16A

Possible neurotherapeutic effect of Morin against 3-nitropropionic acid model of Huntington's disease

Thesis submitted for the fulfillment of Ph.D. Degree
in
Pharmaceutical Sciences
(Pharmacology and Toxicology)

By

Mohamed Amin Abdelrahman Amin El-Emam

Assistant lecturer at the Department of Pharmacology & Therapeutics
Faculty of Pharmacy, Pharos University in Alexandria
M.Sc. in Pharmaceutical Sciences (Pharmacology and Toxicology)
Faculty of Pharmacy, Cai ., University (2020)

Under the supervision of

Prof. Dr. Dalaal Moustafa Abdallah

Professor of Pharmacology& Toxicology
Faculty of Pharmacy
Cairo University

Assoc. Prof. Dr. Mennatallah Adel Gowayed

Associate Professor of Pharmacology &Toxicology
Faculty of Pharmacy
Pharos University in Alexandria

Faculty of Pharmacy

Cairo University

2024

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of :
Serial No : 866
Classification : 616.83

Abstract

Aims: Endoplasmic reticulum stress (ERS) with aberrant mitochondrial-ER contact (MERC), mitophagy, and apoptosis are interconnected determinants in neurodegenerative diseases. Previously, the potential of Morin hydrate (MH), a potent antioxidant flavonoid, to mitigate Huntington's disease (HD)-3-nitropropionic acid (3-NP) model by modulating glutamate/calpain/Kidins220/BDNF trajectory was proved. The present study aimed to evaluate its impact on combating the ERS/MERC, mitophagy, and apoptosis.

Methods: Rats were subjected to 3-NP for 14 days and post-treated with MH and/or the ERS inducer WAG-4S for 7 days. Disease progression was assessed by gross inspection and striatal biochemical, histopathological, immunohistochemical, and transmission electron microscopical (TEM) examinations. A molecular docking study was attained to explore MH binding to mTOR, JNK, the kinase domain of IRE1-α, and IP3R.

Key findings: MH decreased weight loss and motor dysfunction using open field and rotarod tests. It halted HD degenerative striatal neurons and nucleus/mitochondria ultra-microscopic alterations reflecting neuroprotection. Mechanistically, MH deactivated striatal mTOR/IRE1-α/XBP1s&JNK/IP3R, PINK1/Ubiquitin/Mfn2, and cytochrome c/caspase-3 signaling pathways, besides enhancing p-PGC-1α and p-VDAC1. WAG-4S was able to ameliorate all effects initiated by MH to different extents. Molecular docking simulations revealed promising binding patterns of MH and hence its potential inhibition of the studied proteins, especially mTOR, IP3R, and JNK.

Significance: MH alleviated HD-associated ERS, MERC, mitophagy, and apoptosis. This is mainly achieved by combating the mTOR/IRE1-α signaling, IP3R/VDAC hub, PINK1/Ubiquitin/Mfn2, and cytochrome c/caspase 3 axis to be worsened by WAG-4S. Molecular docking simulations showed the promising binding of MH to mTOR and JNK as novel identified targets.

Keywords: MH; 3-nitropropionic acid; Huntington's disease; ER stress; mitophagy; neuronal apoptosis

المستخلص العربي

الأهداف: يعد إجهاد الشبكة الإندوبلازمية (ERS) مع اتصال الشبكة الإندوبلازمية والميتوكوندريا (MERC)، وعملية البلعمة، وموت الخلايا المبرمج من المحددات المترابطة في الأمراض التنكسية العصبية. في السابق، أثبت إمكانات مورين هيدرات (MH)، وهو فلافونويد قوي مضاد للأكسدة، للتخفيف من مرض هنتنغتون HD نموذج حمض 3-نيتروبروبيونيك (3-NP) عن طريق تعديل مسار الغلوتامات / كالبين / BDNF/ Kidins220 . الدراسة الحالية تهدف إلى تقييم تأثيره على مكافحة إجهاد الشبكة الإندوبلازمية /اتصال الشبكة الإندوبلازمية والميتوكوندريا، والتخفيف من حدة البلعمة، وموت الخلايا المبرمج.

الطرق: تم إعطاء الجرذان حمض 3- نيتروبروبيونيك لمدة 14 يومًا وتم علاجها بعد ذلك باستخدام مورين هيدرات و/أو محفز إجهاد الشبكة الإندوبلازمية WAG-4S لمدة 7 أيام. تم تقييم تطور المرض عن طريق الفحص الإجمالي والفحوصات البيوكيميائية والتشريحية المرضية والكيميائية المناعية والفحص بالمجهر الإليكتروني النافذ (TEM). تم إجراء دراسة الإلتحام الجزيئي لاستكشاف ارتباط مورين هيدرات بـ mTOR وJNK ومجال كيناز لـ IRE1-α وIP3R.

النتائج الرئيسية: قلل مورين هيدرات من فقدان الوزن والخلل الحركي باستخدام اختبارات المجال المفتوح والعمود الدوار. لقد أوقف تنكس الخلايا العصبية في المخطط و التغيرات المجهرية الدقيقة في النواة / الميتوكوندريا و هذا يعكس الحماية العصبية. ميكانيكيًا، قام مورين هيدرات بإلغاء تنشيط مسارات mTOR/IRE1-α/XBP1s&JNK/IP3R وPINK1/Ubiquitin/Mfn2 ومسار caspase-3/cytochrome c ، إلى جانب تعزيز *p*-PGC-1α و*p*-VDAC1. كان WAG-4S قادرًا على تخفيف جميع التأثيرات التي بدأها مورين هيدرات بدرجات متفاوتة. كشفت عمليات محاكاة الالتحام الجزيئي عن أنماط ربط واعدة لمورين هيدرات ، وبالتالي تثبيطها المحتمل للبروتينات المدروسة، وخاصة mTOR وIP3R وJNK.

الأهمية: خفف مورين هيدرات من إجهاد الشبكة الإندوبلازمية و اتصال الشبكة الإندوبلازمية والميتوكوندريا وعملية البلعمة وموت الخلايا المبرمج المرتبط بمرض هنتنغتون. يتم تحقيق ذلك بشكل أساسي من خلال مكافحة إشارات mTOR/IRE1-α، ومحور IP3R/VDAC، وPINK1/Ubiquitin/Mfn2، ومحور caspase-3/cytochrome c التي تتفاقم بواسطة WAG-4S. أظهرت عمليات محاكاة الالتحام الجزيئي الارتباط الواعد لمورين هيدرات بـ mTOR وJNK كأهداف جديدة محددة.

الكلمات الدالة: MH , حمض 3-نيتروبروبيونيك, مرض هنتنغتون, إجهاد الشبكة الإندوبلازمية, عملية البلعمة, موت الخلايا المبرمج للأعصاب