

სიგმა აგონისტის გავლენა პარა-კრებოლით გამოწვეულ ცვლილებებზე
თავის ტვინის პრეფრონტალური ქერქის უჯრედებში

ელენე ელიაშვილი

სამაგისტრო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო
უნივერსიტეტის საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტზე
მეცნიერების მაგისტრის ბიოქიმიაში
აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნების შესაბამისად

სამაგისტრო პროგრამა: გამოყენებითი ბიოქიმია და ბიოტექნოლოგია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ელენე ჟურავლიოვა , ასოცირებული პროფესორი,
დოქტორი ბიოლოგიაში

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი, 2022

განაცხადი

როგორც წარდგენილი ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი წარმოადგენს ჩემს
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.

ელენე ელიაშვილი

12.02.2022

აბსტრაქტი

ნაწლავის მიკრობიომის და მის მიერ წარმოქმნილი ნაერთების ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე ზემოქმედების მექანიზმების შესწავლა თანამედროვე მედიცინის და ფარმაცოლოგიის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. მიკრობიომის მიერ სინთეზირებულ ნეიროტოქსინებს შეუძლიათ ორგანიზმში სხვადასხვა ტიპის პათოლოგიების გამოწვევა ან გაძლიერება. ამ ნაერთებს შორის, ყურადღებას იპყრობს პათოგენური ბაქტერია *Clostridium difficile*-ის მიერ პროდუცირებული პარაკრეზოლი, რომლის მწვავე ტოქსიკურობის ნიშნებს მიეკუთვნება ჰიპოაქტივობა, ნერწყვის გაძლიერებული გამოყოფა, ტრემორი და კრუნჩხვები. ამ ნაერთის ნეიროტოქსიკული მოქმედების მოლეკულური მექანიზმის და სამიზნე მოლეკულების განსაზღვრა საშუალებას მოგვცემს შევარჩიოთ და შევაფასოთ პრევენციული აგენტები. ნეიროტოქსიკურობის მექანიზმებში წამყვან როლს თანაშობენ NMDA გლუტამატის რეცეპტორები და მათთან დაკავშირებული ჰეტერორეცეპტორული კომპლექსები, რომელთა შემადგენლობაში ნეიროპრევენციული ეფექტის სამიზნე მოლეკულად სიგმა-1 რეცეპტორი განიხილება.

აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პარაკრეზოლის ეფექტის შესწავლა და პოტენციური პრევენციული აგენტის - სიგმა აგონისტის PRE-084 მოქმედების ეფექტის შესწავლა პრეფრონტალურ ნეირონებში პარა-კრეზოლით გამოწვეულ ცვლილებებზე. შესწავლილი იყო NMDA რეცეპტორების სუბერთეულოვანი ფენოტიპები და მათი ურთიერთქმედება სხვა სასიგნალო სისტემებთან, რაც შესაძლოა კრეზოლის ნეიროტოქსიკური ეფექტის ერთ-ერთ მექანიზმს წარმოადგენდეს.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ პარა-კრეზოლი იწვევს დეპრესიის მსგავს ეფექტს და მოქმედებს ზოგიერთ ლოკომოტორულ პარამეტრზე, რის პრევენციასაც ახდენს სიგმა-რეცეპტორის აგონისტი. აღნიშნულ ეფექტს თან ახლავს პრეფრონტალური კორტექსის სინაპსურ მემბრანაში NR2A სუბერთეულის შემცველი NMDA რეცეპტორების

რაოდენობის შემცირება, ჰეტერორეცეპტორულ კომპლექსში დოფამინის D1 რეცეპტორის და ფოსფორილებული nNOS-ის რაოდენობის კლება.

აღნიშნული ცვლილებები სავარაუდოდ საფუძვლად უდევს პარა-კრეზოლის ნეიროტოქსიკურობას და იხსნება სიგმა-აგონისტების გამოყენებით. სიგმა-ლიგანდის პრევენციული ეფექტი სავარაუდოდ მოიცავს ჰეტერორეცეპტორულ კომპლექსში შემავალი გლუტამატის და დოფამინის რეცეპტორების ასოციაციას, რომელშიც ჩართულია სიგმა-1 რეცეპტორის დისოციაცია. საინტერესოა, რომ პარა-კრეზოლით გამოწვეული ცვლილებები სინაპსურ ფრაქციის NMDA გლუტამატის რეცეპტორთან ასოცირებულ მაკრომოლეკულურ კომპლექსში კორელაციაში NR2A სუბერთეულის შემცველი ფენოტიპის რეცეპტორების ექსპრესიის შემცირებას, რაც შესაძლოა საფუძვლად ედოს დეპრესიის მსგავსი ქცევის განვითარებას.