



Oliver Pulgese fotod

Tartu Ülikooli keemia instituudi biokeemikud üritavad dekodeerida rakkude keemilist keelt ning samas mõjutada seda endale sobivas suunas.

Biokeemilised kõnelused katseklaasis

L a u r a H e r m

TÜ keemia instituudi doktorant

A g o R i n k e n

TÜ professor

Käesolevas artiklis räägime suhtlemise biokeemiast, sellistest biokeemilistest kõnelustest, mida peavad meid moodustavad närvirakud omavahel ja iseeneste sees, ning mida oma katseklaasides uurivad Tartu Ülikooli keemia instituudi bioorgaanilise keemia õppetooli õppurid ja teadurid.

Enese teistele arusaadavaks tegemine on tähtsamaid asju vist küll kõigi elusorganismide jaoks. Inimesed kasutavad selleks keerulisi ning rafineeritud vahendeid, nagu kõne (sõnad), kiri (mis sümboliseerib sõnu ja nende edasiantavat informatsiooni).

Kuid omavahelisi märke edastavad ka madalamad liigid, kes inimese peenelt arenenud kõneaparatuuriga võrreldes küll päriselt ei räägi, ent – teisalt – suhtlevad ometi. Omal viisil. Kasutades häälightsusi, hääletooni kõrgust ja kestust, kaitse- ning ründevärve, lõhnu ja paljusid inimesele arusaamatuid ning hoomamatuid kanaleid. Suhtlus on oluline iga indiviidi jaoks, sellela oleks ta hukule määratud.

Kindlale hukule on määratud ka iga organism, keda moodustav rakuühik omavahel ei „räägi“. Vahel on rakkude edastatavad sõnumid tema peremehele soodsad, vahel tekitavad koguni kaifi, vahel aga hoopiski vaenulikud, lõppedes depressiooni või vähiga.

Aga kuidas nad siis omavahel suhtlevad? Väga suurt, kui mitte määravat rolli mängib siin keemia. Meie närvisüsteemi rakud ehk neuronid annavad päevas üksteisele ning organismile tervikuna edasi tuhandeid käskke, võimaldades meil niiviisi hakkama saada meid ümbritseva keskkonnaga. Info liigub neuroni pikki jätkeid pidi justkui elekter traadis. Kui on vaja see informatsioon teisele rakule edasi anda, saab elektrilisest signalist keemiline: molekulide vabanemine ühe närviraku lõpmeist ning jõudmine teise närvirakuni. Kuna üle kantavaid signaale on väga palju, on sadu ka rakust saadetavaid signaalmolekule, neid keemiliste lausete käskivaid, keelavaid ja lubavaid sõnu. Teine närvirakk võtab teate vastu, kasutades suuri valgulisi komplekse, mida tuntakse retseptoritena. Retseptorite ülesanne on saabuv teade rakule selgeks teha. Selleks võivad nad avada ioone läbi laskvad kanalid ja jätkata elektrilise signaali ülekannet piki neuroni membraani mõne



Enese teistele arusaadavaks tegemine on tähtsamaid asju vist küll kõigi elusorganismide jaoks.

keemilise suhtluskohani järgmise naabriga. Teisalt võivad nad alगतada biokeemiliste reaktsioonide jada raku enda sees, mille tulemusel rakk „vastab” väljast tulnud teatele omal keemilisel moel.

Nagu öeldud, keemilisi keeli on palju, infokandjateks võivad olla valguseosakesed footonid, lihtsad orgaanilised molekulid, nagu serotoniin, dopamiin, adrenaliin, mis oma funktsioonide tõttu on tuntud kui õnne-, mõnu- ja kaifihormoonid.

Signaale võivad üle kanda aga ka hoopis suuremad ja komplekssemad molekulid, näiteks inimese enda opiaadid ehk endopiidid, kasvufaktorid, steroidid (jah, muuseas, kolesteroolgi, mis viimatinimetatud aineklassi kuulub, ei ole ainult hirmus aine, mis veresoonte lupjumisele kaasa aitab ja paneb kaalujälgijate juurde tormama) jpm.

Sellised keemilised suhtluskohad on aga ühtlasi parimad kohad organismi mõjutamiseks – ravimiseks. Seega on retseptorid kujunenud tähtsateks ravimimärklauadeks, millest annab tunnistust fakt, et üht tüüpi retseptoritele, nimelt seitse korda rakumembraani läbivatele retseptoritele, mõjub eri andmetel kuni pool praegu turul olevatest ravimitest. Et saada head ravimit, tuleb aga teada, mida täpselt ta raku mõjutab, tuleb tunda tema mõjutatud retseptorite ehitust, biokeemiat ning toimemehhanisme. Vastasel korral läheb nii, nagu ühes mister Bean'i filmis, kus too sattus peale sõjaväeõppusele ning kindrali lühiajalise eemaloleku ajal kordas ja jäljendas suvalisi käske, mille tulemusel kindral naastes leidis oma sõdurid kure kombel ühel jalal seismas, püss varba otsas, silmad kõõrdi ja keel suust väljas. Farmakoloogias tähendab see, et ühte asja ravides võime teise süsteemi biokeemia hoopis

isevärki kombel toimima panna või päris untsu keerata – ja see pole enam naljakas.

Et vähendada selliseid untsukeeramise võimalusi ja saada aru signaaliülekanDES osalevate valkude talitlemisest, uurivad Tartu Ülikooli keemia instituudi bioorgaanilise keemia õppetooli teadurid ning õppurid eesotsas prof Ago Rinkeni ning juhtivteadur Asko Uriga organismidele väga tähtsate retseptorkomplekside toimemehhanisme.

Praeguseks on selge, et tuntud füsioloogi J. N. Langley idee retseptoritest kui lülititest, mis lülitavad raku signaali sisse või välja, nii lihtsana ei kehti. Tegu on tunduvalt keerulisema süsteemiga, kus lülititel on mitmeid vaheastmeid „sees” ja „väljas” vahepeal, vaheastmeid, mida väljendavad retseptorvalgu erinevad konformatsioonid, ning kus lülituse tulem sõltub suuresti ka ümbritsevate valkude-lisalülite olekust.

Kuidas ja miks mõni lülitus ning lüliti toimib, seda tahamegi teada saada ning me ei rahuldu paljalt fenomenoloogilise teadmiseга, et sellele lülitile sellist viisi vajutades saame, ütleme, näiteks leevenduse kõhuvalule.

Meid huvitavadki mehhanismid – mismoodi näiteks üks retseptormolekul tunneb ära spetsiifilise efektormolekuli ehk järgmise lüliti raku ja mismoodi üks signaalikaskaad, teisisõnu lülite jada, funktsioneerib ning kuidas saaks mõjutada signaali võimalikult täpselt. Sedasorti puhtbiokeemiliste uuringutega saab selgemaks, kuidas eri haigused ja nende ravimid on seotud signaali ülekanDEMehhanismi teatud etappidega.

Näiteks oli depressiooniravimite toimemehhanism mõnda aega suhteliselt arusaamatu. Teati, et tänapäevased

depressiooniravimid, selektiivsed serotoniini või noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d ja SNRI-d), näiteks Prozac, Cipramil ja Efexor, blokeerivad ajus serotoniini või noradrenaliini transporterid, mis normaalselt talitledes korjavad keemilise vestluse lõppedes serotoniini ja noradrenaliini tagasi närvilõpmetesse, lõpetades seega signaali ülekande. Blokaatorid niisiis takistavad sellist tagasihaaret ja pikendavad nimetatud monoamiinide mõju-aega oma retseptoritele. Alguses arvati, et juba puhtalt pikenenud mõjuajast peaks aitama, et depressiooni sümptomeid ravida; selgus aga, et monoamiinide tase signaali ülekandepaigas ehk sünapisis tõuseb juba esimese tableti manustamise peale, depressioonisümptomid hakkavad taanduma aga alles paari nädala pärast. Müstika? Viimasel ajal on hakanud selguma, et depressiooni taandumine korreleerub hästi serotoniinile ja noradrenaliinile vastavate retseptorite taseme tõusuga rakumembraanis, mis tõesti jääb ajaliselt paari nädala sisse. See näitab veel kord, et täpne teadmine ravimi toimemehhanismidest lisaks primaarsele (meie näite puhul transporterite blokeerimine) on ääretult oluline.

Meie uuringute huviorbiidis on põhiliselt dopamiini retseptorid, mis on muuhulgas seotud näiteks Parkinsoni tõve ja sõltuvushäiretega, samuti melanokortiini retseptorid, mis organismis reguleerivad söögiisu ja seksuaalkäitumist. Sageli on kasulik üks kindel retseptor muudest mõjufaktoritest eraldada ja seda siis täpsemalt uurida: kuidas signaalmolekul selleni jõuab, kuidas seostub, missugune aminohape retseptorivalgu pikast aminohapete reast on oluline, et signaal suunduks just seda kindlat rada pidi. Selleks on tänapäeva molekulaarbioloogial võimalusi küllalt: võib kasvatada ja paljundada erinevaid rakulisi ning viia sinna viiruste abiga sisse just neid retseptoreid, mida soovime.

Vahel on aga viirustest kasu ka ning nende poolt mõne retseptoriga „nakatunud” rakke uurides saame kasulikku teavet just nende ja ainult nende retseptorite tegevusest.

Sageli tahetakse aga teada, milline aju suurest ja keerulisest retseptorlülitisüsteemidest on see õige süsteem, mis on seotud mingi haiguse või siis käitumis- või isiksusomadusega. Nende probleemide lahendamiseks teeme koostööd Eesti Käitumis- ja Terviseteaduste Tippkeskuse teaduritega, kes uurivad rottide käitumisepärasid ning vaatavad, mis juhtub, kui rott on oma elus pisut liiga palju amfetamiini saanud või väga stressirohketes tingimustes elanud. Biokeemikutena uurime meie, millised biokeemilised protsessid ja lülitisüsteemid võiksid olla need, mille kaudu mõjutab narkootikum või raske elu roti ajuprotsesse. Sellised uuringud on väga kasulikud, kuna võivad anda mõningast teavet ka selle kohta, mismoodi käivad need asjad inimesel.

Lisaks rakkudevahelise signaalülekande uurimisele püütakse meil leida ka võimalusi valikuliselt mõjutada välise signaali poolt esile kutsutud biokeemilisi protsesse raku sees, mis on seotud valkudele fosfaatühmade ülekandmise ehk fosforüleerimisega. Viimane on üks põhilisi viise, kuidas raku sees valkudevaheline infovahetus toimib.

Valkude fosforüleerimist katalüüsib raku ensüümide perekond nimega proteiinkinaasid. Proteiinkinaasid ning nende seotus vähiga on juba mõnda aega olnud kuum teema rahvusvahelises teaduses ning proteiinkinaaside pärssijatest ehk inhibiitoritest loodetakse ravimeid vähi vastu. Näiteks Eestis mõnda aega tagasi aktuaalne olnud väga kallis ravim Gleevec on samuti üht tüüpi proteiinkinaaside inhibiitor. Prof Asko Uri rühm tegeleb niimetatud bisubstraatsete proteiinkinaaside inhibiitorite sünteesiga, mis peaksid olema efektiivsemad ning ehk ka rohkem valivad kinaaside hulgas. Erinevaid proteiinkinaase on nimelt raku sees väga palju ja sageli juhtub, et mõni väga innukas inhibiitor pärsib neid sellisel hulgal, et ravimi kõrvaltoime on surm.

Samuti tegeleme analüüsimeetodite arendamisega näiteks proteiinkinaaside määramiseks, mida võiks ehk tulevikus kasutada ka mõni diagnostikalabor vähi diagnoosimisel. Ka fluorestsentspõhised meetodid, mis mujal maailmas järjest enam populaarsust koguvad, on meie huviorbiidis, nimelt üritame arendada analüüsimeetodit raku teisese infoülekandja tsükliilise adenosiin monofosfaadi signaalradade jälgimiseks, millest muuhulgas võiks olla kasu mõnes suures ravimifirmas, testimaks, kas antud ravimikandidaat vajalikku infot raku edasi annab või mitte.

Tuleb kindlasti mainida, et kõik need põnevad uurimisteemad ei ole ainult kõrgestigraadueeritud teadurite pärusmaa. Suurima osa praktilisest tööst teevad ära tavalised õppurid-tudengid.

Kokkuvõtteks, nii Tartu Ülikooli keemia instituudi biokeemikud kui ka ilmselt kolleegid terves maailmas üritavad dekodeerida rakkude keemilist keelt ning samas mõjutada seda endale sobivas suunas, saamaks aru, kuidas käib rakkude omavaheline suhtlus ning sisemonoloog, miks just sellisel kombel ja kuidas saaksime meie oma sõna sekka ütelda rakkude mitmekeelses jutuvadas.