

Kokkuvõte

TCF4 aktiivsuse regulatsioon neuronites

TCF4 (tuntud ka kui ITF2, SEF2, või E2-2) on imetajate organismis laialt avalduv valk, mis kuulub klass I aluseliste heeliks-ling-heeliks transkriptsioonifaktorite hulka. TCF4 on oluline paljude rakutüüpide arengus ja talitluses. Inimese ja näriliste ajus avaldub TCF4 alates lootearengust kuni täiskasvanueani, mis viitab TCF4 olulisusele nii närvisüsteemi arengus, kui ka normaalses funktsioneerimises. *TCF4* geeni variatsioonid põhjustavad mitmeid kognitiivseid häireid, nagu näiteks skisofreenia ja Pitt-Hopkinsi sündroom. Seega, TCF4-sõltuva transkriptsioonilise aktiivsuse regulatsioonis osalevate signaaliradade uurimine aitaks tuvastada märklaud-molekule sekkumaks antud haiguste kulgu läbi TCF4 aktiivsuse või stabiilsuse tõstmise.

Varasemalt on näidatud, et proteiinkinaas A, resveratrol ja närvitalitus suurendavad närvirakkudes TCF4-vahendatud transkriptsiooni regulatsiooni, kuigi täpsed molekulaarsed mehhanismid, mis oslevad antud protsessides on veel teadmata. Sellest tulenevalt, käesoleva töö eesmärkideks olid: (i) uurida signaaliradu, mis oslevad närvitalitluse, resveratrooli ja proteiinkinaas A poolt vahendatud TCF4-A⁻ ja TCF4-B⁻ valgu isovormide transkriptsioonilise aktiivsuse regulatsioonis roti primaarsete kortikaalsete ja hipokampaalsete närvirakkude segakultuuris kasutades fosfodiesterasaaside, adenosiinmonofosfaadi aktiveeritud proteiinkinaasi (AMPK) ja sirtuiinide aktiivsust mõjutavaid ained, (ii) analüüsida fosfodiesterasaaside, AMPK ja sirtuiine aktiivsust mõjutavate ainete mõju endogeense TCF4 mRNA ja valgu tasemele roti primaarsete kortikaalsete ja hipokampaalsete närvirakkude segakultuuris, (iii) võrrelda TCF4-A⁻ ja TCF4-B⁻ valgu isovormide transkriptsioonilise aktiivsuse regulatsiooni roti primaarsete kortikaalsete ja hipokampaalsete närvirakkude kultuuride vahel basaalingimustes ja vastusena membraani depolarisatsioonile.

Antud töö tulemused näitavad, et AMPK inhibiitor Compound C ja sirtuiinide inhibiitor Sirtinol tõstavad neuraalse aktiivsuse poolt reguleeritud TCF4-B⁻ isovormi transkriptsioonilist aktiivsust roti primaarsete kortikaalsete ja hipokampaalsete närvirakkude segakultuuris ning TCF4-A⁻ isovormi transkriptsioonilist aktiivsust roti primaarsete hipokampaalsete närvirakkude kultuuris. Kasutades AMPK aktivaatoreid AICAR ja A-769662 ning teisi sirtuiinide inhibiitoreid ja aktivaatoreid, vastavalt AGK2 ja AK7 ning SRT1720 ja SRT2104, ei suutnud me tuvastada nende ainete mõju TCF4-A⁻ ja TCF4-B⁻ sõltuvale transkriptsioonile närvirakkudes. Seega, antud tulemuste põhjal oletame, et Compound C ja Sirtinol võivad mõjutada neuronaalse aktiivsuse poolt reguleeritud TCF4 aktiivsust pigem läbi fosfodiesterasaas (PDE)-cAMP-PKA signaaliraja komponentide. Seejuures, oma katsete põhjal võime välistada sihtmärkide seast PDE10A, kuna selektiivsed PDE10A inhibiitorid PQ-10 ja MP-10 ei mõjutanud neuronaalse aktiivsuse poolt reguleeritud TCF4 aktiivsust. Lisaks sellele, et Compound C ja Sirtinol suurendasid TCF4 transkriptsioonilist aktiivsust, esmased tulemused näitasid, et nende ainete töötamise mõjul suureneb närvirakkudes ka TCF4 valgu hulk, seejuures mõjutamata *TCF4* mRNA tasemeid. Antud tulemuste kinnitamiseks on vajalikud lisakatsed, seejuures oleks huvitav kindlaks teha, kas TCF4 valgu tasemete suurenemine antud ainete mõjul on põhjustatud näiteks suurenenud valgu stabiilsusest või transleeritavusest. Enamgi veel, kuna käesoleva töö tulemused näitasid, et inimese TCF4-A⁻ ja TCF4-B⁻ isovormid omavad erinevat neuronaalse aktiivsuse poolt reguleeritud transkriptsioonilist aktiivsust roti primaarsetes kortikaalsetes ja hipokampaalsetes närviraku kultuurides, oleks huvitav uurida, kas ka Compound C ja Sirtinol võivad omada rakutüübist sõltuvat mõju TCF4 aktiivsusele.

Kokkuvõtvalt, käesoleva töö tulemused aitavad meid sammuke lähedamale mõistmaks TCF4-A⁻ ja TCF4-B⁻ valgu isovormide regulatsiooni närvirakkudes.