

Uus teadusdoktor Rando Porosk

OKSÜDATIIVSE STRESSI ROLL WOLFRAMI SÜNDROOM 1 JA HÜPOTERMIA KORRAL

31. mail 2019 kaitses Rando Porosk arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Oksüdatiivse stressi roll Wolframi sündroom 1 ja hüpotermia korral“ (*The role of oxidative stress in Wolfram syndrome 1 and hypothermia*). Väitekirja juhendajad olid neurokeemia vanemteadur Kalle Kilk TÜ bio- ja siirdemeditiini instituudist, bioorgaanilise keemia vanemteadur Riina Mahlapuu TÜ bio- ja siirdemeditiini instituudist ning neurokeemiaprofessor Ursel Soomets TÜ bio- ja siirdemeditiini instituudist. Oponeeris Margit Mahlapuu Göteborgi ülikoolist.

Wolframi sündroom on haruldane autosoom-retsessiivne haigus, mida iseloomustavad juveniilne diabeet (magediabeet, I tüüpi suhkurtõbi), nägemisnärv kahjustus, kuulmis- ja nägemis- ja psühhiaatrilised probleemid. Wolframi sündroom on põhjustatud mutatsioonidest *WFS1* geeni mõlemas alleelis, mille tõttu geeni produktil volframiinil ei ole enam tavapärasest funktsiooni. Mutantse volframiini puhul kuhjuvad voltumata valgud endoplasmaatilise retiikulumi valendikku ning põhjustavad endoplasmaatilise retiikulumi stressi, sh ka oksüdatiivset stressi. Selle tulemusel seal homoöstaas

häirub ja käivitub apoptootiline rada.

Väitekirja peaesmärk oli kirjeldada *WFS1* geenidefektiga hiire metabooloomi ning oksüdatiivse stressi taset erinevates kudedes (maks, süda, neerud ja pankreas) ja biovedelikes (veri ja uriin) enne ja pärast antioksidantide manustamist. Lisaks analüüsiti, missugune on hüpotermia mõju glutatiooni (GSH) süsteemile erinevates raku-liinides.

Selgus, et nooremad mutantsed katsehiired kasutavad energia saamiseks eelkõige glükoosi, glükoneogeneesi ja anaeroobset glükolüüsi, kuid hilisemas vanuses, kui haigus on rohkem progresseerunud, eelistatult lipolüüsi. Lisaks esines noorematel mutantsetel katsehiirtel glükosuuria, mida tüüpiliselt diabeedi varajases staadiumis ei esine.

Töös näidati, et redutseeritud glutatiooni kontsentratsioon on üldiselt mutantsete katsehiirte kudedes väiksem kui metsikut tüüpi liigikaaslastel. Maksakoes täheldati siiski mõningast glutatiooni taseme tõusu noortel hiirtel, mis viitab glutatiooni sünteesi intensiivistumisele stressitingimustes. Antioksidantse ensüümi glutatiooni peroksüdaasi aktiivsus oli südames ja maksas mutant-



setel katsehiirtel suurem ja glutatiooni reduktaasi aktiivsus väiksem võrreldes metsikut tüüpi katsehiirtega. Neerukoes oli mõlema ensüümi aktiivsus mutantsetel katsehiirtel suurem. Antioksidantide manustamine parandas eelkõige glutatiooni sisaldust südames ja maksakoes ning suurendas vanematel ja vähendas noorematel hiirtel glutatioonisüsteemi ensüümide aktiivsust.

Rakkudes, kus kutsuti esile hüpotermia, oli kogu glutatiooni kontsentratsioon suurem hiire embrüonaalsetes fibroblastides ja HeLa rakkudes, kusjuures esimestes vähenes oksüdeeritud glutatiooni tase ja teises jäi see muutumatuks.