

Wpływ karbamyłacji na aktywność i biologiczne funkcje konwertazy angiotensyny I (ACE1).

Modyfikacje potranslacyjne są to regulowane enzymatycznie lub chemiczne reakcje, do których może dochodzić wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo, już po procesie syntezy białka, co może obejmować takie procesy jak na przykład ograniczone trawienie proteolityczne czy kowalencyjne dołączanie dodatkowych grup funkcyjnych. Takie zmiany mogą wpływać na charakter chemiczny całej cząsteczki, regulując jej stabilność i biologiczną aktywność. Występowanie rozmaitych modyfikacji znacząco wpływa na zwiększenie zróżnicowania proteomu, a ponadto bardzo często modyfikacje mogą stanowić wskazówkę co do zachodzenia w danym organizmie procesów patologicznych. Jednym z takich przykładów jest karbamyłacja, chemiczna modyfikacja aminokwasu lizyny do homocytruliny, zachodząca pod wpływem cyjanianów generowanych wskutek na przykład rozkładu krążącego we krwi mocznika. Modyfikacja ta zachodzi na małą skalę w warunkach fizjologicznych, jednakże wskutek zmian patologicznych obniżających zdolność filtracyjną nerek, stężenie mocznika, a więc i cyjanianów we krwi zwiększa się, prowadząc do zintensyfikowania procesu karbamyłacji. Wśród schorzeń charakteryzujących się niewydolnością nerek jest przewlekła choroba nerek (chronic kidney disease, CKD), która dotyka nawet 13% światowej populacji. Przyczynami tak szerokiego rozpowszechnienia tej choroby mogą być rozmaite czynniki jak cukrzyca, zapalne choroby kłębuszków nerkowych, zaburzenia ciśnienia krwi czy wiek. Leczenie przewlekłej choroby nerek jest głównie objawowe, mające na celu opóźnienie jej postępowania, a w jej zaawansowanych stadiach jedynymi opcjami pozostają dializa lub przeszczep nerki.

Popularną strategią leczenia przewlekłej choroby nerek pozostaje kontrolowanie ciśnienia krwi poprzez podawanie inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny I (ACE1). ACE1 jest kluczowym elementem systemu renina-angiotensyna-aldosteron dzięki zdolności do konwersji angiotensyny I do wazokonstrykcyjnego peptydu, angiotensyny II, oraz inaktywacji kilku rodzajów wazodylatacyjnych peptydów (jak na przykład bradykinina), czego końcowym skutkiem jest zwiększenie ciśnienia krwi. Ponadto ACE1 odgrywa rolę w regulacji wrodzonej i nabytej odpowiedzi odpornościowej, a nawet został wskazany jako potencjalny mechanizm leczenia choroby Alzheimera. Podawanie inhibitorów tego enzymu obniża ciśnienie krwi, chroniąc nefrony przed kolejnymi uszkodzeniami, ale z powodu pełnienia przez ACE1 szerokiego wachlarza funkcji, może też prowadzić do rozmaitych skutków ubocznych. Ze względu na podwyższony poziom tego enzymu we krwi pacjentów cierpiących na przewlekłą chorobę nerek, jest wysoce prawdopodobne, że ulega on modyfikacjom potranslacyjnym, w tym karbamyłacji. To z kolei może stanowić kolejną przyczynę występowania licznych komplikacji towarzyszących niewydolności nerek.

Z tego względu celem naszego projektu jest opisanie zmian jakim ulega ACE1 na skutek karbamyłacji:

1. Potwierdzimy obecność karbamyłowanych cząsteczek ACE1 w próbkach od pacjentów poddawanych dializie.
2. Zmapujemy reszty lizyn w sekwencji tego enzymu najbardziej podatne na tę modyfikację.
3. Zbadamy funkcjonalne zmiany jego aktywności, w tym jego powinowactwo do znanych substratów ACE1 takich jak angiotensyna I, bradykinina, substancja P i angiotensyna 1-7, oraz zdolność produktów tych reakcji do pobudzania komórek eukariotycznych.
4. Sprawdzimy skuteczność stosowanych klinicznie inhibitorów ACE1 wobec karbamyłowanej cząsteczki enzymu.

Realizacja tego projektu umożliwi gruntowną ocenę wpływu karbamyłacji na aktywność i biologiczne funkcje ACE1, i zasadności kontynuowania dotychczas stosowanych w przypadku przewlekłej choroby nerek terapii. Może też wskazać potencjalne nowe strategie terapeutyczne, poprawiające jakość życia pacjentów.