

KOKKUVÕTE

Aju päritolu neurotroofne tegur (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF) on skereeteritav valk, mis on vajalik neuronite ellujäämiseks ja kasvuks. BDNF geeni pikkus rotis on üle 40 kb, koosnedes kaheksast mittekodeerivast 5' eksonist ning ühest kodeerivast 3' eksonist. Igal 5' eksonil on oma promootor, mille eesmärk on täpne BDNF geeni ekspressiooni regulatsioon erinevate transkriptsioonifaktorite poolt. BDNF valgu retseptoriks on retseptor türosiin kinaas TrkB. Tänapäevaks on teada mitmeid transkriptsioonifaktoreid, mis osalevad BDNF geeni transkriptsiooni aktivatsioonis läbi interaktsiooni BDNF geeni promootoritega. Lisaks on teada, et BDNF geenil esineb autoregulaatorne transkriptsiooni aktivatsioon ehk TrkB signalseerimise toime suureneb ka BDNF geeni ekspressioon. Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida, millised transkriptsioonifaktorid vahendavad BDNF/TrkB signalseerimisest tulenevat BDNF geeni transkriptsiooni ehk BDNF geeni autoregulatsiooni roti ajukoore neuronite primaarkultuuris. Selleks loodi adeno- assotseerunud viiruste vektorid, mis kodeerisid huvipakkuvate transkriptsioonifaktorite vastavaid dominant-negatiivseid inhibiitorvalke. Dominant negatiivsed valgud interakteeruvad oma sihtmärk transkriptsioonifaktoritega kas otseselt, moodustades inaktiivseid dimeere, või kaudselt, takistades nende aktivatsiooni interakteerudes näiteks transkriptsioonifaktorite aktivaatoritega. Neuroneid nakatati viirusvektoritega ning töödeldi BDNF valguga või jäeti BDNF valguga töötlemata. Seejärel mõõdeti mRNA tasemed kasutades RT-qPCR analüüsi.

Kirjanduse põhjal võib oletada, et meie poolt valitud CREB, C/EBP β , USF ja NFAT transkriptsioonifaktorid osalevad TrkB signalseerimisest sõltuvas BDNF geeni ekspressioonis. Kõigi eelnevate transkriptsioonifaktorite puhul on näidatud seonduvussaidid vähemalt ühes BDNF geeni promootoris. Kirjanduse andmetel puudub ATF2 ja C/EBP α transkriptsioonifaktoritel seos BDNF geeni transkriptsiooniga. Samas on teada, et ATF2 võib seonduda CRE elementidele BDNF geeni promootorites ning seeläbi aktiveerida BDNF geeni ekspressiooni.

Käesoleva magistritöö peamised tulemused on:

- 1) CREB on keskne regulator TrkB signalseerimisest tulenevas varajases BDNF geeni ekspressiooni induktsioonis. CREB valgu inhibeerimisel kadus täielikult kõigi BDNF geeni transkriptide induktsioon ühe tunnilisel BDNF töötlusel. Pikajalisema BDNF valguga töötluse korral säilis BDNF geeni transkriptide induktsioon osaliselt, mis viitab, et BDNF geeni autoregulatsioonis osaleb veel teisi transkriptsioonifaktoreid.
- 2) ATF2 osaleb BDNF geeni ekspressiooni regulatsioonis ning langetab BDNF transkriptide ekspressiooni stimuleerimata neuronites.

C/EBP α , C/EBP β , USF ja NFAT ei osale BDNF geeni autoregulatsioonis.