

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion		Laitos — Institution	
Mat.-Luonnontiet.		Biokemian laitos	
Tekijä — Författare			
Kettunen Eeva-Marja			
Työn nimi — Arbets titel			
Ah-reseptori ja vierasaineiden sen välityksellä aktivoimat geenit			
Oppiaine — Läroämne			
Biokemia			
Työn laji — Arbets art		Aika — Datum	Sivumäärä — Sidoantal
Pro gradu		16.12.1994	77
Tiivistelmä — Referat			
<p>Aryylihiilivetyreseptori (AhR) on liukoinen solun sisäinen proteiini. Tasomaisten aromaattisten hiilivetyjen sitoutuminen reseptoriin aktivoi sen signaalia välittäväksi transkriptiotekijäksi ja se välittää monia näiden elimistölle vieraiden aineiden biokemiallisista ja myrkyllisistä vaikutuksista. Ligandia sitova AhR aktivoi lukuisia vierasainemetaboliaan osallistuvien entsyymien geenejä sekä solujen kasvuun ja erilaistumiseen vaikuttavia geenejä. Näitä kutsutaan Ah-geenipatteriksi.</p> <p>Ah-geenipatteriin kuuluvat sytokromi P-450-entsyymit CYP1A1 ja CYP1A2 katalysoivat vierasainemetabolian I vaiheen reaktioita. Niiden on havaittu ilmentyvän maksassa aluespesifisesti ja niiden induktion β-naftoflavonilla (BNF) tai 3-metyylikolantreenilla (MC) tapahtuvan aluespesifisesti ja pretranslaatiotasolla. Glutathionitransferaasit (GST) kuuluvat myös Ah-geenipatteriin. Ne vastaavat osittain sytokromi P450-entsyymien katalyysissä muodostuneiden reaktiivisten välituotteiden detoksikaatiosta.</p> <p>Erikoistyön tavoitteena oli tutkia GST-isoentsyymien Ya1 ja Ya2 aluespesifistä induktiota BNF:lla tai MC:lla altistettujen rottien maksassa. Altistettujen sekä kontrollirottien maksan periportaali- ja perivenoosisolut hajotettiin ja aluespesifiset eluaatit kerättiin maksasta kaksoisdigitioniinipulssitekniikalla. Eluaattien sisältämien GSTYa1 ja GSTYa2 mRNA:n semikvantitatiivista määrittystä varten sisäajettiin menetelmä, jossa mRNA:n käänteiskopiointiin yhdistetyllä PCR-menetelmällä monistettiin GSTYa1:lle ja GSTYa2:lle spesifistä cDNA:ta ja monistustuotteiden suhteellisia määriä kvantitoitiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla. Tavoitteena oli myös selvittää aluespesifinen GST-kokonaisaktiivisuus käyttäen 1-kloro-2,4-dinitrobenseeniä substraattina sekä GSTYa-proteini määrä Western Blot- tekniikalla.</p> <p>Perivenoosi/periportaali (pv/pp)-suhteita verrattaessa vältetään yksilötason suhteellisen ilmentymisen aiheuttaman hajonnan vaikutus tuloksiin. MC-indusoitujen rottien sekä GST-aktiivisuuden että GSTYa:n pv/pp-suhde ei eronnut merkittävästi kontrollieläimistä, mutta BNF-indusoiduissa rotissa GST-aktiivisuuden pv/pp-suhde oli merkittävästi pienempi kuin kontrollirottissa ja GSTYa:n pv/pp-suhde poikkesi merkittävästi sekä kontrolleista että MC-indusoiduista rotista.</p> <p>GSTYa1 mRNA:n kohdalla ei nähdä merkittäviä eroja BNF:n ja MC:n vaikutuksessa verrattuna kontrolleihin, mutta indusorien vaikutuksen keskinäinen ero GSTYa1 mRNA:n perivenoosi/periportaali (pv/pp)-suhteessa oli merkittävä. MC- ja BNF-indusoitujen rottien GSTYa2 mRNA-määrät sen sijaan ovat merkittävästi korkeammat sekä periportaali- että perivenoosialueella kuin kontrollirottilla. Samoin MC- ja BNF-indusoitujen rottien GSTYa2 mRNA:n määrän pv/pp-suhteet poikkesivat merkittävästi kontrolleista, mutta niiden keskinäinen ero ei ollut merkittävä. GSTYa1:lla ja Ya2:lla on ilmeisesti säätelytekijöitä, jotka säätelevät geenien hieman erilaista indusorispesifistä alueellista ilmentymistä maksassa.</p>			
Avainsanat — Nyckelord			
Ah-reseptori, Ah-geenipatteri, alueellinen GSTYa-induktio maksassa, MC, BNF			
Säilytyspaikka — Förvaringställe			
Muita tietoja — Övriga uppgifter			