

Rola deaminazy AMP i wpływ zahamowania jej aktywności na funkcjonowanie mitochondriów w eksperymentalnym niedotlenieniu i niewydolności serca

Badania analizujące związek między różnorodnością genetyczną u ludzi, a chorobami serca wykazały, że pacjenci z mutacją genu AMPD1 radzą sobie lepiej z niewydolnością serca i chorobą niedokrwienną. Prowadzone dotychczas badania, które próbowały ustalić mechanizm wykazały, że aktywność enzymu deaminazy AMP jest zmniejszona w sercu, co powoduje zwiększoną produkcję adenozy, która chroni serce przed uszkodzeniem. Ponadto stwierdzono, że aktywowany jest inny enzym: kinaza białkowa regulowana przez AMP, jednak rola tej zmiany nie jest znana. Kinaza białkowa regulowana przez AMP kontroluje przemiany energii w sercu i innych narządach. Kluczowym elementem przemian energetycznych jest funkcja wewnątrzkomórkowych organelli nazywanych mitochondriami. Projekt ten zbada w jaki sposób funkcjonowanie mitochondriów zmienia się w sercu, gdy aktywność deaminazy AMP jest zmniejszona w niewydolnym sercu lub gdy ograniczona jest dostępność tlenu. Badanie to będzie prowadzone z zastosowaniem genetycznie zmodyfikowanych myszy, których serca są szczególnie wrażliwe na uszkodzenie podczas ograniczonego zaopatrzenia w tlen. U myszy tych wprowadzono kolejną modyfikację: usunięcie genu deaminazy AMP, podobnie do sytuacji występującej u ludzi z mutacją AMPD1. Eksperymenty z tymi myszami ujawnią, czy mitochondria rzeczywiście funkcjonują lepiej, jeśli rozwinie się choroba serca w sytuacji gdy niższa jest aktywność deaminazy AMP. Takie analizy nie są możliwe bezpośrednio u ludzi. Druga część projektu przetestuje inhibitory deaminazy AMP, które niedawno stały się dostępne i są potencjalnymi kandydatami do stosowania jako leki w chorobach układu krążenia. W ostatnim etapie, inhibitory deaminazy AMP będą testowane w hodowanych komórkach ludzkich i wycinkach uzyskanych z eksplantowanych serc ludzkich w celu porównania efektów i potwierdzenia, czy wyniki badań na myszach można zastosować w patologii człowieka. Ten projekt dostarczy nowych ważnych informacji na temat mechanizmu chorób serca i sposobów ich zapobiegania. Wyniki tego projektu pomogą znaleźć nowe leki możliwe do zastosowane w chorobach serca.