

Choroby sercowo-naczyniowe (CVD) i choroba Alzheimera (AD) są głównymi problemami zdrowia publicznego w społeczeństwach uprzemysłowionych. Ponieważ znane czynniki ryzyka nie pozwalają dokładnie przewidzieć CVD lub AD, identyfikacja nowych czynników ryzyka i ich mechanizmów działania mają istotne znaczenie dla zdrowia publicznego. Podwyższony poziom homocysteiny (Hcy) jest nowym czynnikiem ryzyka dla CVD i AD. Jednak mechanizmy leżące u podstaw zaangażowania podwyższonego Hcy w tych chorobach nie są w pełni zrozumiałe. We naszych wcześniejszych badaniach stwierdziliśmy, że chemicznie reaktywny i toksyczny metabolit Hcy, tiolakton-Hcy, uszkadza białka w organizmie ludzkim, generując modyfikację KHcy na resztach lizyny białka. Modyfikacja KHcy w białkach jest powiązana ze stanem zapalnym, zakrzepicą, udarem, CVD i AD. Obecny projekt proponuje badania modyfikacji KHcy w białkach histonowych, ważnych dla prawidłowej ekspresji genów, w sercu i mózgu przy użyciu modeli myszy o podwyższonej Hcy.

Nasza hipoteza mówi, że modyfikacja KHcy w histonach jest indukowana przez podwyższony poziom Hcy, cechą kliniczną związaną z chorobami serca i mózgu; zmienia to normalną funkcję histonów i prowadzi do choroby. Aby zweryfikować tę hipotezę, określimy wzory modyfikacji KHcy w histonach i ich wpływ na normalne modyfikacje histonów (acetylacja/metylacja) w sercu i mózgu. Zbadamy te modyfikacje w histonach związanych w regionach regulatorowych genów mózgu myszy, których upośledzenie zostało powiązane z chorobami neurologicznymi u ludzi, w tym AD. Będziemy również badać rolę neuroprotektynowego enzymu Blnh w modyfikacjach histonów i ekspresji genów w mózgu myszy.

Mapowanie miejsc modyfikacji KHcy histonów w sercu i mózgu oraz wyjaśnianie, w jaki sposób wpływają one na homeostazę acetylacji/metylacji histonów, jest ważnym warunkiem wstępnym dla zrozumienia ich roli w chorobach układu sercowo-naczyniowego i mózgu. Ponieważ modyfikacje histonów są zachowane między myszami i ludźmi, nasze wyniki będą się stosowały również do ludzi. Nasze proponowane nowe zastosowania technologii spektrometrii masowej do ilościowego oznaczania modyfikacji KHcy we wszystkich miejscach lizyny dla każdego histonu *in vivo* dostarczy ważnych wglądów w ich rolę w zdrowiu i chorobie, z implikacjami dla leczenia i zapobiegania.