

შესრულებული კვლევითი სამუშაოები

ქლორიდის იონურ არხთან დაკავშირებული რეგულაციური სისტემის ცვლილებები გენეტიკური დაავადებების დროს
ხელმძღვანელი: დ. მიქელაძე

მონაწილეები: ლ. შანშიაშვილი - ასოცირებული პროფესორი, ნ. ნაცვლიშვილი - ასოცირებული პროფესორი, ე. ჟურავლიოვა - ასისტენტ-პროფესორი, თ. ბარბაქაძე - ასისტენტ-პროფესორი, ნ. ნარმანია - მკვლევარი, მ. სეფაშვილი - მკვლევარი

ქლორის იონები მნიშვნელოვან როლს თამაშობს უჯრედის ცხოველქმედებაში. მათი სამუშაოებით უჯრედის გარსზე ფორმირდება პოტენციალთა სხვაობა, რომლის ცვალებადობაც განაპირობებს უჯრედშიდა მეტაბოლიზმს, განსაზღვრავს მის მიმართულებას და სიძლიერეს. ამ იონთა ტრანსპორტი წარმოებს სპეციალური სისტემების სამუშაოებით, რომელთა შორისაც წამყვანს ე.წ. ტრანსმემბრანული გამტარებლობის რეგულატორი (CFTR) წარმოადგენს. აღნიშნული ცილის გენში მომხდარი მუტაციები საფუძვლად უდევს ერთ-ერთ უმძიმეს გენეტიკური დაავადებას - კისტურ ფიბროზს. ამ დაავადების დროს მუტანტური ცილა-CFTR ვერ გადაადგილდება და მაგრდება უჯრედის გარსზე, რის გამოც ადამიანის სხვადასხვა ორგანოს ეკარგება ქლორის და სხვა იონების ტრანსპორტის უნარი. ამიტომ, ისეთი მაკრომოლეკულები, რომლებიც CFTR-ს დააფიქსირებენ პლაზმურ მემბრანაზე, გამოიწვევენ ოსმოსური პროცესების რეგულაციას უჯრედში და ამ დაავადების მწვავე გამოვლინებებს შეასუსტებენ. ჩვენი მონაცემებით, ერთ-ერთ ასეთ სისტემას ამინომჟავა გლუტამინის მჟავის აღმქმელი რეცეპტორული სისტემა წარმოადგენს. ეს უკანასკნელი ლოკალიზებულია უჯრედის გარსზე, რამდენიმე ქვეტიპით არის წარმოდგენილი და მონაწილეობს როგორც ცენტრალური ნერვული სისტემის, ისე პერიფერული ორგანოების მუშაობაში. ამ რეცეპტორის ერთ-ერთი ქვეტიპი, კერძოდ მეტაბოტროპული რეცეპტორი, მონაწილეობს იმუნური პასუხის სწორ ფორმირებაში, რაც გენეტიკური დარღვევების დროს მეტად მნიშვნელოვანია. ჩვენ მიერ დადგენილია, რომ მეტაბოტროპული გლუტამატის რეცეპტორი მჭიდრო მაკრომოლეკულურ კომპლექსს წარმოქმნის ტრანსმემბრანული გამტარებლობის რეგულატორთან (CFTR-თან), რის გამოც, მიღებული მონაცემების საფუძველზე, შესაძლებელი გახდა იმ ფარმაკოლოგიური ნაერთების ძიება, რომელიც აღნიშნული რეცეპტორით ახდენენ ქლორის ჰომეოსტაზის ნორმალიზაციას უჯრედში და ამცირებენ ისეთი მწვავე გენეტიკური დაავადების მიმდინარეობას, როგორცაა კისტური ფიბროზი. მიღებული შედეგების საფუძველზე მომზადდა და გამოქვეყნდა 4 სამეცნიერო სტატია და 5 თეზისი.

მცენარეული ფლავონოიდების როლი უჯრედების ბიოენერგეტიკაში

ხელმძღვანელი დ. მიქელაძე

მონაწილეები: ლ. შანშიაშვილი - ასოცირებული პროფესორი, ნ. ნაცვლიშვილი - ასოცირებული პროფესორი, ე. ჟურავლიოვა - ასოცირებული პროფესორი, თ. ბარბაქაძე - ასოცირებული პროფესორი, ნ. ნარმანია - მკვლევარი, მ. სეფაშვილი - მკვლევარი, ნ. შარიქაძე - მკვლევარი

თანამედროვე მედიცინის და ბიოლოგიის უმნიშვნელოვანეს პრობლემას წარმოადგენს დაავადებების ნატიფი მოლეკულური და ბიოქიმიური მექანიზმების დადგენა. ამ თვალსაზრისით, განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს უჯრედის მეტაბოლიზმის და, მათ შორის, ენერგეტიკული პროცესების ცვლილება პათოლოგიური პროცესების დროს, რის გამოც მიტოქონდიაში მიმდინარე ბიოქიმიური და ბიოენერგეტიკული პროცესების შესწავლა წარმოადგენს თანამედროვე ბიოსამედიცინო მეცნიერებების ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას. უკანასკნელ წლებში დიდ ინტერესს იწვევს მიტოქონდრიის როლი უჯრედის სიცოცხლისუნარიანობაში და გარკვეული პათოლოგიების (მათ შორის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, ნეიროდეგენერაციული დაავადებების და ავთვისებიანი სიმსივნეების) განვითარებაში. კლინიკური გამოკვლევებიდან ცნობილია, რომ მცენარეული წარმოშობის პოლიფენოლური ნაერთების გარკვეულ ნაწილს ძლიერი ანტიოქსიდანტური, ანტიკანცეროგენული, ანთების საწინააღმდეგო და ნეიროპროტექტორული მოქმედება ახასიათებს. დადებითი ეფექტების ასეთი ფართო სპექტრი და ამ ნაერთების მაღალი ლიპოფილურობა საფუძველს გვაძლევს, ვივარაუდოთ, რომ ეს ნაერთები ადვილად გადიან ჰისტო-ჰემატურ ბარიერებს და პირდაპირ ზეგავლენას ახდენენ პათოლოგიური უჯრედის მიტოქონდრიული ბიოენერგეტიკაზე. აღნიშნულ მოსაზრებას აძლიერებს ის ფაქტიც, რომ პოლიფენოლური ნაერთები ცვლიან ზოგიერთი მიტოქონდრიული ფერმენტის აქტივობას *in vitro*. აქედან გამომდინარე, აქტუალური ხდება მცენარეული წარმოშობის პოლიფენოლური ნაერთების მიტოქონდრიაში მიმდინარე პროცესებზე ზემოქმედების შესწავლა. ამ მიზნით, შესწავლილი იყო ორი სხვადასხვა ჯგუფის პოლიფენოლური ნაერთის - რესვერატროლის და ნობილეტინის გავლენა თავის ტვინის მიტოქონდრიების

ბიოენერგეტიკული პროცესების მთელ სპექტრზე: მიტოქონდრიების მიერ ჟანგბადის მოხმარების ხარისხი, მიტოქონდრიული ჰექსოკინაზას აქტივობა, სუბცინატდეჰიდროგენაზას აქტივობა, NADH-დეჰიდროგენაზური აქტივობა, მიტოქონდრიების მიერ ჟანგბადის რეაქტიული ფორმების (ROS) გენერაცია. აღნიშნული კვლევის შედეგად გაირკვა ამ ნაერთების მოქმედების ზუსტი მოლეკულური სამიზნე მიტოქონდრიაში. მიღებულმა შედეგებმა გახსნა ახალი ქვემოპრევენციული და ანტიმისივური პრეპარატების შემუშავების პერსპექტივები. მიღებული შედეგების საფუძველზე მომზადდა და გამოქვეყნდა 1 სამეცნიერო სტატია და 5 თეზისი.

ინოზიტოლები და ეპილეპტოგენეზის პრევენცია

ხელმძღვანელი: რ. სოლომონია

მონაწილეები: ე. ლეფსვერიძე - სრული პროფესორი, მ. ნოზაძე - ასოცირებული პროფესორი, მ. კიკვიძე - ასოცირებული პროფესორი, ლ. წვერავა - დოქტორანტი

ეპილეფსია ფართოდ გავრცელებულ ნეიროპათოლოგიურ მდგომარეობას განეკუთვნება. ეპილეფსია ჰეტეროგენური სინდრომია და გამეორებადი და სპონტანური კრუნჩხვებით ხასიათდება. პაციენტების 20-30% არსებული ანტიეპილეფსიური პრეპარატებით (აეპ) თერაპიის მიმართ მედეგია. დღეისათვის არსებული აეპ-ით თერაპია სიმპტომატურია და კრუნჩხვით შეტევებს თრგუნავს, მაგრამ ეპილეფსიის განკურნებას ვერ ახერხებს. მკურნალობის სტრატეგიის შემუშავება, რომელიც ეპილეფსიის ჩამოყალიბების პროცესზე (ეპილეფტოგენეზზე) იმოქმედებს, უმნიშვნელოვანესი ამოცანაა. სამწუხაროდ, დღეისათვის არ არსებობს წამალი, რომელიც აღნიშნულ მოთხოვნას დააკმაყოფილებს და ადამიანებში ეპილეფტოგენეზის ეფექტურ პრევენციას უზრუნველყოფს.

ჩვენ მიერ წყალიკრეფიადან (*Aquilegia vulgaris* - აღმოსავლურ ხალხურ მედიცინაში ფართოდ გამოყენებული მცენარე ეპილეფსიისა და უძილობის სამკურნალოდ) იდენტიფიცირებული იქნა ორი ნაერთი, რომლებიც გამამინოერბოსმჟავას (გაემ) ა ტიპის რეცეპტორებზე მოქმედებს. ისინი იდენტიფიცირებული იქნა, როგორც მიო-ინოზიტოლი (მი) და ოლეამიდი (2)

შემდეგ ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ მი-ის წინასწარი ადმინისტრაცია მნიშვნელოვნად ამცირებდა პენტილენტეტრაზოლითა (პტზ) თუ კაენის მჟავით (კმ) გამოწვეული კრუნჩხვების სიძლიერეს. ჩვენ მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტებით ასევე ნაჩიხი იქნა, რომ ინოზიტოლების კიდევ ერთი წარმომადგენელი სცილოინოზიტოლი (სცი)მნიშვნელოვნად ამცირებს პენტილენტეტრაზოლით გამოწვეულ კრუნჩხვებს. მი-სა და სცი-ს ანტიკონვულსიური ეფექტები, სპეციფიკურია აღნიშნული ნაერთებისთვის, როგორც ინოზიტოლებისთვის. ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში ჩვენ ჯერ გამოვიწვიეთ ეპილეფსიური სტატუსის კაენის მჟავათი და შემდეგ ვცადეთ მიო-ინოზიტოლით ყოველდღიური დამუშავება. ჩვენ ვაჩვენეთ, რომ 28 დღის განმავლობაში მი-ით ყოველდღიური მკურნალობა ეპილეფტოგენეზის პროცესისთვის დამახასიათებელ ბიოქიმიურ ცვლილებებს ამცირებდა. სახელდობრ, კმ-ით გამოწვეული ეპილეფტოგენეზი, ჰიპოკამპში ამა-გლუტამატერგული რეცეპტორისა გლურ1 სუბერთეულის, კალციუმ-კალმოდულინ დამოკიდებული პროტეინ კინაზა II-ის და გამა-ამინოერბოს მჟავა ა-ტიპის რეცეპტორების გამა-2 სუბერთეულის რაოდენობის მნიშვნელოვან შემცირებასთან არის დაკავშირებული და მი-ით მკურნალობით აღნიშნული შემცირება თითქმის მთლიანად აღდგება. აღნიშნული შედეგები მიუთითებს, რომ მი-ით ქრონიკულ მკურნალობას მოლეკულურ დონეზე ანტიეპილეფტოგენური მოქმედება უნდა გააჩნდეს. ამჟამად ვსწავლობთ სპონტანური კრუნჩხვების სიხშირეს და სიძლიერეს და მთელ რიგ მოლეკულურ ბიოლოგიურ ცვლილებებს ეპილეფსიის ქრონიკულ ფაზაში, როდესაც უკვე შეწყვეტილი გვაქვს მიო-ინოზიტოლის ადმინისტრაცია.

რეკოგნიციული მეხსიერების მოლეკულური საფუძვლები

ხელმძღვანელი: რ. სოლომონია

მონაწილეები: მ. ნოზაძე - ასოცირებული პროფესორი, მ. კიკვიძე - ასოცირებული პროფესორი, მ. მეფარიშვილი - მკვლევარი, გ. მარგველანი - დოქტორანტი

დასწავლისა და მეხსიერების მოლეკულური საფუძვლების შეცნობის მთავარ სიძნელეს წარმოადგენს ტვინის იმ უბნის იდენტიფიკაცია, რომელიც მონაწილეობს შენახვის პროცესებში. ეს სიძნელე დიდწილად დამღუპლია მხედველობითი იმპრინტინგისათვის, რომელიც წარმოადგენს დასწავლის პროცესს, როდესაც ზოგიერთი სახეობის ახლად დაბადებულები, მათ შორის შინაური წიწილები, სწავლობენ და შემდგომ ამოიცნობენ წარდგენილი ობიექტის მახასიათებლებს. იმპრინტინგამდე არანაირ მხედველობით დასწავლას არ აქვს კვალი დამჩნეული ტვინზე. არსებობს მტკიცე თანმხვედრი მონაცემები, რომ წიწილების წინა ტვინის შემოსაზღვრული უბანი, მეზოპალიუმის მედიალური

და ინტერმედიალური ნაწილი (იმმ) ინახავს იმპრინტინგისა და ფრინველებში სხვა დასწავლის შედეგად მიღებულ ინფორმაციას. მეხსიერების კვალის ლოკალიზაციის დასაბუთების შედეგად, იმპრინტინგი წარმოადგენს მეხსიერების ნეირონული საფუძვლების შესასწავლ ძლიერ მოდელს: მისი საშუალებით შესაძლებელია დასწავლის რაოდენობრივი ქცევითი მაჩვენებლების კორელაცია რეგიონის ბიოქიმიური ცვლილებების რაოდენობრივ მაჩვენებლებთან. ამ თვისებების უპირატესობის საფუძველზე შესაძლებელი გახდა, დადგენილიყო დასწავლისათვის სპეციფიკური რიგი ცვლილებები გენთა ექსპრესიასა და ნეირონულად მნიშვნელოვანი ცილების რაოდენობაში. ყველა ეს ცვლილება დადებით კორელაციაშია წიწილების დასწავლის ხარისხთან არ არის განპირობებული ტრენინგის გვერდითი ეფექტებით და უმეტესობა მათგანი დროზე დამოკიდებულია.

ჩვენი უახლესი მონაცემები მიუთითებს, რომ მარცხენა იმმ-ის (მაგრამ არა სხვა სამი შესწავლილი უბნის) მიტოქონდრიები განვითარების ამ სტადიაზე შეიცავს სპეციფიკურ ფაქტორს/ფაქტორებს, რომლებიც აპირობებენ ციტოქრომ c ოქსიდაზას (ცოქ) კომპლექსის სუბერთეულების კოორდინირებულ ექსპრესიას. ეს მონაცემები ბადებენ საფუძველს ვარაუდისა, რომ ცოქ-ის კოორდინირებული აწყობის მოლეკულური მექანიზმები ადრეულად არის განვითარებული მარცხენა იმმ-ში, რაც საშუალებას აძლევს ამ რეგიონს, იფუნქციონიროს მეხსიერების შენახვის საიტად გამოჩეკვიდან რამდენიმე საათში.

ამ საკითხის შემდგომი შესწავლის მიზნით ჩვენ შევისწავლეთ: გრძელვადიანი მეხსიერებისათვის სპეციფიკური ცვლილებები მემბრანულ-მიტოქონდრიული ფრაქციის პროტეომში 2-განზომილებიანი ელექტროფორეზისა და მას-სპექტრომეტრის საშუალებით და მოვახდინე სარწმუნოდ განსხვავებული ცილოვანი მოლეკულების იდენტიფიკაცია. ერთ-ერთი მათგანი შეიძლება აპირობებდეს ცოქ-ის სუბერთეულების კოორდინირებულ ექსპრესიას მარცხენა იმმ-ში. ასევე იდენტიფიცირება რამდენიმე მიკრო-რნმ-ისა, რომლის რაოდენობაც სარწმუნოდ იცვლება დასწავლის პროცესში. მიმდინარეობს მათი რაოდენობის კორელაციური ანალიზი დასწავლის მაჩვენებელთან რეალური დროის პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციის მიდგომის გამოყენებით.