

Краткая информация о проекте

Наименование	AP19680470 «Участие фосфоинозитолдифосфата (PIP2) и калиевых каналов Kv7 в регуляции гипервозбуждения в модели эпилептической активности» (№ госрегистрации 0123PK00428).
Актуальность	Проблема состоит в том, что патологические приступы гипервозбуждения вызывают гибель нейронов и наблюдаются при эпилепсии и ряде других нейродегенеративных процессах. Природа ключевых ионных каналов, принимающих участие в генерации периодических всплесков гипервозбуждения, и их регуляция неизвестны. В настоящее время не установлены механизмы связи между активностью метаболитных рецепторов и электрической активностью мозга при эпилепсии. Идея проекта состоит в том, что низкопороговые Kv7 каналы являются связующим звеном между кальциевой сигнализацией и гипервозбуждением, поскольку они управляются не только электрическим потенциалом, но и природным лигандом фосфоинозитолдифосфатом. Это дает возможность активировать Kv7 каналы и подавлять гипервозбуждение, используя рецепторы, сопряженные с PLC и PI3K, регулируемыми уровнем PIP2.
Цель	Цель проекта состоит в выяснении роли рецепторов, сопряженных с PLC и PI3K, в регуляции калиевых каналов семейства Kv7 и возможности использования сигнального пути PIP2-Kv7 для подавления гипервозбуждения при эпилепсии.
Задачи	<ol style="list-style-type: none">1. Выявить участие и исследовать роль калиевых каналов семейства Kv7 в регуляции частоты и длительности пачек потенциалов действия в процессе гипервозбуждения при эпилептиформной активности в нейрональной сети гиппокампа крыс.2. Показать действие прямых активаторов и ингибиторов Kv7 на параметры синхронной пачечной активности и Ca²⁺ импульсов в нейронах в контроле и при эпилептиформной активности.3. Определить влияние каналов Kv7 на параметры электрических и кальциевых сигналов при переходе нейронов гиппокампа в режим синхронной эпилептической активности, индуцированной ослаблением ГАМК(A)-зависимого торможения.4. Зарегистрировать изменение параметров синхронной пачечной активности и Ca²⁺ импульсов при действии прямых ингибиторов и активаторов PLC и PI3K, регулирующих уровень PIP2.5. Зарегистрировать изменение параметров синхронной пачечной активности и Ca²⁺ импульсов при действии агонистов рецепторов, сопряженных с PLC и PI3K и изменяющих уровень PIP2. Показать, что активаторы и ингибиторы уровня PIP2 контролируют процесс гипервозбуждения в мозге, регулируя активность Kv7.6. Исследовать нейропротекторное действие активаторов Kv7 каналов. Показать, что нейропротекторное действие Kv7 каналов обусловлено более ранней терминацией пачек потенциалов действия в нейронах при эпилептиформной активности.
Ожидаемые и достигнутые результаты	В результате выполнения проекта будут показано участие калиевых каналов семейства Kv7 в регуляции частоты и длительности пачек потенциалов действия в процессе гипервозбуждения при эпилептиформной активности, индуцированный отменой ГАМК(A)-зависимого торможения.

	<p>Будет показана роль рецепторов, сопряженных с PLC и PI3K в PIP2-зависимой регуляции Kv7, генерации и терминации гипервозбуждения. Будет показано, что нейропротекторное действие активаторов Kv7 каналов обусловлено более ранней терминацией кластеров ПДС и импульсов кальция.</p>
<p>Имена и фамилии членов исследовательской группы с их идентификаторами (Scopus Author ID, Researcher ID, ORCID, при наличии) и ссылками на соответствующие профили</p>	<p>Руководитель проекта: Тусупбекова Гульмира Аблаевна кандидат медицинских наук, доцент; ЧНС; h=3; Researcher ID Web of Science: GEK-6286-2022; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9379-4687; Scopus Author ID: 57201525842.</p> <p>Члены исследовательской группы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Тулеуханов Султан Тулеуханович, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент Национальной Академии Наук Республики Казахстан, академик Национальной Академии Наук Высшей школы Казахстана; заведующий лабораторией биофизики, хронобиологии и биомедицины, ГНС; h-index=7; Researcher ID Web of Science: DZT-2440-2022; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9898-0507; Scopus author ID: 52964678500. 2. Оразова Салтанат Болатовна кандидат биологических наук, доцент; ЧНС; h-index=4; ResearcherID Web of Science: P-7854-2014 ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4380-2460; Scopus author ID: 6505619573. 1. Кенжеева Жанар Куралбаевна PhD, НС; ResearcherID Web of Science: GBU-3166-2022 ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0890-8035; Scopus author ID: 57330878300. 2. Қайрат Бақытжан Қайратұлы НС; ResearcherID Web of Science: AAF-2100-2019; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1742-2667 Scopus author ID: 58317238000. 3. Малибаева Арайлым Ержанқызы PhD докторант, МНС; h=1; ResearcherID Web of Science: DFN-8696-2022; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4759-9087; Scopus Author ID: 57219195116. 4. Абу Нурила Бауыржанқызы, магистр педагогических наук, МНС. 5. Саттыгулова Занзамгуль магистр технических наук, лаборант.
<p>Список публикаций со ссылками на них</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zinchenko V.P.; Kosenkov A.M.; Gaidin S.G.; Sergeev, A.I.; Dolgacheva L.P.; Tuleukhanov S.T. (2021) Properties of GABAergic Neurons Containing Calcium-Permeable Kainate and AMPA-Receptors. Life 2021, Volume 11 , Issue 12, 1309. Индекс цитирования -1, Q2 IF: 3.253, Перцентиль – 41%, https://doi.org/10.3390/life11121309 . 2. Ossikbayeva S., Khanin M., Sharoni Y., Trachtenberg A., Tuleukhanov S., Sensenig R., Rom S., Danilenko M., Orynbayeva Z. (2021) Curcumin and Carnosic Acid Cooperate to Inhibit Proliferation and Alter Mitochondrial Function of Metastatic Prostate Cancer Cells. Antioxidants (Basel, Switzerland), 10(10), 1591. Индекс цитирования – 6, Q1 IF: 7.675, Перцентиль – 85 %, https://doi.org/10.3390/antiox10101591 . 3. Shapovalov, Y.A., Gladyshev, P.P., Tuleukhanov, S.T., Shvetsova, E.V., Abdrasulova, Z.T. Radicals in Cellular Structures// Biophysics (Russian Federation) 2020, 65(4), pp. 587–598. Индекс цитирования –

- 0, Q4 IF 0,520, Процентиль - 14%, DOI: <https://doi.org/10.1134/S000635092004020X> ..
- 4 Dolgacheva L.P., Tuleukhanov S.T., Zinchenko V.P. Participation of Ca²⁺-Permeable AMPA Receptors in Synaptic Plasticity//*Biologicheskie Membrany*, 2020, 37(3), pp. 175–187. Индекс цитирования-0. Q4 IF 0,141, Процентиль-4%, DOI: 10.1016/j.tins.2007.01.006.
5. Zinchenko V.P., Gaidin S.G., Teplov I.Yu, Kosenkov A.M., Sergeev A.I., Dolgacheva L.P., and Tuleuhanov S.T. Visualization, Properties, and Functions of GABAergic Hippocampal Neurons Containing Calcium-Permeable Kainate and AMPA Receptors *Biochemistry (Moscow)*, Supplement Series A: Membrane and Cell Biology, 2020, Vol. 14, No. 1, pp. 44–53. Индекс цитирования -1, Q4 IF 0,694, Процентиль – 19%, DOI: <https://doi.org/10.1134/S1990747820010109>
6. Gaidin, S.G., Zinchenko, V.P., Teplov, I.Y., Tuleukhanov, S.T., & Kosenkov, A.M. (2019). Epileptiform activity promotes decreasing of Ca²⁺ conductivity of NMDARs, AMPARs, KARs, and voltage-gated calcium channels in Mg²⁺-free model. *Epilepsy research*, 158, 106224. Индекс цитирования – 6, Q3, IF 2.991, Процентиль-62%, <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106224> .
7. Teplov I.Yu., Tuleukhanov S.T., Zinchenko V.P. Regulation of action potential frequency and amplitude by T-type Ca²⁺ channel during spontaneous synchronous activity of hippocampal neurons. *Biophysics*, 2018, Vol. 63, No. 4, pp. 566–575. ISSN 0006-3509. Индекс цитирования - 4, Q4 IF 0,520, Процентиль - 14%, DOI:<https://dx.doi.org/10.1134/s0006350918040206>.
8. Maiorov, S.A., Kairat, B.K., Gaidin, S.G. et al. Activation of the Cannabinoid Receptors Suppresses Hyperexcitation of Rat Hippocampal Neuronal Networks In Vitro. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. A* 17, 169–175 (2023). <https://doi.org/10.1134/S1990747823030078>
9. Майоров С.А., Кайрат Б.К., Гайдин С.Г., Косенков А.М., Зинченко В.П. Активация каннабиноидных рецепторов подавляет гипервозбуждение нейрональных сетей гиппокампа крысы in vitro // *Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии*, 2023, Т. 40, № 3, стр. 194-202. <https://doi.org/10.31857/S0233475523030076> <https://sciencejournals.ru/view-article/?j=biomem&y=2023&v=40&n=3&a=BioMem2303007Maiorov>
10. Maiorov S. and Kairat B.K., Berezhnov A.V., Zinchenko V.P. and Gaidin S.G., Kosenkov A.M. Peculiarities of Ion Homeostasis in Neurons Containing Calcium-Permeable Ampa Receptors. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4586624> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4586624>
11. Қайрат Б.Қ., Төлеуханов С.Т., Зинченко В.П. Кальций-өткізуші каинатты рецепторлардың синапстық берілістегі рөлі // *Вестник КазНМУ.- 2020 г. -№ 1.- С.206-212.* Режим доступа: URL <https://cyberleninka.ru/article/n/kaltsiy-tkizushi-kainatty-retseptorlardy-sinapsty-berilistegi-r-li/viewer>
12. Қайрат Б.Қ., Төлеуханов С.Т., Зинченко В.П. Кальций-өткізуші АМРА-рецепторлардың синапстық берілістегі рөлі // *ҚазҰМУ*

	<p>хабаршысы. - 2020. - №4. – Б. . 245-252. Режим доступа: URL https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45612359</p> <p>13. Қайрат Б.Қ., Төлеуханов С.Т., Зинченко В.П. Нейрондардағы кальций гомеостазы мен кальций сигнализациясының ерекшеліктері // ҚазҰМУ хабаршысы. - 2021. - №1. – Б. 208-214. Режим доступа: URL https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46130762</p> <p>14. Кайрат Б.К., Гайдин С.Г., Зинченко В.П., Майоров С.А., Ларюшкин Д.П., Косенков А.М. Метод витальной идентификации нейронов, содержащих кальций-проницаемые АМРА-рецепторы // Восемнадцатый Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». Россия, Крым июнь, 2022 г. – С. 154. https://doi.org/10.29003/m2776.sudak.ns2022-18/154-155</p> <p>15. Сейтқадыр Қ.Ә., Зинченко В.П., Тулеуханов С.Т. Гиперқозу кезіндегі гиппокамп нейрондарының спонтанды белсенділігінің синхрондалу және десинхрондалу механизмдері // Вестник КазНМУ.- 2020 г. -№ 1.- С.508-512. Режим доступа: URL https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44282447</p> <p>16. Сейтқадыр Қ.Ә., Зинченко В.П., Тулеуханов С.Т. Культурадағы нейрондардың спонтанды синхронды белсенділігі (ССБ) ритмогенезіндегі циклдық нуклеотидтермен басқарылатын (HCN) каналдардың ролін зерттеу// Вестник КазНМУ.- 2020 г. -№ 1.- С.503-508. Режим доступа: URL https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44282446</p>
Информация о патентах и охранных документах	<p>1. Тулеуханов С.Т., Абдрасулова Ж.Т., Тусупбекова Г.А., Қайрат Б.Қ. Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права на объект под названием «Отчет о научно-исследовательской работе «Ритмогенез и регуляция спонтанной синхронной активности нейронов мозга при гипервозбуждении» (произведение науки) Авторское свидетельство № 16954 от «26» апреля 2021 года</p> <p>2. Тулеуханов С.Т., Абдрасулова Ж.Т., Тусупбекова Г.А., Қайрат Б.Қ. Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права на объект под названием «Отчет о научно-исследовательской работе «Механизмы защиты нейронов мозга от гибели при гипервозбуждении» (произведение науки) Авторское свидетельство № 17212 от «5» мая 2021 года</p> <p>3. Тулеуханов С.Т., Абдрасулова Ж.Т., Тусупбекова Г.А., Қайрат Б.Қ. Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права на объект под названием «Отчет о научно-исследовательской работе «Механизмы защиты нейронов мозга от гибели при гипервозбуждении» (произведение науки) Авторское свидетельство № 18340 от «3» июня 2021 года</p>