

Kokkuvõte

Üks südame energiaülekanne võtmetegureid on kreatiinkinaasi (CK) süsteem. Kreatiinkinaasi süsteem mängib olulist rolli ajalises ja ruumilises energia puhverdamises südame kontraktsioonide ajal. Kreatiinkinaasi süsteemi toimimiseks on vajalik kreatiini olemasolu rakkudes. Kreatiini sünteesitakse kaheetapilise protsessi käigus, mis hõlmab arginiini: glütsiinamidinotransferaasi (AGAT) ja guanidinoatsetaatamidinotransferaasi (GAMT) ensüüme. Mõistmaks täpsemalt südamepuudulikkusega seotud patofüsioloogilisi mehhanisme, nagu häiritud energiaülekanne ja kaltsiumi käitlemine kardiomyotsüütides on üheks võimaluseks neid aspekte uurida mudelloomas, milles kreatiinkinaasi süsteemi funktsioon on vaigistatud läbi kreatiini puudulikkuse.

Antud töös kasutati kreatiini puudulikkuse mudelloomana AGAT geeni *knockout* hiiri. Varasemad uuringud nende hiirtega on näidanud olulist mõju kardiomyotsüütide kaltsiumi käitlemisele, näiteks vähenenud kaltsiumi voog läbi L-tüüpi kaltsiumkanalite ja tõenäoline diaadilise ruumi ümberkujunemine, mis kumbki huvitaval kombel ei ole otseselt seotud CK süsteemiga. Lisaks on leitud selles hiireliinis, et sarkoendoplasmaatilise retikulumi kaltsiumi ATPaasi (SERCA) aktiivsus on vähenenud, mis on otseselt seostatav just AGAT-KO hiirte inaktiivse CK süsteemiga.

Selle töö eesmärgiks oli uurida SERCA, mille aktiivsust moduleerib fosfolambaan (PLB) ja rüanodiini retseptorite (RyR), mis on kaltsiumi vabastamise kanalid südamelihaskudedes ning paiknevad peamiselt diaadis, peamisi regulatsioonimehhanisme. Selleks hinnati põhjalikult PLB ja RyR ekspressioonitasemeid ja fosforüülimise olekut AGAT-KO hiirtes võrreldes metsiktüübiga. Vastupidiselt ootustele, leiti antud töö tulemusena, et varasemalt kirjeldatud ümberkujunenud kaltsiumi käitlemine antud hiireliinis ei ole seotud PLB ja RyR ekspressioonitasemete ja fosforüülimise olekutega. See aga viitab tugevalt muude regulatiivsete mehhanismide kaasamisele antud hiireliinis ning on sisendiks järgnevatele teadusuuringutele. Üheks tulevikusuunaks võiks olla SERCA vähenenud aktiivsuse edasine uurimine, kus võiks vaadata muud regulatoorseid, nagu SUMO ja HRC. Teiseks suunaks võiks olla RyR-i klasterite struktuurse ümberpaiknemise ja nende sünkroonse aktivatsiooni uuringud antud hiireliinis.