

ვოლტაჟ დაჰიშვრული კალიუმის არხის სუბერთეული 2-ის (KCNQ2) რაოდენობრივი ცვლილებების შესწავლა კაინის მექანიზმით გამოწვეული ეპილეპტოგენეზის და ამ პროცესზე მიო-ინოზიტოლის მოქმედების შედეგად

თამრიკო მაისურაძე

სამაგისტრო ნაშრომი წარმოდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის სიცოცხლის შემსწავლელი ბიომეცნიერებების: მოლეკულური ბიომეცნიერებების მაგისტრის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნების შესაბამისად

სიცოცხლის შემსწავლელი მეცნიერებები: მოლეკულური ბიომეცნიერებები

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ლია წვერავა (ასისტენტ პროფესორი)

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი, 2025

განაცხადი

”როგორც წარდგენილი ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ აქამდე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში არ არის მოხსენიებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად.”

თამარიკო მაისურაძე – 13.06.2025

აბსტრაქტი

ეპილეფსია წარმოადგენს ქრონიკულ ნევროლოგიურ დაავადებას, რომელიც ხასიათდება ნეირონული ქსელების გადაჭარბებული აგზნებადობით და სპონტანური განმუხტვებით. ეპილეფტოგენეზის პროცესში ერთ-ერთი ცენტრალური როლი უკავია კალიუმის არხების ფუნქციურ დარღვევებს, რაც იწვევს მემბრანული პოტენციალის დესტაბილიზაციასა და ელექტრული სიგნალის უკონტროლო გავრცელებას. გავრცელებული კრუნჩხვითი აქტივობები, რომელიც დაკავშირებულია კალიუმის არხების ფუნქციის დარღვევასთან, გამოწვეულია KCNQ2 გენის აუტოსომურ-დომინანტური მუტაციებით. ეს მუტაციები იწვევს KCNQ2 კათიონური არხის კოდირების ფუნქციის დაკარგვას. ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების მიება ნეირომეცნიერთა ერთ-ერთი უდიდესი გამოწვევაა. ამ არხებს გამართულად მოქმედებისთვის სჭირდებათ ლიპიდური მოლეკულა – PIP2. PIP2 მიიღება მიო-ინოზიტოლისგან, რომელსაც უჯრედები იღებენ SMIT1 და SMIT2 ტრანსპორტერების გამოყენებით.

ბოლო წლებში გაიზარდა ინტერესი მი-ის თერაპიულ გამოყენებაზე ნეიროდეგენერაციული დაავადებების დროს, მათ შორის ეპილეფსიასთან მიმართებით.

ყოველივე აქედან გამომდინარე, საინტერესო იქნება შევისწავლოთ KCNQ2 ცილის რაოდენობრივი ცვლილებები კაინის მჟავით ინდუცირებული ეპილეფტოგენეზისა და მიო-ინოზიტოლის მოქმედების შემდეგ. კვლევაში გამოყენებული იქნა ვისტარის ხაზის ლაბორატორიული ვირთაგვები, რომლებიც დაიყო სამ ჯგუფად. I - საკონტროლო+ფიზიოლოგიური ხსნარი(კონტ+ფიზ), II – კაინის მჟავა+ფიზიოლოგიური ხსნარი (კმ+ფიზ) და III – კაინის მჟავა+მიო-ინოზიტოლი (კმ+მიო 60მგ/კგ). აღნიშნულ ჯგუფებზე ხორციელდებოდა 24 სთიანი ვიდეო მონიტორინგი, 28 დღის განმავლობაში-შესაბამისი ნაერთების დღეში ორჯერადი ინექციები და 56 დღის შემდეგ განხორციელდა დეკაპიტაცია. KCNQ2 ცილის რაოდენობრივი შეფასებისთვის გამოყენებულ იქნა ვესტერნ იმუნობლოტინგი.

შედეგებმა აჩვენა, რომ ეპილეფტოგენზის პროცესში KCNQ2-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად შემცირდა კმ+ფიზ ჯგუფში მი-თან და საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, აღსანიშნავია რომ მიო-ინოზიტოლით 28 დღიანმა დამუშავებამ თითქმის სრულად აღადგინა მისი დონე და მსგავსი იყო საკონტროლო ჯგუფის. მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე შეგვიძლია ვივარაუდოთ რომ, მიო-ინოზიტოლი ხასიათდება დადებითი მოქმედებით აღნიშნული არხის ცილის დონეზე, მას გააჩნია ნეიროპროტექტორული მოქმედება და იგი შესაძლოა გამოყენებულ იქნას როგორც თერაპიული აგენტი ეპილეფსიის წინააღმდეგ.

საკვანძო სიტყვები: ეპილეფსია, ეპილეფტოგენზი, მიო-ინოზიტოლი, ვოლტაჟ დაჭიმვრული კალიუმის არხის სუბერთეული-2 (KCNQ2)

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by excessive excitability of neuronal networks and spontaneous discharges. One of the central roles in the process of epileptogenesis is played by functional disturbances of potassium channels, which lead to destabilization of the membrane potential and uncontrolled propagation of electrical signals.

The widespread convulsive activity associated with potassium channel dysfunction is caused by autosomal dominant mutations in the KCNQ2 gene. These mutations result in a loss of function in the gene encoding the KCNQ2 cation channel. The search for antiepileptic medications remains one of the greatest challenges in neuroscience.

For proper functioning, these channels require a lipid molecule, PIP2. PIP2 is synthesized from myo-inositol, which is absorbed by cells through the SMIT1 and SMIT2 transporters.

In recent years, there has been growing interest in the therapeutic use of myo-inositol in neurodegenerative diseases, including epilepsy.

Based on the above, it would be interesting to study the quantitative changes of the KCNQ2 protein following kainic acid-induced epileptogenesis and the effect of myo-inositol.

The study used Wistar strain laboratory rats, divided into three groups: I – Control + Saline (Cont+Sal), II – Kainic acid + Saline (KA+Sal), and III – Kainic acid + myo-inositol (KA+Myo, 60 mg/kg). These groups underwent 24-hour video monitoring, received twice-daily injections of the respective compounds for 28 days, and were decapitated after 56 days. Western immunoblotting was used to assess the quantitative levels of the KCNQ2 protein.

The results showed that during epileptogenesis, KCNQ2 expression significantly decreased in the KA+Sal group compared to both the myo-inositol group and the control group. Notably, 28 days of treatment with myo-inositol almost fully restored KCNQ2 levels, making them comparable to those of the control group.

Based on these results, it can be assumed that myo-inositol has a positive effect on this channel, exhibits neuroprotective properties, and may potentially be used as a therapeutic agent against epilepsy.

Keywords: *epilepsy, epileptogenesis, myo-inositol, voltage-gated potassium channel subunit 2 (KCNQ2)*