA Methylation Is a Critical Cell-Intrinsic Determinant of Astrocyte Differentiation in the Fetal Brain. *Developmental Cell*, *1*(6), 749–758. [https://doi.org/10.1016/S1534-5807\(01\)00101-0](https://doi.org/10.1016/S1534-5807(01)00101-0)
- Tanaka, K., Watase, K., Manabe, T., Yamada, K., Watanabe, M., Takahashi, K., Iwama, H., Nishikawa, T., Ichihara, N., Kikuchi, T., Okuyama, S., Kawashima, N., Hori, S., Takimoto, M., & Wada, K. (1997). Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GLT-1. *Science*, *276*(5319), 1699–1702. <https://doi.org/10.1126/science.276.5319.1699>
- Taylor, D. L., Jones, F., Kubota, E. S. F. C. S., & Pocock, J. M. (2005). Stimulation of Microglial Metabotropic Glutamate Receptor mGlu2 Triggers Tumor Necrosis Factor α -Induced Neurotoxicity in Concert with Microglial-Derived Fas Ligand. *The Journal of Neuroscience*, *25*(11), 2952–2964. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4456-04.2005>

- Toyama, B. H., Savas, J. N., Park, S. K., Harris, M. S., Ingolia, N. T., Yates, J. R., & Hetzer, M. W. (2013). Identification of Long-Lived Proteins Reveals Exceptional Stability of Essential Cellular Structures. *Cell*, *154*(5), 971–982. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.07.037>
- Tranquill, L. R., Cao, L., Ling, N. C., Kalbacher, H., Martin, R. M., & Whitaker, J. N. (2000). Enhanced T cell responsiveness to citrulline-containing myelin basic protein in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, *6*(4), 220–225. <https://doi.org/10.1177/135245850000600402>
- Trapp, B. D., & Kidd, G. J. (2004). Structure of the Myelinated Axon. In *Myelin Biology and Disorders* (pp. 3–27). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012439510-7/50054-1>
- Trebst, C., Staugaitis, S. M., Tucky, B., Wei, T., Suzuki, K., Aldape, K. D., Pardo, C. A., Troncoso, J., Lassmann, H., & Ransohoff, R. M. (2003). Chemokine receptors on infiltrating leucocytes in inflammatory pathologies of the central nervous system (CNS). *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *29*(6), 584–595. <https://doi.org/10.1046/j.0305-1846.2003.00507.x>
- Tsai, M. J., Chang, Y.-F., Schwarcz, R., & Brookes, N. (1996). Characterization of α -amino adipic acid transport in cultured rat astrocytes. *Brain Research*, *741*(1–2), 166–173. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)00910-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)00910-9)
- Tsitsilashvili, E., Sepashvili, M., Chikviladze, M., Shanshiashvili, L., & Mikeladze, D. (2019). Myelin basic protein charge isomers change macrophage polarization. *Journal of Inflammation Research*, *12*, 25–33. <https://doi.org/10.2147/JIR.S189570>
- Tsitsilashvili, E., Shanshiashvili, L., & Mikeladze, D. (2018). Some new aspects of metabotropic glutamate receptors. *Journal of Biological Physics and Chemistry*, *18*(2), 99–105. <https://doi.org/10.4024/03TS18R.jbpc.18.02>
- Ulmer, J. B., & Braun, P. E. (1986). In vivo phosphorylation of myelin basic proteins: Single and double isotope incorporation in developmentally related myelin fractions. *Developmental Biology*, *117*(2), 502–510. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(86\)90317-9](https://doi.org/10.1016/0012-1606(86)90317-9)
- Umehara, H., Bloom, E. T., Okazaki, T., Nagano, Y., Yoshie, O., & Imai, T. (2004). Fractalkine in vascular biology: From basic research to clinical disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *24*(1), 34–40. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000095360.62479.1F>
- Valesini, G., Gerardi, M. C., Iannuccelli, C., Pacucci, V. A., Pendolino, M., & Shoenfeld, Y. (2015). Citrullination and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, *14*(6), 490–497. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.013>
- Vanmierlo, T., Rutten, K., Dederen, J., Bloks, V. W., Van Vark-van Der Zee, L. C., Kuipers, F., Kiliaan, A., Blokland, A., Sijbrands, E. J. G., Steinbusch, H., Prickaerts, J., Lütjohann, D., & Mulder, M. (2011). Liver X receptor activation restores memory in aged AD mice without reducing amyloid. *Neurobiology of Aging*, *32*(7), 1262–1272. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.07.005>

- Verchrackij, A. N., Butt, A., & Verkhatskii, A. N. (2013). *Glial physiology and pathophysiology*. Wiley-Blackwell.
- Voisin, M., Gage, M. C., Becares, N., Shrestha, E., Fisher, E. A., Pineda-Torra, I., & Garabedian, M. J. (2020). LXR α Phosphorylation in Cardiometabolic Disease: Insight From Mouse Models. *Endocrinology*, 161(7), bqaa089. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa089>
- Vossenaar, E. R., Zendman, A. J. W., Van Venrooij, W. J., & Pruijn, G. J. M. (2003). PAD, a growing family of citrullinating enzymes: Genes, features and involvement in disease. *BioEssays*, 25(11), 1106–1118. <https://doi.org/10.1002/bies.10357>
- Wake, H., Lee, P. R., & Fields, R. D. (2011). Control of Local Protein Synthesis and Initial Events in Myelination by Action Potentials. *Science*, 333(6049), 1647–1651. <https://doi.org/10.1126/science.1206998>
- Wang, C., Neugebauer, U., Bürck, J., Myllykoski, M., Baumgärtel, P., Popp, J., & Kursula, P. (2011). Charge Isomers of Myelin Basic Protein: Structure and Interactions with Membranes, Nucleotide Analogues, and Calmodulin. *PLoS ONE*, 6(5), e19915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019915>
- Wang, S., Deng, J., Fu, H., Guo, Z., Zhang, L., & Tang, P. (2020). Astrocytes directly clear myelin debris through endocytosis pathways and followed by excessive gliosis after spinal cord injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, S0006-291X(20)30337-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.069>
- Wang, Y., Jin, S., Sonobe, Y., Cheng, Y., Horiuchi, H., Parajuli, B., Kawanokuchi, J., Mizuno, T., Takeuchi, H., & Suzumura, A. (2014). Interleukin-1 β Induces Blood–Brain Barrier Disruption by Downregulating Sonic Hedgehog in Astrocytes. *PLoS ONE*, 9(10), e110024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110024>
- Watanabe, T., Wang, X., Tan, Z., & Frahm, J. (2019). Magnetic resonance imaging of brain cell water. *Scientific Reports*, 9(1), 5084. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41587-2>
- Wheeler, N. A., & Fuss, B. (2016). Extracellular cues influencing oligodendrocyte differentiation and (re)myelination. *Experimental Neurology*, 283, 512–530. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.03.019>
- Whitaker, J. N. (1977). Myelin encephalitogenic protein fragments in cerebrospinal fluid of persons with multiple sclerosis. *Neurology*, 27(10), 911–911. <https://doi.org/10.1212/WNL.27.10.911>
- Whitaker, J. N. (1998). Myelin basic protein in cerebrospinal fluid and other body fluids. *Multiple Sclerosis Journal*, 4(1), 16–21. <https://doi.org/10.1177/135245859800400105>
- Whittall, K. P., & MacKay, A. L. (1989). Quantitative interpretation of NMR relaxation data. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 84(1), 134–152. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(89\)90011-5](https://doi.org/10.1016/0022-2364(89)90011-5)

- Witalison, E., Thompson, P., & Hofseth, L. (2015). Protein Arginine Deiminases and Associated Citrullination: Physiological Functions and Diseases Associated with Dysregulation. *Current Drug Targets*, 16(7), 700–710. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150202160954>
- Wolf, N. I., van Spaendonk, R. M., & Hobson, G. M. (1993). PLP1-Related Disorders. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1182/>
- Wood, D. D., & Moscarello, M. A. (1989). The isolation, characterization, and lipid-aggregating properties of a citrulline containing myelin basic protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 264(9), 5121–5127.
- Wood, D. D., & Moscarello, M. A. (1997). Myelin basic protein – the implication of posttranslational changes for demyelinating disease. In W. C. Russell (Ed.), *Molecular Biology of Multiple Sclerosis* (First Edition, pp. 37–54). John Wiley & Son Ltd.
- Wu, A., Lee, D., & Xiong, W.-C. (2023). Lactate Metabolism, Signaling, and Function in Brain Development, Synaptic Plasticity, Angiogenesis, and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17), 13398. <https://doi.org/10.3390/ijms241713398>
- Wu, C.-H., Chen, C.-C., Lai, C.-Y., Hung, T.-H., Lin, C.-C., Chao, M., & Chen, S.-F. (2016). Treatment with TO901317, a synthetic liver X receptor agonist, reduces brain damage and attenuates neuroinflammation in experimental intracerebral hemorrhage. *Journal of Neuroinflammation*, 13(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0524-8>
- Wujek, J. R., Bjartmar, C., Richer, E., Ransohoff, R. M., Yu, M., Tuohy, V. K., & Trapp, B. D. (2002). Axon loss in the spinal cord determines permanent neurological disability in an animal model of multiple sclerosis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 61(1), 23–32. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.1.23>
- Xu, L., Zhou, S., Feng, G.-Y., Zhang, L.-P., Zhao, D.-M., Sun, Y., Liu, Q., & Huang, F. (2012). Neural Stem Cells Enhance Nerve Regeneration after Sciatic Nerve Injury in Rats. *Molecular Neurobiology*, 46(2), 265–274. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8292-7>
- Yalçın, B., Pomrenze, M. B., Malacon, K., Drexler, R., Rogers, A. E., Shamardani, K., Chau, I. J., Taylor, K. R., Ni, L., Contreras-Esquivel, D., Malenka, R. C., & Monje, M. (2024). Myelin plasticity in the ventral tegmental area is required for opioid reward. *Nature*, 630(8017), 677–685. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07525-7>
- Yamazaki, Y., Hozumi, Y., Kaneko, K., Sugihara, T., Fujii, S., Goto, K., & Kato, H. (2007). Modulatory effects of oligodendrocytes on the conduction velocity of action potentials along axons in the alveus of the rat hippocampal CA1 region. *Neuron Glia Biology*, 3(4), 325–334. <https://doi.org/10.1017/S1740925X08000070>
- Yan, Z., Chu, L., Jia, X., Lin, L., & Cheng, S. (2021). Myelin basic protein enhances axonal regeneration from neural progenitor cells. *Cell & Bioscience*, 11(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00584-7>

- Yang, C., McDonald, J. G., Patel, A., Zhang, Y., Umetani, M., Xu, F., Westover, E. J., Covey, D. F., Mangelsdorf, D. J., Cohen, J. C., & Hobbs, H. H. (2006). Sterol Intermediates from Cholesterol Biosynthetic Pathway as Liver X Receptor Ligands. *Journal of Biological Chemistry*, *281*(38), 27816–27826. <https://doi.org/10.1074/jbc.M603781200>
- Yao, X., Jiang, Q., Ding, W., Yue, P., Wang, J., Zhao, K., & Zhang, H. (2019). Interleukin 4 inhibits high mobility group box-1 protein-mediated NLRP3 inflammasome formation by activating peroxisome proliferator-activated receptor- γ in astrocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *509*(2), 624–631. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.11.145>
- York, E. N., Martin, S.-J., Meijboom, R., Thrippleton, M. J., Bastin, M. E., Carter, E., Overell, J., Connick, P., Chandran, S., Waldman, A. D., Hunt, D. P. J., Future-MS Consortium, Akula, A., Artal, J. C., Baranzini, S., Barret, F., Bastin, M., Batchelor, C., Beswick, E., ... York, E. (2021). MRI-derived g-ratio and lesion severity in newly diagnosed multiple sclerosis. *Brain Communications*, *3*(4), fcab249. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab249>
- Yu, A. C., Schousboe, A., & Hertz, L. (1982). Metabolic Fate of 14 C-Labeled Glutamate in Astrocytes in Primary Cultures. *Journal of Neurochemistry*, *39*(4), 954–960. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1982.tb11482.x>
- Yu, J. S., & Yang, S. D. (1994). Protein kinase FA/glycogen synthase kinase-3 predominantly phosphorylates the in vivo site Thr97-Pro in brain myelin basic protein: Evidence for Thr-Pro and Ser-Arg-X-X-Ser as consensus sequence motifs. *Journal of Neurochemistry*, *62*(4), 1596–1603. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.62041596.x>
- Yue, Q., & Man Hoi, M. (2023). Emerging roles of astrocytes in blood-brain barrier disruption upon amyloid-beta insults in Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, *0*(0), 0. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.367832>
- Zalc, B. (2006). The Acquisition of Myelin: A Success Story. In D. J. Chadwick & J. Goode (Eds.), *Novartis Foundation Symposia* (1st ed., Vol. 276, pp. 15–25). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470032244.ch3>
- Zamanian, J. L., Xu, L., Foo, L. C., Nouri, N., Zhou, L., Giffard, R. G., & Barres, B. A. (2012). Genomic Analysis of Reactive Astroglia. *The Journal of Neuroscience*, *32*(18), 6391–6410. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6221-11.2012>
- Zand, R., Li, M. X., Jin, X., & Lubman, D. (1998). Determination of the Sites of Posttranslational Modifications in the Charge Isomers of Bovine Myelin Basic Protein by Capillary Electrophoresis-Mass Spectroscopy. *Biochemistry*, *37*(8), 2441–2449. <https://doi.org/10.1021/bi972347t>
- Zeisel, A., Muñoz-Manchado, A. B., Codeluppi, S., Lönnerberg, P., La Manno, G., Juréus, A., Marques, S., Munguba, H., He, L., Betsholtz, C., Rolny, C., Castelo-Branco, G., Hjerling-Leffler, J., & Linnarsson, S. (2015). Brain structure. Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq. *Science*, *347*(6226), 1138–1142. <https://doi.org/10.1126/science.aaa1934>

- Zelenaia, O., Schlag, B. D., Gochenauer, G. E., Ganel, R., Song, W., Beesley, J. S., Grinspan, J. B., Rothstein, J. D., & Robinson, M. B. (2000). Epidermal growth factor receptor agonists increase expression of glutamate transporter GLT-1 in astrocytes through pathways dependent on phosphatidylinositol 3-kinase and transcription factor NF-kappaB. *Molecular Pharmacology*, 57(4), 667–678. <https://doi.org/10.1124/mol.57.4.667>
- Zerangue, N., Arriza, J. L., Amara, S. G., & Kavanaugh, M. P. (1995). Differential Modulation of Human Glutamate Transporter Subtypes by Arachidonic Acid. *Journal of Biological Chemistry*, 270(12), 6433–6435. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.12.6433>
- Zhang-Gandhi, C. X., & Drew, P. D. (2007). Liver X receptor and retinoid X receptor agonists inhibit inflammatory responses of microglia and astrocytes. *Journal of Neuroimmunology*, 183(1–2), 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.007>
- Zhou, B., Zhu, Z., Ransom, B. R., & Tong, X. (2021). Oligodendrocyte lineage cells and depression. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 103–117. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00930-0>
- Zonouzi, M., Scafidi, J., Li, P., McEllin, B., Edwards, J., Dupree, J. L., Harvey, L., Sun, D., Hübner, C. A., Cull-Candy, S. G., Farrant, M., & Gallo, V. (2015). GABAergic regulation of cerebellar NG2 cell development is altered in perinatal white matter injury. *Nature Neuroscience*, 18(5), 674–682. <https://doi.org/10.1038/nn.3990>