

Resüme

Vask on oluline kofaktor mitmetele valkudele, mis osalevad sellistes elutähtsates protsessides nagu rakuline hingamine, redoks signalisatsioon ja rakkude kaitsmine reaktiivsete hapniku osakeste eest. Vaatamata vase hädavajalikkusele on vase homöostaasi häirete korral tekkiv vase ülehulk toksiline. Wilsoni tõbi (WD) on geneetiline vase metabolismi häire, mis on tingitud vask-sõltuvat ATP-aasi, ATP7B, kodeeriva geeni mutatsioonidest. WD-le on iseloomulik vase kuhjumine organismis, peamiselt maksas ja ajus. WD on ravitav tänu Cu(I) kelaatoritele, mis viivad liigse vase organismist välja.

Käesolevas töös kasutati WD teraapias kasutatavate vase kelaatorite ja teiste vaske siduvate ligandide Cu(I) sidumisomaduste väljaselgitamiseks ESI-MS meetodikat. Mudelvalkudena kasutati hCox17, rMT-2a ja hMT-3. Määrati Cu(I)-ligand kompleksi dissotsiatsioonikonstandid DETC, TR, PA, DMS, BAL, DLA jaoks katsetes Cu₁Cox17-ga. ALA, BCA, DFO ja EDTA ei olnud võimelised Cu₁Cox17-st Cu(I) ioone vabastama. Dissotsiatsioonikonstant TTM jaoks määrati katsetest MT-dega. Näidati, et TR, PA, DMS, BAL, ALA, DLA, ja DFO pole võimelised Cu(I) ioone Cu_nMT-dest vabastama. Uuritud vask(I) kelaatoritest oli kõrgeima affiinsusega Cu(I) ionide suhtes TTM, millele järgnesid affiinsuse kahanemise järjekorras DMS, DETC, BAL, DLA, TR ja PA.

Saadud tulemused aitavad kaasa uute WD ravimite väljatöötamisele, kuna nüüd on teada, milline on toimivate ravimite affiinsus vaskioonide suhtes.