

*Drosophila melanogaster* on laialdaselt kasutatav organism arengu, neuroloogiliste haiguste, vähi, südame-veresoonkonna haiguste jpm modelleerimiseks. Paljud bioloogilised protsessid, sealhulgas närvisüsteemi areng, on kärbses põhjalikult uuritud. Inimese ja äädikakärbe bioloogia ja füsioloogia on piisavalt sarnased, et kasutada kärbest inimese haiguste esmase lihtsustatud mudelina.

Pitt-Hopkinsi sündroomi (PTHS) iseloomustab tõsine vaimne alaareng, autistlik käitumine, näo moonutus, epilepsia, kõhukinnisus ja hingamishäired. Hetkel PTHS-le ravi puudub. PTHS on põhjustatud heterosügootsetest mutatsioonidest *Transkriptsioonifaktor 4* (*Transcription factor 4, TCF4*) geenis. TCF4 on klass I aluseline heeliks-ling-heeliks (basic helix-loop-helix, bHLH) transkriptsioonifaktor. Inimeses on kolm klass I bHLH valku ehk E-valku – TCF4, E2A ja HEB. E-valgud homodimeriseeruvad ja heterodimeriseeruvad klass II bHLH valkudega ja tekkinud dimeerid aktiveerivad Ephrussi motiivi (CANNTG). E-valgud on laialdaselt ekspresseeritud, kuid klass II bHLH valgud omavad piiritleumat avaldumismustrit. PTHS põhjuseks võivad olla deletsioonid, translokatsioonid, raaminihkemutatsioonid või punktmutatsioonid *TCF4* geenis. 15% PTHS juhtudest on põhjustatud aminohapet muutvast punktmutatsioonist. Seitse üheksast aminohapet muutvast TCF4 mutatsioonist asetseb bHLH regioonis. Need mutatsioonid mõjutavad TCF4 funktsiooni erinevalt, andes hüpomorfse kuni dominant-negatiivse efekti.

Daughterless (Da) on ainuke E-valk äädikakärbses. Sarnaselt inimese E-valkudele moodustab Da homodimeere ja heterodimeere klass II bHLH valkudega ning moodustunud dimeerid aktiveerivad Ephrussi motiivi. Da puudumine on kärbele embrüogeneesis surmav, põhjustades kesknärvisüsteemi fragmenteeritust ja piirdenärvisüsteemi täielikku puudumist. Ka tugev Da üleekspressioon on embrüogeneesis surmav, põhjustades ektoopilist neuronaalsete markerite avaldumist muuhulgas sooles. Da on kogu kärbe arengus laialdaselt ekspresseeritud ja teda on palju närvisüsteemi rakkude eellastes. Da on muuhulgas oluline *Drosophila* soo määramises, mesodermi ja neuroektodermi arengus, närvisüsteemi arengus, lihaste arengus ja rakutsükli regulatsioonis. Paljud närvisüsteemi arenguga seotud geenid on Da otsesteks märklaudadeks.

Antud töös leiti, et Da on inimese TCF4 homoloog ja et PTHS-ga seostatud mutatsioonid Da-s põhjustavad hüpomorfseid kuni dominant-negatiivseid efekte. Meie tulemused tõestavad, et *Drosophila melanogaster*'it saab kasutada PTHS mudelina, kuna Da on TCF4 homoloog ja PTHS-ga seostatud mutatsioonid mõjutavad Da ja TCF4 funktsiooni sarnaselt.

PTHS-ga seostatud mutatsioone kandva Da valgu uurimine kärbses võib anda olulist infot PTHS-i molekulaarsete mehhanismide kohta.