

ჰისტონდეაცეტილაზა 7-ის (HDAC7) რაოდენობრივი ცვლილებები კაინის მჟავით გამოწვეული ეპილეპტოგენეზის და მიო-ინოზიტოლის მოქმედების შედეგად.

თამუნა მაისურაძე

სამაგისტრო ნაშრომი წარმოდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტის მოლეკულური ბიომეცნიერების მაგისტრის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნის შესაბამისად

სიცოცხლის შემსწავლელი მეცნიერებები: მოლეკულური ბიომეცნიერებები

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ლია წვერავა (ასისტენტ პროფესორი)

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი

თბილისი 2025

განაცხადი

„როგორც წარდგენილი სამაგისტრო 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“.

თამუნა მაისურაძე

(11.06.2025)

აბსტრაქტი

დღესდღეობით ეპილეფსია ითვლება უმძიმეს, ქრონიკულ ნევროლოგიურ დაავადებად, რომელიც ხასიათდება სპონტანური და არაპროგნოზირებადი, განმეორებადი ეპილეფსიური კრუნჩხვებით, რომელიც დაკავშირებულია სხვადასხვა მოლეკულურ და ეპიგენეტიკურ მექანიზმებთან, რომლის მთავარი მიზეზი ჰიპერსინქრონიზაციის გამოვლინებაა ნეირონების ქსელში. ის რიგით მეორე ყველაზე გავრცელებულ და უმძიმეს დაავადებას წარმოადგენს ინსულტის შემდეგ.

დაავადებულთა მკურნალობა სიმპტომთა კომპლექსური მკურნალობით შემოიფარგლება. მკურნალობაში იგულისხმება, ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტები. უნდა აღინიშნოს, რომ დაავადებულთა დაახლოებით 20-30% რეზისტენტულია მედიკამენტების მიმართ. მკურნალობის მთავარი მიზანს წარმოადგენს, დაავადებულ პაციენტებში ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება, ანტიეპილეფსიური წამლების მეშვეობით, რის შედეგადაც შემცირდეს კრუნჩხვათა სიხშირე ან თუნდაც აღმოიფხვრას ის.

მიო-ინოზიტოლი არის ფიზიოლოგიურად მნიშვნელოვანი ოსმოლიტი და ფოსფოინოზიტიდების წინამორბედი მოლეკულა. მიო-ინოზიტოლით (მი) პოსტ მკურნალობა აფერხებს კაინის მჟავით (კმ) გამოწვეულ უჯრედების სიკვდილს, აპოპტოზს და მასთან დაკავშირებულ მთელ რიგ მოლეკულურ პროცესებს ვირთაგვების ჰიპოკამპში. ასევე მიო-ინოზიტოლი ცნობილია, როგორც ნეირომოდულატორი, რომელიც შესაძლოა გავლენას ახდენდეს ეპიგენეტიკურ რეგულაციებზე, მათ შორის ჰისტონების აცეტილაციაზე.

HDACs წარმოადგენენ ეპიგენეტიკური რეგულაციის მნიშვნელოვან მოლეკულურ კომპონენტებს, რომელიც მონაწილეობს ქრომატინის სტრუქტურის მოდულაციასა და გენის ექსპრესიის რეგულაციაში. მნიშვნელოვანია, აღინიშნოს რომ ეპილეფსიის განვითარებაში ჩართული ეპიგენეტიკური მექანიზმების ცოდნა შესაძლოა გახდეს საფუძველი ახალი ეპიგენეტიკური თერაპიებისა და ეპილეფსიის პრევენციისთვის და

ასევე მისი პროგრესიის შეჩერებისთვის, თუმცა ცნობილია, რომ დნმ-ის მეთილაციის ცვლილებები უკვე დაკავშირებულია ეპილეპტოგენეზთან. ამ ყველაფრიდან და წინა კვლევებიდან მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე საინტერესოა შევისწავლოთ HDAC7-ის ექსპრესიის ცვლილებები კაინის მჟავით ინდუცირებული ეპილეპტოგენეზისა და მიო-ინოზიტოლის მოქმედების შემდეგ.

სამაგისტრო ნაშრომის ფარგლებში ჩატარებული იქნა ექსპერიმენტების სერია შემდეგ ჯგუფებში სამი ჯგუფი: კონტ+ფიზ, კმ+ფიზ, კმ+მი, და შესწავლილ იქნა HDAC7-ის რაოდენობრივი ცვლილებები ჰიპოკამპსა და ნეოკორტექსში კაინის მჟავით ინდუცირებული სტატუს ეპილეფტიკუსის და მი-ის მოქმედების შემდეგ.

ადგილი ქონდა HDAC7-ის ექსპრესიის ზრდას, კმ+ფიზ და კმ+მი ჯგუფებში მხოლოდ ჰიპოკამპის სტრუქტურაში, რაც შესაძლოა მიუთითებდეს მის პოტენციურ ფუნქციურ ჩართულობაზე ეპიგენეტიკურ რეგულაციაში, ხოლო მიო-ინოზიტოლის ზემოქმედება HDAC7-ის დონის შენარჩუნების ფონზე შესაძლოა ასახავდეს კომპენსაციურ მექანიზმს.

საკვანძო სიტყვები: მიო-ინოზიტოლი, ეპილეფსია, ეპილეპტოგენეზი, ჰისტონდეაცეტილაზა 7 (HDAC7)

Abstract

Epilepsy is currently considered one of the most severe chronic neurological disorders, characterized by spontaneous, unpredictable and recurrent epileptic seizures. Its primary caused by hypersynchronization within neuronal networks. Epilepsy is the second most common and serious neurological condition after stroke.

The treatment of affected individuals is largely symptomatic and involves the administration of antiepileptic drugs (AEDs). It is important to note that approximately 20-30% of patients are resistant to pharmacological treatments. The main goal of therapy is to improve the quality of life in patients by reducing the frequency of seizures, or ideally, achieving seizure elimination through the use of AEDs.

Myo-inositol (MI) is a physiologically important osmolyte and precursor molecule for phosphoinositides. Post-treatment with myo-inositol (MI) inhibits kainic (KA)-induced neuronal cell death, apoptosis, and a range of associated molecular processes in the rat hippocampus. Moreover, MI is recognized as a neuromodulator, that may influence epigenetic regulation, including histone acetylation.

Histone deacetylases (HDACs) are key molecular components of epigenetic regulation, involved in chromatin structure remodeling and gene expression control. Understanding the epigenetic mechanisms involved in the development of epilepsy could provide a foundation for novel epigenetic therapies, as well as for the prevention and progression control of the disease. Notably, alterations in DNA methylation have already been linked to epileptogenesis. Based on all the above and previous research findings, it is of interest to investigate changes in HDAC7 expression following kainic acid-induced epileptogenesis and the effect of myo-inositol treatment.

As part of this master's thesis, a series of experiments was conducted on three groups: control+saline, KA+saline and KA+MI. Quantitative changes in HDAC7 expression were

examined in the hippocampus and neocortex following KA-induced status epilepticus and MI treatment.

An increase in HDAC7 expression was observed in the hippocampal structure of the KA+saline and KA+MI groups, which may suggest a potential functional involvement of HDAC7 in epigenetic regulation. The preservation of HDAC7 levels following MI treatment may reflect a target-specific effect of MI. Notably, HDAC7 is considered an intermediary molecule in the action of myo-inositol, and its alteration may serve as a potential biomarker and therapeutic target.

Keywords: myo-inositols, epilepsy, epileptogenesis, histone deacetylase 7 (HDAC7)