PSD-95-ის ტრანსლოკაცია ძილის დეპრივაციის დროს ვირთაგვებში და მისი გავლენა კოგნიტური დისფუნქციის განვითარებაზე

მაგისტრი ანა ოსეფაიშვილი

სამაგისტრო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის საბუნებისმეტყველო და მედიცინის ფაკულტეტზე მაგისტრის აკადემიური ხარისხის მინიჭების შესაბამისად

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: ნიკოლოზ ონიანი, დავით მიქელაძე

თბილისი 2026

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.

მაგისტრი,ანა ოსეფაიშვილი

17.06.2026

აბსტრაქტი

კვლევის მიზანი : ნეიროდეგენერაციული დაავადებები მიეკუთვნება პათოლოგიათა ჯგუფს რომელიც ხასიათდება ნეირონთა ინტენსიური კვდომით ამ დაავადებათა მქონე პაციენტებს აღენიშნებათ სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი მოტორული და კოგნიტური ფუნქციების მკვეთრი დაქვეითება რაც საბოლოოდ იწვევს გარდაცვალებას მათ მიეკუთვნება როგორც ალცჰეიმერის ისე პარკინსონის დაავადებები ამიოტროფული ლატერალური სკლეროზი და თავის ტვინის ტრამვული დაზიანება.სამწუხაროდ მათი პათოგენეზი და ეტიოლოგია ან მექანიზმები რომელთა მეშვეობით ეს დაავადებები ვითარდება ბოლომდე შესწავლილი არ არის. აუცილებელია ითქვას,რომ დღეს-დღეისობით ფარმაცევტულ ბაზარზე არ არსებობს მედიკამენტი რომელიც მოახდენს ნეიროდეგენერაციულ დაავადებათა სრულ განკურნებას ან მათ პრევენციას. აქვე უნდა აღინისნოს,რომ ბოლო წლებში არსებულ კვლევათა შედეგები მიუთითებს ამ დაავადებათა პროგრესულად მზარდ ტენდენციაზე არსებობს საბრთხე,რომ ეფექტური მედიკამენტის კვლავაც არარსებობის შემთხვევაში 2050 წლისთვის ამ ტიპის ნეიროპათოლოგიათა რიცხვი გაიზრდება 152,8 მილიონამდე. კვლევებიდან გამომდინარე ნათელი ხდება ისიც,რომ ხშირ შემთხვევაში ნეიროდეგენერაციულ დაავადებათა განვითარებას მწვავე ინსომნია უსწრებს წინ სწორედ ამიტომ ამ ნაშრომის მიზანი იყო შეგვესწავლა თუ რა გავლენა აქვს ძილის 6 საათიან ტოტალურ დეპრივაციას PSD-95 ექსტრასინაფსურ ტრანსლოკაციასა და ნეიროდეგენერაციული დაავადებების დროს არსებული კოგნიტური დეფიციტის განვითარებაზე. როგორ იცვლება ამ დროს სინაფსური დაუნსკალინგი ან აქვს თუ არა ამ პროცესს რაიმე ეფექტი ნატრიუმ-კალიუმ ატფ-აზას დეფიციტის განვითარებაზე რომელიც აპოპტოზის ერთ-ერთი მთავარი მექანიზმია, რა გავლენას ახდენს აღნიშნული ცილის პათოლოგიური ტრანსლოკაცია სინაფსური დაუნსკალინგის აპოპტოზისა და ნეკროზის პროცესებზე და რა მოლეკულური მექანიზმები უდევს ამ ცილის ექსტრასინაფსურ ტრანსლოკაციას საფუძვლად.

მეთოდოლოგია: კვლევა ჩატარდა თეთრ ვისტარის ჯიშის ზრდასრულ მამრ ვირთაგვებზე წონით 250-300 გრამამდე.

ექსპერიმენტებისთვის გამოყენებული იქნა 15 ვირთაგვა რომელიც დაიყო 5 ჯგუფად და მოთავსდა სტანდარტულ პირობებში 22 ± 2 °C; 12 საათიანი სინათლე-სიბნელის რეჟიმში საკვებისა და წყლის შეზღუდვის გარეშე. კვლევის დაწყების წინ ისინი სათითაოდ გადანაწილდნენ იზოლირებულ გალიებში. მათ ჩაუტარდათ ძილის ტოტალური ექვსსაათიანი დეპრივაცია ნაზი შეხების მეთოდით. კოგნიტური უნარები შევაფასეთ აქტიური განრიდების ტესტის საშუალებით ხოლო ცილების კონცენტრაცია განისაზღვრა

ვესტერნ- ბლოტინგის მეთოდით.

შედეგები და დისკუსია : ექსპერიმენტის შედეგებიდან გამომდინარე ნათელი ხდება,რომ ძილის 6 საათიანი ტოტალური დეპრივაციის ფონზე ექსტრასინაფსურ ცილათა ოდენობა მკვეთრად იზრდება. ამასთანავე უნდა ითქვას,რომ ფიზიოლოგიურ პირობებში 48 საათიანი მოსვენების შემდეგ ცილათა უმეტესი ნაწილი კვლავ უბრუნდება სინაფსურ სივრცეს რაც ერთის მხრივ მიგვანიშნებს,რომ ნეიროდეგენერაციულ დაავადებათა განვითარების ერთ-ერთი მთავარი ფაქტორი სწორედ PSD-95 ექსტრასინაფსური ტრანსლოკაციაა ხოლო მეორეს მხრივ წარმოაჩენს,რომ ამ ტიპის პათოლოგიათა პირობებში იცვლება PSD-95 ტრეფიკინგზე პასუხისმგებელ მოლეკულათა ფუნქციები აქვე ხაზი უნდა გავუსვათ იმ ფაქტსაც,რომ აქტიური განრიდების მქონე ვირთაგვების თავის ტვინში არსებული ექსტრასინაფსური PSD-95-ის ოდენობა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება მხოლოდ ძილის დეპრივაციის მქონე თაგვებში არსებული იმავე ცილის ექსტრასინაფსური კონცენტრაციისაგან რაც გვაძლევს საბაბს ვიფიქროთ, თითქოს ამ ცილის დინამიკის ცვლილებები კოგნიტური დეფიციტის განვითარებაზე გავლენას არ ახდენს,თუმცა აღსანიშნავია,რომ აქტიური განრიდების ტესტი საკმაოდ სტრესულია ცხოველებისათვის ამიტომ ის სრულყოფილად ვერ ასახავს კოგნიტური უნარების ცვლილებებს.

დასკვნა: კვლევებიდან გამომდინარე ნათელი ხდება,რომ პსდ 95 წამყვან როლს ასრულებს დნმ რეპარაციაში აქედან გამომდინარე სავარაუდოა,რომ დნმ დაზიანება სწორედ პსდ 95 ტრანსლოკაციის შედეგია რაც ნეიროდეგენერაციულ დაავადებათა განვითარებისათვის ერთ-ერთი მთავარი ფაქტორია, სწორედ ამიტომ ეს საკითხი დამატებით კვლევას საჭიროებს.გარდა ამისა ჩვენი ექსპერიმენტის შედეგად მტკიცდება,რომ ნეიროდეგენერაციულ დაავადებათა დროს არსებული NMDA და Ampa რეცეპტორების დისფუნქცია და მათი დინამიკის ცვლილებები განპირობებულია სწორედ PSD-95 პათოლოგიური ტრანსლოკაციით ექსტრასინაპსურ სივრცეში.რის შედეგადაც ქვეითდება როგორც TRPC 6-ის ისე CREB და BDNF ნეიროპროტექტორული ეფექტები რასაც თან ახლავს NF-KB სასიგნალო გზისა და ნეიროინფლამაციის აქტივაციაც გარდა ამისა NMDA ფუნქციის ცვლილებები ხელს უწყობს სემაფორინისა და GSK3ß კომპლექსების დისოციაციას და სინაფსის ციტოჩონჩხის რღვევას გარდა ამისა ქვეითდება CAMKII-ის ფუნქციაც, რომლიც პათოლოგიური ამილოიდების შეკავების პარალელურად ახდენს მაკროფაგთა M2 ანტიანთებითი ტიპის მოდულაციას და არეგულირებს ანდროგენებისა და ესტროგენების ეფექტებს ნერვულ სისტემაში გარდა ამისა მისი სამიზნეა ცილა SynGAP რომელიც მონომერული G ცილაა და უჯედის ზრდისა და დიფერენციაციის პროცესში წამყვან როლს ასრულებს მისი დისფუნქციის შედეგად კი ხდება აუტოფაგიის ინიციაცია რაც აპოპტოზის პირველი ეტაპია.

აღსანიშნავია,რომ PSD-95-ის გავლენა გლუტამატის მეტაბოტროპულ რეცეპტორებსა და ARC ცილაზე შესწავლილი არ არის, თუმცა ამ ნაშრომის შედეგებიდან გამომდინარე ნათელი ხდება,რომ PSD-95-ის პათოლოგიური ტრანსლოკაცია უარყოფით გავლენას ახდენს ცილა HOMER-ის დინამიკაზე და ამით იწვევს როგორც დოფამინისა და გლუტამატის ჰეტერორეცეპტორების დისოციაციას ისე მათი ტრანსპორტერების VGLUT1 VGLUT2 ინჰიბირებასაც. ამ შედეგებიდან გამომდინარე შესაძლებელი ხდება ყველა ჩამოთვლილი ცილის თერაპიულ სამიზნედ განხილვა და სასურველია მათი მოდულატორების შექმნა ისევე როგორც PSD-95 სტაბილიზატორებისა და აუტოფაგიის პროცესში მონაწილე ცილათა შემუშავება აღსანიშნავია,რომ ნაშრომში იკვეთება რამოდენიმე ნაერთი ლიდერი ესენია: კურკუმინი,ლითიუმი, SYN3 და CN2097 რომელთა საფუძველზე წამლის რაციონლაური დიზაინის გამოყენებით შესაძლებელი იქნება ახალი უსაბრთხო მედიკამენტის შექმნა რომელიც მოახდენს ნეიროდეგენერაციული პროცესების შეჩერებას. აუცილებელია აღინიშნოს ისიც,რომ კვლევის ამ ეტაპზე ვერ მოხერხდა შესწავლა თუ რა გავლენას ახდენს PSD-95 ტრანსლოკაცია ნეკროზისა და აპოპტოზის ან Na/K ატფ-აზას დეფიციტის განვითარებაზე და რა მოლეკულური მექანიზმები უდევს ამ ცილის პათოლოგიურ ტრანსლოკაციას საფუძვლად.რაც აღნიშნული მიმართულებით კვლევის გაგრძელებასს აუცილებელს ხდის.

საძიებო სიტყვები: კოგნიტური დეფიციტი; ძილის ტოტალური დეპრივაცია: ნეიროდეგენერაციული დაავადებები; PSD-95

Abstract

Research Objective

Neurodegenerative diseases belong to a group of pathologies characterized by intensive neuronal death. Patients suffering from these conditions exhibit a sharp decline in vital motor and cognitive functions, which ultimately leads to death. These disorders include Alzheimer's and Parkinson's diseases, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and traumatic brain injury (TBI). Unfortunately, their pathogenesis, etiology, or the exact mechanisms through which these diseases develop are not yet fully understood. It must be noted that currently, there is no medication on the pharmaceutical market capable of completely curing or preventing neurodegenerative diseases. Furthermore, recent research findings indicate a progressively increasing trend in the prevalence of these disorders. There is a risk that, if an effective drug remains unavailable, the number of individuals affected by these types of neuropathologies will reach 152.8 million by 2050.

Based on existing studies, it is also evident that in many cases, acute insomnia precedes the development of neurodegenerative diseases. Therefore, the aim of this study was to investigate the impact of a 6-hour total sleep deprivation (PSD) on the extrasynaptic translocation of PSD-95 and the development of cognitive deficits observed during neurodegenerative diseases. We examined how synaptic downscaling changes under these conditions, and whether this process has any effect on the development of sodium-potassium ATPase (-ATPase) deficiency—which is

one of the primary mechanisms of apoptosis. Additionally, we explored the influence of the pathological translocation of this protein on synaptic downscaling, apoptosis, and necrosis, as well as the underlying molecular mechanisms driving this extrasynaptic translocation.

Methodology

The study was conducted on adult male White Wistar rats weighing 250–300 grams. For the experiments, 15 rats were used, which were divided into 5 groups and housed under standard conditions (; 12-hour light-dark cycle) with ad libitum access to food and water. Prior to the initiation of the study, the animals were individually placed into isolated cages. They underwent a 6-hour total sleep deprivation achieved via the gentle handling method. Cognitive performance was evaluated using the active avoidance test, while protein concentrations were determined using the Western blotting method.

Results and Discussion

The experimental results demonstrate that under the condition of a 6-hour total sleep deprivation, the amount of extrasynaptic proteins increases sharply. However, it should be noted that under physiological conditions, after a 48-hour rest period, the majority of the proteins return to the synaptic space. On one hand, this indicates that the extrasynaptic translocation of PSD-95 is one of the key factors in the development of neurodegenerative diseases, while on the other hand, it reveals that the functions of molecules responsible for PSD-95 trafficking are altered under these pathological states.

We must also highlight the fact that the amount of extrasynaptic PSD-95 in the brains of rats subjected to the active avoidance test did not differ significantly from the extrasynaptic concentration of the same protein in rats that underwent sleep deprivation alone. This might initially suggest that alterations in this protein's dynamics do not influence the development of cognitive deficits; however, it is notable that the active avoidance test is highly stressful for the animals, and therefore, it may not perfectly reflect changes in cognitive abilities.

Conclusion

Based on the research, it becomes clear that PSD-95 plays a leading role in DNA repair. Consequently, it is likely that DNA damage is a direct result of PSD-95 translocation, which represents one of the major factors in the development of neurodegenerative diseases; thus, this issue requires further investigation. In addition, our experimental results prove that the dysfunction of NMDA and AMPA receptors, along with their altered dynamics during neurodegenerative diseases, is precisely driven by the pathological translocation of PSD-95 into the extrasynaptic space. As a result, the neuroprotective effects of both TRPC6, as well as CREB and BDNF, are diminished, which is accompanied by the activation of the NF-B signaling pathway and neuroinflammation.

Furthermore, alterations in NMDA function facilitate the dissociation of Semaphorin and GSK3ß complexes, leading to the disruption of the synaptic cytoskeleton. Concurrently, the function of CaMKII is reduced. CaMKII, alongside retaining pathological amyloids, modulates M2 anti-inflammatory macrophages and regulates the effects of androgens and estrogens in the nervous system. Moreover, its target is the SynGAP protein, a monomeric G-protein that plays a pivotal

role in cell growth and differentiation; its dysfunction triggers the initiation of autophagy, which is the first stage of apoptosis.

It is worth noting that the influence of PSD-95 on metabotropic glutamate receptors and the Arc protein has not yet been studied. However, the results of this work demonstrate that the pathological translocation of PSD-95 negatively impacts the dynamics of the HOMER protein, thereby inducing both the dissociation of dopamine and glutamate heteroreceptors and the inhibition of their transporters, VGLUT1 and VGLUT2. Based on these findings, all the listed proteins can be considered potential therapeutic targets, making the development of their modulators highly desirable, as well as the creation of PSD-95 stabilizers and proteins involved in the autophagy process.

Notably, several lead compounds stand out in this study: curcumin, lithium, SYN3, and CN2097. Utilizing rational drug design based on these compounds, it will be possible to develop a new, safe medication capable of halting neurodegenerative processes. Finally, it must be mentioned that at this stage of the research, it was not possible to investigate the exact impact of PSD-95 translocation on the development of necrosis, apoptosis, or -ATPase deficiency, nor the precise molecular mechanisms underlying the pathological translocation of this protein. This renders the continuation of research in this direction absolutely essential.

Keywords: Cognitive deficit; Total sleep deprivation; Neurodegenerative diseases; PSD-95.