

# Neuronaalsest aktiivsusest sõltuv BDNF geeni regulatsioon kortikaalsetes ja hipokampaalsetes neuronites

Susann Kõomägi

Aju-päritoluga neurotroofne tegur (BDNF) on oluline valk, mida võib leida peaaegu igal pool ajus ja ka teistes kudedes. Närilistes on näidatud, et loomad, kellel puudub BDNF, pole elujõulised, seega on tegemist eluks vajaliku valguga. BDNFi rolli on laialdaselt uuritud kesknärvisüsteemis ning seda on vaja neuronite diferentseerumiseks ja elulemuseks ning ka sünapside ja mälu moodustamiseks. Lisaks kontrollib BDNF veel kehakaalu ja BDNFi vähenemist on seostatud erinevate neurodegeneratiivsete ja -psühhiaatriliste haigustega.

Näriliste BDNF geen koosneb ühest 3' kodeerivast eksonist ja kaheksast 5' mittekodeerivast eksonist, mille kokku splaissimisel saadakse erinevad BDNFi transkriptid. Lisaks saab igat transkripti esineda kahe erineva pikkusega, olenevalt polüadenüleerimissignaali asukohast. BDNFi on iga 5' eksoni jaoks eraldi promootor, mis võimaldab eri transkripte koespetsiifiliselt eri transkriptsioonifaktoreid kasutades ja eri aegadel ekspresseerida.

On näidatud, et BDNFi ekspressioon on neuronaalsest aktiivsusest sõltuv ja erinevad stiimulid, nagu KCl või kaihappe töötlus, kutsuvad esile membraani depolarisatsiooni, mis viib erinevate transkriptsioonifaktorite DNAlle seondumiseni. Ühed olulistest transkriptsioonifaktoritest on CREBi perekonna liikmed, mille seondumissaite on leitud mitmetelt BDNFi promootoraladelt, näiteks BDNFi promootoritel I ja IV. On näidatud, et proteiinkinaasid fosforüleerivad ja seeläbi ka aktiveerivad CREBi neuronaalse aktiivsuse tagajärjel ning CREBist sõltuva transkriptsiooni võimendamisel ja transkriptsioonimasina kohale meelitamisel mängib rolli koaktivaator CBP. Kindlaid mehhanisme aga, kuidas BDNFi regulatsioon täpselt eri kudedes ja rakkudes toimub, pole teada.

Antud töös on võrdlevalt uuritud BDNFi regulatsiooni kortikaalsetes ja hipokampaalsetes neuronites. Uurisime nii CREBi kui ka CBP rolli BDNFi transkriptsioonis valitud neuronites neuronaalse aktiivsuse mudelit kasutades. Meie hüpoteesiks oli, et BDNFi ekspressiooni mehhanismid erinevad kortikaalsetes ja hipokampaalsetes neuronites ja meie tulemused seda ka kinnitasid. Katsetes kasutasime KCl töötlust neuronaalse aktiivsuse mimikeerimiseks, dominant-negatiivset CREBi (A-CREB) ja madalmolekulaarset inhibiitorit CCII, et uurida vastavalt CREBi perekonna ja CBP rolli BDNFi regulatsioonis.

Käesolevas töös näitasime esmalt, et KCl töötlus indutseerib BDNF geeni ekspressiooni nii kortikaalsetes kui ka hipokampaalsetes neuronites. Teisena näitasime, et CREBi perekonna transkriptsioonifaktorid reguleerivad BDNF geeni ekspressiooni kortikaalsetes neuronites nii baastasemel kui ka pärast KCl töötlust. Hipokampaalsetes neuronites kirjeldasime CREB perekonna vajalikkust BDNF geeni ekspressiooniks baastasemel ja varajastes ajapunktides pärast KCl töötlust. Kolmandaks leidsime, et CBP ja CREBi interaktsioon on vajalik BDNF geeni ekspressiooniks kortikaalsetes neuronites, kuid pole vajalik hipokampaalsetes neuronites, pärast KCl töötlust. Selleks, et paremini mõista BDNF geeni regulatsiooni eri neuronites, on tulevikus vaja lähemalt uurida CREB perekonna liikmete, CREBi koaktivaatorite, aga ka teiste transkriptsioonifaktorite rolli.