

Töö pealkiri: Alzheimeri amüloidse peptiidi toime inimese neuroblastoomi rakukultuurile

Autor: Jekaterina Krištal

Juhendajad: Vello Tõugu, Ph.D.; Olga Bragina, Ph.D.

Asutus: Tallinna Tehnikaülikool, matemaatika-loodusteaduskond, geenitehnoloogia instituut

Kokkuvõte:

Alzheimeri tõvi on kõige levinum neurodegeneratiivne haigus, mille peamiseks histopatoloogiliseks tunnuseks on neurofibrillaarsed kämpud ning amüloidsed naastud, mis koosnevad peamiselt amüloid-beeta peptiidist.

Amüloid-beeta peptiidid, mille tavaliseks pikkuseks on 40 või 42 aminohappe jääki, tekivad peamiselt inimese ajus eellasvalgu osalise proteolüüsi tulemusel ning neid peetakse väga olulisteks faktoriteks Alzheimeri tõve patogeneesis. Alzheimeri tõve teket üritatakse seletada mitme hüpoteesi põhjal, millest kõige vanem on amüloidse kaskaadi hüpotees. Selle kohaselt saab haigus alguse amüloid-beeta (A β) akumulereerumisest ajus, mis vallandab neurodegeneratsiooni. Mitokondriaalse kaskaadi hüpoteesi kohaselt saab haigus vananemise käigus tekkivatest muutustest mitokondrites ning A β mängib haiguse sporaadilise vormi kujunemisel kõigest tühist kõrvalosa. Samuti on välja pakutud, et autofaagia protsessi häired soodustavad valkude (sh. A β) liigset akumulereerumist, mis põhjustavad neuronite suremist ajus. Vaatamata erinevatele hüpoteesidele ei ole siiski võimalik eitada A β ning selle erinevate vormide olulist rolli Alzheimeri tõve tekkimisel.

A β peptiidide ja nende vormide toksilisuse uurimine *in vitro* rakukultuurides võib aidata kaasa arusaamisele neurodegeneratsiooni mehhanismidest. Antud töö eesmärgiks oli leida sobiv rakukultuuri mudel A β erinevate vormide toksilisuse võrdlemiseks ning proovida iseloomustada metaboolsete protsesside muutusi, mis toimuvad pärast rakkude eksponeerimist A β mõjule, mis võimaldaks anda informatsiooni ka võimaliku rakusurma tüübi kohta.

Käesoleva töö tulemused näitasid, et rakuvälisesse keskkonda lisatud nii defibrilleeritud kui ka monomeerne A β 42, kuid mitte A β 40, võib tekitada väikesi patoloogilisi muutusi differentseerimata inimese neuroblastoomi rakuliini SH-SY5Y rakkudes. Rakkude eluvõimelisuse väikest vähenemist koos rakumembraani suurenenud läbilaskvusega ning reaktiivsete hapniku radikaalide produtseerimise suurenemisega detekteeriti alles pärast rakkude 48 tunnilist inkubeerimist, kuid see ei lõppenud rakkude massilise apoptoosiga, nagu võinuks oodata. Eksperimendid näitasid, et

mõlemad peptiidid sisenevad rakkudesse ning jaotuvad neis laiali, kuid sellest hoolimata, ei ole diferentseerumata SH-SY5Y rakuliin piisavalt tundlik $A\beta$ toime suhtes, et saaks kindlalt identifitseerida nende peptiidide poolt põhjustatud rakusurma mehhanismi ning selle eelnevaid muutusi, näiteks mitokondriaalsete protsesside häiritust.

Selleks, et kasutada edukalt meie laboratooriumi kompetentsi erinevate amüloidse peptiidi vormide kontrollitud tingimustes valmistamise ala vajame me tulevikus, kindlasti $A\beta$ toksilisuse uurimiseks sobivat rakulist mudelit. Neuronilaadse rakuliini kasutamine koos selektiivsete meetodite rakendamisega võib aidata paremini aru saada ka Alzheimeri tõve käigus toimuva neurodegeneratsiooni tõelistest põhjustest.