

Töö pealkiri: Amüloid- β peptiidi modifitseerimine dietüülpürokarbonaadiga

Autor: Ksenia Borissenkova

Juhendajad: Merlin Friedemann, doktorant; Peep Palumaa, Ph.D.

Asutus: Tallinna Tehnikaülikool, Matemaatika-loodusteaduskond, Geenitehnoloogia instituut

Kokkuvõte:

Alzheimeri tõbi (AT) on kõige levinum neurodegeneratiivne haigus, mida iselomustavad ekstratsellulaarsed naastud ja intratsellulaarsed neurofibrillaarsed kämbud, vähendatud sünaptiline tihedus ning neuronite kadu kindlates ajupiirkondades. Juba piisavalt pikka aega teostatakse palju uurimistöid, et kindlaks teha AT tekkimise põhjuseid ja mehhanisme. Need teadmised aitavad peatada haiguse edasiarenemist, kuna efektiivseid ravimeid praeguseks hetkeks ei eksisteeri.

Esmajoones koosnevad need struktuurid amüloid- β ($A\beta$) peptiididest, mille tavaliseks pikkuseks on 40 või 42 aminohappejääke. $A\beta$ peptiidid tekivad amüloidi eellasvalgu (APP) järk-järgulise proteolüütilise lõhustamisega ning neid peetakse väga olulisteks faktoriteks AT patogeneesis. Alzheimeri tõve teket üritatakse seletada mitme hüpoteesi põhjal, millest kõige vanem on amüloidse kaskaadi hüpotees, vastavalt selle hüpoteesile on $A\beta$ agregeerumine naastudeks võimalik tänu sellele, et $A\beta$ metabolism ajus on häiritud. $A\beta$ monomeersed vormid ei ole neuronitele toksilised, kuid neurodegeneratiivsed omadused tulenevad peptiidi kalduvusest oligomeriseeruda ning moodustada fibrille.

Arvatakse, et $A\beta$ peptiidide fibrilliseerumiseks on vaja lisafaktoreid, mis indutseeriksid seda protsessi. Samuti mängivad tähtsat rolli valgu külghelad, näiteks, aromatsed ja hüdrofoobsed jäägid võivad soodustama fibrillide formeerumist.

Käesoleva töö põhiliseks ülesanneks oli $A\beta$ peptiidi keemiline modifitseerimine dietüülpürokarbonaadiga, mis on võimeline märgistama peptiidi sees olevaid histidiini jääke. Järgmiseks ülesanneks oli uurida, kas modifitseerimine dietüülpürokarbonaadiga takistab $A\beta$ fibrillise formeerumist. Modifitseerimist jälgiti MALDI TOF mass-spektromeetria abil ning edasist $A\beta$ fibrillisatsiooni jälgiti ThT fluorestsentsi muutuste mõõtmise abil.

Tulemuseks saadi, et lisaks histidiini jääkidele, modifitseeruvad ka mõned teised aminohappejäägid tänu nende kõrvalahelate struktuuridele. Samuti tehti kindlaks, et keemiline modifitseerimine dietüülpürokarbonaadiga takistab $A\beta$ fibrillide formeerumist.

