



Meditsiinidoktor Kersti Ehrlich

17. juunil 2009 kaitses Kersti Ehrlich Tartu Ülikoolis doktoriväitekirja „Antioxidative glutathione analogues (UPF peptides) – molecular design, structure-activity relationships and testing the protective properties“ („Antioksidantsed glutatiooni analoogid (UPF peptiidid) – molekulaarne disain, struktuuriaktiivsuse seosed ja protektiivsete omaduste testimine“). Töö juhendajad olid professor Mihkel Zilmer ja dotsent Ursel Soomets TÜ biokeemia instituudist, oponendiks professor Markku Olavi Ahotupa Turu Ülikoolist.

Glutatioonil (GSH) on inimorganismis hulk olulisi ülesandeid (võtme-ensüümide regulatsioon, ksenobiootikumide detoksifikatsioon, valkude bioaktiivse staatuse säilitamine, NO transport jt). GSH multifunktsionaalsus ja asjaolu, et GSH on keskne rakusisene antioksidant, teevad atraktiivseks GSH süsteemi toetavad strateegiad. Sügaval kestval (*high grade*) oksüdatiivsel stressil on oluline roll haiguste/kahjustuste patogeneesis.

Töö eesmärgiks oli luua ja sünteesida tetrapeptiidsete GSH analoogide “raamatukogu” (kokkuleppelise nimetusega UPF peptiidid) ning uurida saadud ühendite vabade radikaalide eliminatsioonivõimet, stabiilsust, toksilisust rakukultuurile ja mõju tähtsaimatele antioksidantsetele ja

pro-oksüdantsetele ensüümidele. Kõik UPF peptiidid olid märkimisväärselt efektiivsemad DPPH ja hüdroksüülradikaali elimineerijad kui GSH. GSH-le iseloomuliku γ -glutamüüljäägi asendamine α -glutamüüljäägiga parandas oluliselt UPF peptiidide vabade radikaalide eliminatsioonivõimet. γ -glutamüüljääki sisaldavatel UPF peptiididel oli parem antioksidatiivne potentsiaal. Need tulemused viitavad hüdroksüülradikaali eliminatsioonis osalevate mehhanismide mitmekesisusele. Vesilahustes UPF peptiidid dimeriseerusid kiiremini kui GSH. UPF peptiidid ei pärssinud toksilisuse mudelina kasutatud K562 rakkude eluvõimelisust. Valiku UPF peptiidide mõju antioksidantsetele ensüümidele oli järgmine: UPF peptiidid ei mõjutanud GR ja MnSOD aktiivsust ning inhibeerisid GPx aktiivsust oluliselt ainult suurematel kontsentratsioonidel. Lisaks inhibeerisid UPF peptiidid potentsiaalselt pro-oksüdatiivse NAD(P)H oksüdaasi aktiivsust inimese neutrofiilides.

Töö tulemused näitavad, et UPF peptiidid on unikaalsed perspektiivsed protektorpeptiidid, mis võivad leida rakendust kestva sügava oksüdatiivse stressi korrigeerimiseks.

Tuuli Ruus
tuuli.ruus@ut.ee