

Aluselise heeliks-ling-heeliks transkriptsioonifaktori TCF4 haigusseoseliste tähendusmuutusega variatsioonide uurimine

Transkriptsioonifaktor TCF4 kuulub aluseliste heeliks-ling-heeliks (bHLH, *basic helix-loop-helix*) transkriptsioonifaktorite klassi I ning aktiveerib märklaudgeenide ekspressiooni seondudes ülavoolu asuvale reguleerivale DNA järjestusele E-box (CANNTG). TCF4 põhiline funktsioon on tagada närvisüsteemi normaalne areng. TCF4 haplopuudulikkus põhjustab Pitt-Hopkinsi sündroomi (PTHS) – haruldast närvisüsteemi arenguhäiret, mida iseloomustavad raske vaimne alaareng, eripärased näojooned, epilepsia ja hingamisprobleemid. Lisaks on TCF4 seotud kergema fenotüübiga närvisüsteemi haigustega nagu skisofreenia, bipolaarne isiksusehäire, autism ja vaimne alaareng.

Käesolevas magistritöös on uuritud Pitt-Hopkinsi sündroomi, skisofreeniat ja vaimset alaarengut põdevatelt patsientidelt leitud tähendusmuutusega variatsioone ja mutatsioone. Variatsioonid põhjustavad TCF4 aminohappe asendusi, mis võivad mõjutada valggu struktuuri, dimeriseerumist ja DNA-le seondumist. Töö eesmärkideks oli kaardistada haigusseoseliste tähendusmuutusega variatsioonide asukohad TCF4 valgus, uurida vaimse alaarengu ja PTHS-iga seotud mutatsioonide mõju TCF4-B⁻ transkriptsioonilisele aktiivsusele, selgitada välja haigusseoseliste mutatsioonide mõju TCF4 heterodimeeride moodustumisele ning hinnata, kas haigusseoselised variatsioonid mõjutavad TCF4 ja ASCL1 heterodimeeri transkriptsioonilist aktiivsust.

Magistritöö tulemused näitavad, et haigusseoselised tähendusmuutusega variatsioonid asuvad üle terve TCF4 valggu, kuid PTHS-iga seotud variatsioonid on eelkõige lokaliseerunud bHLH domeeni. Ükski uuritud haigusseoselistest tähendusmuutusega variatsioonidest ei mõjuta TCF4-B⁻ valggu rakusisest lokalisatsiooni ega heterodimeeride teket. Skisofreenia ja vaimse alaarenguga seotud variatsioonid omavad väikest efekti TCF4 transkriptsioonilisele aktiivsusele, kuid PTHS-iga seotud mutatsioonid põhjustavad rakutüübi spetsiifilisi ja hüpomorfseid erinevusi TCF4 transkriptsioonilises aktiivsuses.