

KOKKUVÕTE

Tänapäeval suudetakse leevendada neurodegeneratsiooni sümptomeid, kuid mitte peatada haigust. Senini leiutatud paljulubavad ravimeetodid põhinevad tüvirakkudel ja neurotroofilistel faktoritel. Hiljuti avastatud homoloogsed neurotroofilised faktorid MANF ja CDNF on head ravimi kandidaadid neurodegeneratsiooni vastu, kuna eriti hästi kaitsevad neuroneid apoptoosi eest. Kahjuks, ka neid ei kasutata veel kliiniliselt, kuna valgu manustamisega on seotud mõned piirangud. Nimelt, kui ravim ei läbi hematoentsefaalset barjääri, siis tuleb süstida seda otse aju, mis on traumaatiline ja kallis protseduur. Lahenduseks oleksid väiksed molekulid, mis võiksid asendada neurotroofilisi faktoreid. Nende molekulide võime läbida hematoentsefaalset barjääri lubaks manustada ravimi süsteemselt. MANF valgust pärinev CXXC motiivi sisaldav peptiid ETCKGCAE ja tema lühendatud versioonid TCKGCA ja CKGC suutsid kaitsta primaarseid neuroneid apoptoosist olles lisatud söötmesse, kusjuures täispikk MANF ei omanud efekti samadel tingimustel. See fakt viidab peptiidide võimele läbida rakumembraani ja sellega võimalikult ka hematoentsefaalset barjääri.

Käesolevas töös on uuritud CKGC peptiidi toimet mitteneuraalsetele surevatele rakkudele, nimelt, Jurkat T lümfotsüütidele. Uuringud näitasid, et CKGC peptiid kaitseb rakke kõigi kolme vaadeldud rakusurma tüüpi: mitokondriaalse ja surmaretseptorist sõltuva apoptoosi ning nekroptoosi vastu. Seejuures, ETCKGCAE oktapeptiidil on samasugune toime. Kõige tõhusamat kaitseefekti näitasid peptiidid surmaretseptorist sõltuva apoptoosi korral. Nende toimemehhanismi pole teada, kuid loogika järgi peaks funktsiooni eest vastutama CXXC motiiv, seda enam, et peptiid kaotas suure osa efektiivsusest, kui selle mõlemad tsüsteiinid olid asendatud seriinidega. CXXC motiiv on tuntud antioksidant, seepärast oli kõigepealt uuritud CKGC peptiidi võimet vähendada reaktiivsete hapniku ühendite (ROS) hulka surmaretseptori Fas läbi surevates rakkudes. Selgus, et peptiid vähendab oluliselt eri tüüpide ROS ühendeid. Lisaks sellele oli tõestatud peptiidi võime kaitsta mitokondrite terviklikkust säilitades nende normaalset membraani potentsiaali. ROS üleproduktioon ja mitokondrite vigastused on olulised programmeeritud surma käivitajad ning nende protsesside peatamine on tõenäoliselt CKGC peptiidi peamiseks anti-apoptootiliseks toimeks. Teisest küljest, peptiidi efekt on saavutatud ainult selle kõrge kontsentratsiooni korral (umbes 500 μM), mis võib mitte sobida manustamiseks *in vivo*. Põhjuseks võib olla peptiidi nõrk raku membraani

läbimisvõime, mida näitas katse FITC-konjugeeritud peptiidiga. Peptiidi aminohappelise järjestuse parandamine, näiteks konjugeerimine klassikalise rakkuläbiva peptiidiga, võib välja tuua selle tegelikku efektiivsust. Tuleb rõhutada, et penetratiivsuse võime tõstmine ei pruugi parandada peptiidi toimet, kuna me senini ei tea tema konkreetseid molekulaarseid märklaudu ega toime lokalisatsiooni.

Võttes tulemusi kokku võib öelda, et MANF valgust pärinev CXXC motiiviga peptiid on võimeline kaitsma surevaid rakke ja võiks olla hea kandidaat ravimiks neurodegeneratiivsete haiguste vastu. Siiski vajab ta rohkem uuringuid ja täiustamist enne kliinilisi katseid.