

**LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
INFORMACIJA APIE PROJEKTĄ**



Projekto pavadinimas	Mitochondrijos, azoto monoksidas ir citochromą C redukuojantys junginiai apsaugant miokardą ir smegenis nuo išeminių pažeidimų
Veiksmų programa	Žmoniškųjų išteklių plėtros veiksmų programa
Veiksmų programos prioritetas	3 prioriteto „Tyrėjų gebėjimų stiprinimas“ įgyvendinimo priemonė VP-3.1-ŠMM-07-K „Parama mokslininkų ir kitų tyrėjų mokslinei veiklai“
Veiksmų programos prioritetu priemonė	Visuotinės dotacijos priemonė
Projekto kodas	VP1-3.1-ŠMM-07-K-01-130
Projekto trukmė	48 mėn. (iki 2015-03-31)
Projekto vykdytojas	Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Trumpas projekto aprašymas	<p>Neuronai ir širdies ląstelės žūsta išemijos-reperfuzijos metu, o sustabdžius ląstelių žūtį, galima būtų išvengti neurologinių sutrikimų atsiradimo po smegenų insulto ar neonatalinio hipoksinio pažeidimo, širdies nepakankamumo vystymosi po miokardo infarkto ir kitų patologijų. Mitochondrijų nespecifinio pralaidumo poros (MNPP) atsidarymas yra laikomas vienu svarbiausių veiksnių išeminiame-reperfuziniame pažeidime. Manoma, kad NO bei estrogenai gali reguliuoti MNPP. Pastarųjų metų tyrimai taip pat rodo, kad apoptozinė ląstelių žūtis gali būti reguliuojama ir post-mitochondriniame lygmenyje, po citochromo c išėjimo į citoplazmą, tačiau tokios reguliacijos mechanizmai nėra aiškūs. Teikiamame projekte siekiama nustatyti NO ir estrogenų poveikyje atsirandančius širdies ir smegenų mitochondrijų proteomos pokyčius, susijusius su baltymų kinazės G aktyvumu ir galinčius daryti įtaką MNPP reguliacijai išemijos-reperfuzijos metu. Taip pat projekte bus tikrinama hipotezė, kad cheminiai junginiai, tarp jų ir bioaktyvūs augalų junginiai – maisto komponentai, tiesiogiai ar netiesiogiai redukuojantys citochromą c, gali apsaugoti širdies bei smegenų ląsteles nuo apoptozės išemijos-reperfuzijos metu.</p> <p>Išeminės ligos, tokios kaip miokardo infarktas ir insultas, yra vienos svarbiausių žmonių mirtingumo ir nedarbingumo priežasčių Europoje, o hipoksijos sukeltas naujagimių smegenų pažeidimas gali sąlygoti neurologinius raidos sutrikimus, smarkiai paveikiančius vaiko, jo šeimos ir visuomenės gyvenimą. Todėl išeminių ligų, sukeliančių smegenų ir širdies sutrikimus, molekulinį mechanizmų detalus išaiškinimas leistų ieškoti naujų, pažangių priemonių ląstelių gyvybingumui išsaugoti ir turėtų didžiulę klinikinę</p>

svarbą - stabdytų išeminių ligų progresavimą, sumažintų komplikacijų riziką, prailgintų gyvenimo trukmę ir kokybę.

Nustatyta, kad mitochondrijos yra ypatingai svarbios sukeltant ląstelių žūtį širdies ir smegenų išemijos metu dėl mitochondrijų nespecifinio pralaidumo poros (MNPP) atsidarymo (Halestrap 2000). MNPP sąlygoja citochromo c ir kitų apoptozę indukuojančių baltymų išėjimą iš mitochondrijų į citoplazmą, dėl ko aktyvinamos kaspazės ir ląstelių žūtis. MNPP sąlygota mitochondrijų disfunkcija sukelia ir nekrozę. Todėl tyrimai, vykdomi siekiant apsaugoti mitochondrijas nuo išemijos sąlygotos MNPP, yra itin perspektyvūs širdies ir smegenų protekcijai.

Vienas iš tokių apsauginių mechanizmų yra neseniai atrastas išeminis treniravimas (preconditioning). Tiek išeminis (trumpi, nesukeliantys pažeidimo išemijos periodai su reperfuzija), tiek farmakologinis treniravimas apsaugo širdies ląsteles nuo vėlesnių ilgų išemijos/reperfuzijos (I/R) periodų. Nustatyta, kad NO, susidaręs veikiant eNOS, apsaugo širdies ląsteles ir dalyvauja tiek pradinėje išeminio treniravimo fazėje (Jones 1999; 2006; Sumeray 2000), tiek ir vėlyvoje (1-3 dieną) (Kanno 2000, Zingarelli 2002, Salloum 2003). NO donorai ar širdies transfekcija su iNOS taipogi gali apsaugoti nuo I/R pažeidimų eksperimentuose su gyvūnais (Li 2003). Tačiau klinikoje šių tyrimų rezultatus panaudoti kol kas sudėtinga dėl to, kad ilgalaikė iNOS raiška gali pažeisti miocitus, be to, ne visi apsaugos mechanizmai yra pilnai išaiškinti.

Teigiama, kad NO, veikdamas per baltymų kinazę G (PKG), apsaugo ląsteles nuo žūties dėl MNPP blokavimo (Takuma 2001), o MNPP, kaip svarbiausias pažaidos mechanizmas I/R metu, yra patvirtintas daugelyje sistemų (Kim 2004; Hausenloy 2003, Halestrap 2004; Costa 2005). Mes ir kiti tyrėjai parodėme, kad PKG gali didinti mitochondrijų atsparumą išemijos sukeltam MNPP, bet molekuliniai PKG taikiniai mitochondrijose iki šiol neišaiškinti. Šių taikinių išaiškinimas būtų svarbus atradimas ne tik nustatant MNPP struktūrą bei reguliaciją, bet ir padėtų kryptingiau kurti naujas širdies apsaugos priemones.

Manoma, kad NO dalyvauja ir išeminiame smegenų treniravime. Treniravimo vėlyvuju laikotarpiu susidaręs NO, veikiant nNOS, reguliuoja glutamato nešiklių aktyvumą, tokiu būdu padidindamas neuronų išgyvenamumą (Yamada 2006). Kituose tyrimuose parodyta, kad vėlyvame treniravime dalyvauja iNOS ir peroksinitritas (Orio 2007). Ankstyvos treniravimo fazės smegenyse yra mažiau ištirtos, tačiau manoma, kad jose dalyvauja tiek eNOS (Gidday 2006; Orio 2007), tiek iNOS, ir kad būtent šis fermentas sąlygoja padidėjusį mitochondrijų atsparumą I/R (Cho 2005). Ar gali NO apsaugoti smegenų ląsteles nuo I/R sukulto MNPP, kol kas nenustatyta.

Manoma, kad prielaidos MNPP atsiranda išemijos metu, tačiau pati apoptozė vystosi reperfuzijos metu, kai atstatoma

	ATP sintezė. Šiuo požiūriu geriausia terapinė priemonė prieš I/R sukeltą ląstelių žūtį būtų blokuoti MNPP atsidarymą, tačiau tokios intervencijos klinikinėje praktikoje ne visada įmanomos. Todėl yra būtina ieškoti priemonių, kaip apsaugoti nuo ląstelių žūties vėlesnėse (post-mitochondrinėse, t.y. po MNPP atsidarymo) stadijose. Teikiamas projektas numato prisidėti prie šios problemos sprendimo.
Dabartinė projekto veiklų įgyvendinimo situacija* (trumpa informacija keliais sakiniais)	Sudarytos darbo sutartys su mokslinio tyrimo vadovu ir mokslinės grupės nariais. Paskelbti du pranešimai konferencijoje.
Bendra projekto vertė: suma su PVM	1364382
Įsisavinta lėšų suma (arba procentinė dalis)	335838

* šiuo metu vykdomiems projektams