

Project Code : RSA5780057

Project Title : Study of the mitophagic activity in individual fibroblasts carrying the homoplasmic m.11778G>A mutation of Thai patients with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) disease

Investigator :Dr. Chayanon Peerapittayamongkol, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol Univeristy

E-mail Address : Chayanon.pee@mahidol.ac.th

Project Period : 3 years

This research is focused on three main important but related aspects of mitochondria—the powerhouse organelles residing in the cell with their own genetic materials. First, the balance of interconnected network vs fragmented forms of mitochondria is adaptable to metabolic need, development and stress conditions. Perturbation in this balance is likely ensuing the next aspect. Second, bioenergetics—keeping the proton gradient across inner membrane reflecting mitochondrial potential is the signature of healthy mitochondria and adequate supply of cellular energy in the form of ATP. Third, quality control of mitochondria—the process of recognition of damaged mitochondria and proper removal by lysosomal degradation of the whole organelle, namely mitophagy. Using a rare heritable form of blindness, namely Leber's hereditary optic neuropathy (LHON), as a model, we ask the question whether the three aspects related to mitochondria involve in the expression of disease or not. The basis of LHON disease is the mutation in the genetic material inside the organelle. Even though, all cells are full of mitochondria with the mutation—there is only 50% chance of developing the disease in male and to a lesser extent in female. The three aspects of mitochondria are also the mainstay of many age-related diseases in nowadays Thai society e.g. Alzheimer disease, Parkinson disease as well as cardiovascular disorders. With the advent of automated optic system plus image analysis software, unbiased-measurement of mitochondrial fission, membrane potential and quality control are emerged as important key not only to study the disease mechanism but also the for drug screening. Here, we reported using the three aspects of mitochondria to answer the question on disease expression in LHON. There are more than one mechanisms to prevent or to get the disease of course. One of the mechanism we uncover is the mitophagy. In one family, the patient who already develop the disease seemed to have limited ability to get rid of damaged mitochondria while his relative had higher levels of mitophagic activity resulting borderline energetic status.

Keywords : LHON, mitophagy, mitochondrial membrane potential

สัญญาเลขที่ : RSA5780057

ชื่อโครงการ : โครงการบทบาทของไมโทฟาจี และการแสดงออกของโรคทางพันธุกรรมไมโทคอนเดรีย

ชื่อผู้วิจัย : อ.ดร.นพ.ชยานนท์ พีระพิทยมงคล ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : Chayanon.pee@mahidol.ac.th

Project Period : 3 ปี

การวิจัยในครั้งนี้มุ่งเข้าไปทางคุณลักษณะสามอย่างที่เกี่ยวข้องกันของไมโทคอนเดรีย ที่เป็นออร์แกเนลล์ที่สำคัญของเซลล์เพราะเป็นแหล่งผลิตพลังงาน และมีสารกำหนดพันธุกรรมเป็นของตัวเอง ประการแรก สมดุลของภาวะที่ไมโทคอนเดรียเชื่อมต่อกันเป็นโครงข่าย และภาวะที่แตกหักเป็นท่อนสั้นๆ โดยสมดุลนี้สามารถปรับเปลี่ยนไปตามความต้องการของเมแทบอลิซึมของเซลล์ การเจริญเติบโต และตอบสนองต่อภาวะเครียด การรบกวนสมดุลนี้อาจส่งผลต่อไมโทคอนเดรียในเรื่องของชีวพลังงาน ในส่วนของการกักเก็บโปรตอนไว้ด้านนอกของเยื่อหุ้มชั้นในไมโทคอนเดรีย สามารถวัดได้เป็นความต่างศักย์ทางไฟฟ้าที่บ่งบอกถึงสุขภาพที่ดีของไมโทคอนเดรีย และศักยภาพในการสังเคราะห์พลังงานในรูปของ ATP ประการที่สองคือกระบวนการกำจัด และกำจัดไมโทคอนเดรียที่เสียหาย และนำส่งไปทำลายโดยไลโซโซมต่อไป กระบวนการกำจัดไมโทคอนเดรียนี้เราเรียกว่าไมโทฟาจี การวิจัยนี้ศึกษาโรคตาบอดทางพันธุกรรมที่เรียกว่าลอน โดยเน้นที่คุณลักษณะทั้งสามประการของไมโทคอนเดรีย และความสัมพันธ์กับการแสดงออกของโรค สาเหตุของโรคตาบอดพันธุกรรมลอนเกิดจากการกลายพันธุ์ของดีเอ็นเอภายในไมโทคอนเดรียเอง ถึงแม้ว่าไมโทคอนเดรียทุกอันในเซลล์เป็นไมโทคอนเดรียที่มีการกลายพันธุ์ทั้งหมดก็ตาม โอกาสของการเป็นโรคตาบอดนั้นมีอยู่ราวร้อยละ 50 ในผู้ชาย และโอกาสจะลดลงอีกในผู้หญิง ถึงแม้จะเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยนักก็ตาม แต่กลไกที่เกี่ยวข้องกับทั้งสามคุณลักษณะของไมโทคอนเดรียนั้นสามารถประยุกต์ไปใช้กับโรคต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกันอายุมากขึ้นสำหรับสังคมผู้สูงอายุที่ประเทศไทยอย่างเข้าคู่อย่างเต็มตัวในปัจจุบันเช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน และโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจอุดตัน ด้วยการมาของเทคโนโลยีกล้องจุลทรรศน์ฟลูออเรสเซนซ์แบบอัตโนมัติ ประกอบกับโปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการวิเคราะห์รูปภาพ เอื้ออำนวยให้เราสามารถพัฒนาการวัดการแตกหักเป็นท่อนของไมโทคอนเดรีย การวัดความต่างศักย์ทางไฟฟ้าของเยื่อหุ้มชั้นในของไมโทคอนเดรีย การวัดไมโทฟาจี ในลักษณะที่ปราศจากความลำเอียงของผู้ถ่ายภาพ การศึกษาคุณลักษณะสำคัญสามประการของไมโทคอนเดรีย เอื้ออำนวยให้ผู้วิจัยสามารถไขปัญหาการแสดงออกของโรคตาบอดลอน โดยกลไกหนึ่งที่ค้นพบคือข้อจำกัดของกระบวนการไมโทฟาจีอาจจะนำไปสู่การแสดงออกของโรค อันสืบเนื่องมาจากการสะสมของไมโทคอนเดรียที่ผิดปกติ หรือในอีกแง่หนึ่งการสนับสนุนไมโทฟาจีอย่างมีประสิทธิภาพอาจจะช่วยป้องกันการแสดงออกของโรคได้นั่นเอง

Keyword: โรคตาบอดพันธุกรรมลอน, ไมโทฟาจี, ความต่างศักย์ทางไฟฟ้าของไมโทคอนเดรีย