

Töö pealkiri: Tsink- ja vaskioonide afiinsus insuliini monomeeride suhtes.

Autor: Julia Gavrilova

Juhendajad: Peep Palumaa, Vello Tõugu

Instituut: Tallinna Tehnikaülikool, geenitehnoloogia instituut, genoomika ja proteoomika õppetool

### Lõputöö lühikokkuvõte:

Insuliin on peamine valguline hormoon, mis vastutab glükoosi metabolismi eest ja leiab kasutust I tüüpi diabeedi ravis. Insuliini toodavad pankrease beeta-rakud, kust ta vabaneb vereringesse erinevate faktorite toimetel, millest kõige olulisemaks on glükoosi kontsentratsiooni tõus veres. Insuliini võime interakteeruda tsinkioonidega on üldtuntud. Samuti on tsinkioonidel oluline roll paljudes insuliini metabolismi ja signaaliülekanne staadiumites, alates selle hormooni tootmisest ja säilitamisest rakkudes kuni tema vabanemiseni vereringesse. Tsinkioone transpordib aktiivselt beeta-rakkude sekretoorsetesse vesiiklitesse pankrease-spetsiifiline tsink transporter ZnT8. Sekretoorsete graanulite sees moodustab insuliin kristalsed struktuurid, mis koosnevad R6 heksameeridest ning sisaldavad kaht tsinkiooni heksameeri kohta.

Lisaks heksameeridele on tsinkioonid ilmselt võimelised moodustama ka teisi komplekse insuliiniga, kuid tsinkioonide afiinsust insuliini suhtes ei ole praktiliselt kunagi kvantitatiivselt määratud, mis tähendab et tsinkioonide ja insuliini seostumisel moodustuvate komplekside dissotsiatsioonikonstantide väärtused ei ole teada.

Käesolevas töös uuriti tsinkioonide seostumist insuliiniga kasutades insuliini endogeense fluorestsentsi muutust metallioonide toimetel. Monomeerse 1:1 tsink-insuliini kompleksi dissotsiatsioonikonstandi väärtuseks saadi  $0.40 \mu\text{M}$  ning näidati, et sidumise afiinsus langeb drastiliselt kõrgematel insuliini kontsentratsioonidel, kus peptiid hakkab moodustama oligomeere. Tehti kindlaks, et insulini ei ole spetsiifiline tsink-ioonide siduja, vaid tema afiinsus vaskioonide suhtes on isegi kõrgem: konditsionaalse vask-insuliini kompleksi dissotsiatsioonikonstandi väärtuseks saadi  $0.025 \mu\text{M}$ . Tsinki siduvate valkude afiinsusi ja kontsentratsioone võrreldes selgus, et insuliin ei saa moodustada komplekse tsinkioonidega vereringes madala vaba tsingi kontsentratsiooni tõttu keskkonnas.