

Kokkuvõte

TCF4 on aluseline heeliks-ling-heeliks valk E-valkude alam perekonnast, mis mängib olulist rolli immuun- ja närvisüsteemi arengus. *TCF4* geen asub chr18q21 lookuses ning koosneb 42-st eksonist, mille hulka kuulub ka 21 5'-eksonit. *TCF4* geeni iseloomustab suur hulk erinevaid alternatiivseid transkripte, millelt transleeritakse mitmesuguseid valgu isovorme, ning lisaks on geenis kirjeldatud ka mitmeid haigusseoselisi geenimutatsioone. Üks neist on (CTG)_n trinukleotiidkordus, millel on seos Fuchs'i sarvkestadüstroofia ja bipolaarhäirega.

Antud töö peamiseks eesmärgiks oli kontrollida hüpoteesi, et *TCF4* CTG korduse seos haigustega on tingitud tema mõjust lähimate 5' eksonite transkriptsioonile, mis avaldub suurema trinukleotiidkorduste arvu korral. Nende eksonite hulka kuuluvad *TCF4* eksonid 4a, 4b ja 4c. Täiendavateks eesmärkideks oli uurida ka nende eksonite transkriptsiooni algussaitte, võimalikke transkriptsiooni reguleerivaid elemente (TCT motiiv) ja eksonite splaissingut. Töö käigus määrasime, et *TCF4* CTG kordus langetab transkriptsiooni taset korduste arvust sõltuval moel lutsiferaasi reporteranalüüsi kasutades. Lisaks leidsime üksteist erinevat transkriptsiooni algussaiti, kontrollisime transkriptsiooni reguleeriva elemendi - TCT motiivi - olemasolu või puudumist ning määrasime kindlaks, kuidas on inimese tserebellaarses RNA-s *TCF4* eksonid 4a, 4b ja 4c splaissitud.

Meie töö tulemuste kohaselt on võimalik, et *TCF4* CTG korduse transkriptsiooniline mõju omab rolli Fuchs'i düstroofia ja bipolaarhäire patogeneesis. Oluline on siiski rõhutada, et selle hüpoteesi kinnitamiseks oleks vaja teostada täiendavaid eksperimente. Meie poolt määratud *TCF4* transkriptsiooni startsiidid toetavad eelnevate tulemuste kontekstis hüpoteesi, et *TCF4* eksonid 4a, 4b ja 4c on olemuselt hajusad promootorid - laia piirkonna peale jaotatud transkriptsiooni algussaitidega promootorid, mida tavaliselt reguleeritakse nukleosoomseoseliselt (Kadonaga klassifikatsiooni alusel).