

Kokkuvõte

Aju-päritolu neurotroofne faktor (BDNF) on neurotrofiin, mis vastutab närvisüsteemi arengu ja selle hilisema toimimise eest, näiteks reguleerib BDNF rakkude proliferatsiooni ja diferentseerumist, aksonite ja dendriitide kasvu ning sünaptoogeneesi (Park & Poo, 2013; Wang et al., 2022). BDNF-i tasemete langust on seostatud tõsiste neurodegeneratiivsete haiguste ja psühhiaatriliste häiretega (Lima Jacobbo et al., 2019; Zuccato & Cattaneo, 2009). Seetõttu on väga oluline mõista *Bdnf*-i geeni keerulist transkriptsioonilist regulatsiooni. Varem on näidatud, et MEF2 perekonna transkriptsioonifaktorid osalevad *Bdnf*-i transkriptsiooni regulatsioonis nii korteksis kui ka hipokampuses, kuid üheski neis artiklitest ei ole võrdlevalt näidanud, kuidas iga MEF2 perekonna liige reguleerib *Bdnf*-i ekspressiooni erinevates ajupiirkondades. *Mef2* transkriptsioonifaktorite alam perekond koosneb neljast liikmest: *Mef2a*, *Mef2b*, *Mef2c* ja *Mef2d* ning kolm neist, *Mef2a*, *Mef2c* ja *Mef2d*, on ajus kõrgelt ekspresseeritud (M. R. Lyons et al., 2012). *Mef2* perekonna transkriptsioonifaktoreid seostatakse paljude haigustega, sealhulgas erinevate vähivormide, lihas- ja neuroloogiliste häirete ning südamehaigustega (Chen et al., 2017; Dietrich, 2013). Varasemate meie ja teistes laborites saadud tulemuste põhjal otsustasime uurida erinevate MEF2 transkriptsioonifaktorite rolli *Bdnf*-i ekspressioonis nii korteksis kui ka hipokampuses.

Meie esimeseks eesmärgiks oli ükshaaval vaigistada *Mef2a*, *Mef2c* ja *Mef2d* transkriptsioonifaktorid RNA interferentsi abil ning mõõta *Mef2* perekonnaliikmete ja erinevate *Bdnf*-i transkriptide mRNA tasemeid ja -4,8 kb eRNA tasemeid RT-qPCR abil. Esimesena leidsime, et *Mef2d* vaigistamine suurendab oluliselt *Bdnf*-i transkriptide taset just kortikaalsetes neuronites, näidates MEF2D represserivaid omadusi *Bdnf*-i transkriptsioonile. Teiseks, MEF2C käitus enamasti transkriptsioonifaktorina, mis aktiveeris *Bdnf*-i ekspressiooni roti kortikaalsetes ja hipokampaalsetes neuronites. Kolmandaks, kortikaalsetes neuronites on -4,8 kb enhanser potentsiaalselt represseritud MEF2D poolt ja hipokampaalsetes neuronites reguleerib -4.8 kb enhanseri transkriptsioonitegur MEF2C peale neuronaalset aktiivsust. Järgmisena kasutati lutsiferaasi reporterkatset, et uurida, kuidas MEF2 transkriptsioonifaktorid mõjutavad *Bdnf*-i eksonit I- või IV eksonit sisaldavaid promootorpiirkondi ning samuti mõju MEF2 vastuseelemendi (MRE) piirkonnale. Võime arvata, et *Bdnf*-i eksonit IV sisaldava transkripti tasemeid reguleeritakse tõenäoliselt MEF2 transkriptsioonifaktorite seondumisega *Bdnf*-i proksimaalsele promootorile IV, samas kui *Bdnf*-i promootori I aktiivsus ei ole reguleeritud MEF2 perekonnaliikmete otsesest seondumisest promootorile ja seetõttu saab *Bdnf*-i eksonit I sisaldava transkripti ekspressiooni reguleerida distaalne regulatoorne piirkond. Saadud tulemuste põhjal järeldame, et MEF2 pereliikmed on olulised *Bdnf*-i geeniekspressiooni regulaatorid nii hipokampaalsetes kui ka kortikaalsetes neuronites. Edaspidi võiks teostada kromatiini immunosadestamist (ChIP), et uurida MEF2 transkriptsioonifaktorite endogeenset seondumist *Bdnf*-i promootoritele.