

ABSTRACT

While the relationship between epilepsy and circadian dysregulation is known, we know very little about circadian oscillations of the transcription factors which are responsible from modulating the gene expression in health and disease pathologies. This study aims to characterise circadian dynamics of one of the identified and prominent transcription factors in epilepsy – the Zbtb14.

In pursuit of this objective, protein rhythmicity of the Zbtb14 is observed in the ventral and dorsal hippocampus and the somatosensory cortex using immunohistochemistry, and in cytoplasmic and nuclear protein extracts of the hippocampus using western blot. The downregulated genes with ZF5 motif in their promoters identified in an *in vitro* model of epileptiform discharges is characterised. Zbtb14 protein expression is investigated in two time points in an *in vivo* model of epilepsy model.

The study showed that Zbtb14 protein only has a rhythmic expression in the ventral hippocampus but not in the dorsal hippocampus and the somatosensory cortex. Additionally, the cytoplasmic and nuclear dynamics of the Zbtb14 protein are different. I identified the downregulated genes in *in vitro* model of epileptiform discharges are mainly responsible from synaptic plasticity and transmission. Furthermore, the epilepsy pathology affected the Zbtb14 transcription factor expression in a time-dependent manner. My research shows that the studies on circadian regulations of the transcription factors can be beneficial target to unravel the disease pathologies and potential therapeutics.

Keywords: Zbtb14, epilepsy, hippocampus, circadian rhythm, chronotherapy

STRESZCZENIE

Chociaż związek między padaczką a deregulacją cyklu okołodobowego jest znany, wiemy bardzo niewiele o okołodobowych oscylacjach poziomów czynników transkrypcyjnych, które są odpowiedzialne za modulowanie ekspresji genów w padaczce. Niniejsze badanie miało na celu scharakteryzowanie dynamiki okołodobowej czynnika transkrypcyjnego Zbtb14, który był zidentyfikowany przez nas zespół jako potencjalnie ważny w patologii padaczki.

W ramach projektu zbadano poziomy i lokalizację białka Zbtb14 w brzuszny i grzbietowy hipokampie oraz korze somatosensorycznej przy użyciu immunohistochemii, a także poziomy Zbtb14 we frakcjach cytoplazmatycznej i jądrowej hipokampa przy użyciu Western blot. Scharakteryzowano *in silico* promotory genów o obniżonym poziomie ekspresji w modelu wyładowań padaczkowych *in vitro*. Ponadto zbadano ekspresję białka Zbtb14 w dwóch punktach czasowych w cyklu okołodobowym w modelu padaczki *in vivo*.

Badanie wykazało, że białko Zbtb14 wykazuje rytmiczną ekspresję tylko w hipokampie brzuszny, ale nie w hipokampie grzbietowy i korze somatosensorycznej. Dodatkowo, dynamika zmian poziomów białka Zbtb14 cytoplazmie i jądrze jest różna. Stwierdzono, że promotory genów o obniżonym poziomie ekspresji w modelu wyładowań padaczkowych *in vitro* charakteryzują się obecnością miejsca wiązania czynnika transkrypcyjnego Zbtb14, a ich produkty biorą udział w plastyczności i transmisji synaptycznej. Ponadto, padaczka wpływała na ekspresję czynnika transkrypcyjnego Zbtb14 w sposób zależny od cyklu okołodobowego. Moje badania pokazują, że badania okołodobowej regulacji czynników transkrypcyjnych mogą być wykorzystane w odkrywaniu mechanizmów choroby i potencjalnych celów terapeutycznych.

Słowa kluczowe: Zbtb14, padaczka, hipokamp, rytm okołodobowy, chronoterapia