



## Meditisiinidoktor Tõnis Org

15. aprillil 2010 kaitses Tõnis Org TÜ arstiteaduskonnas meditsiinidoktori väitekirja „Molecular function of the first PHD finger domain of Autoimmune Regulator protein“ („Autoimmuunregulaator-valgu esimese PHD domeeni molekulaarne funktsioon“). Töö juhendajaks oli professor Pärt Peterson TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituudist ning oponendiks professor Rein Aasland Bergeni Ülikoolist.

Immunoloogilise tolerantsuse kujunemise üheks olulisemaks mehhanismiks on T-rakkude negatiivne selektsioon tütümuses, milles on omakorda oluline roll autoimmuunregulaator- (AIRE) valgul. Töös uuriti, kuidas AIRE-valk reguleerib koespetsiifiliste geenide ekspressiooni tütümuses, keskendudes AIRE-valgu esimesele PHD domeenile (PHD1).

Näitasime oma töös, et AIRE-valk on võimeline oma PHD1 domeeni kaudu interakteeruma histoon H3-ga *in vitro* ja et erinevad N-terminaalsed posttranslatsioonilised modifikatsioonid, näiteks lüsiin 4 trimetüleerimine (H3K4me3), segavad seda seondumist. Selgitasime samuti, et AIRE-valk on võimeline interakteeruma mononukleosoomidega ja selektiivselt

histoonidega, millel puudub H3K4me3 *in vivo*. Kasutades mudelsüsteemi, milles AIRE-valku ekspresseeritakse püsivalt HEK293 rakkudes, näitasime, et AIRE-valk on võimeline HEK293 rakkudes aktiveerima suure hulga geenide ekspressiooni, neist geenidest paljud on koespetsiifilised ja algselt madala ekspressiooniga. Uuringutega tuvastati, et AIRE-valgu märklaudgeenide promootoritel puuduvad aktiivse kromatiini märgised ning AIRE-valgu vahendatud geeniekspressiooni aktivatsioon toimub vähemasti osaliselt transkriptsioonilisel tasemel.

Kokkuvõtteks võib öelda, et uurimistöö tulemused on viinud uue molekulaarse mehhanismi avastamiseni selle kohta, kuidas AIRE-valk interakteerub eelistatult teatud kromatiini piirkondadega mittemodifitseeritud histoon H3 N-terminaalsete sabadega seondumise kaudu. Selle tulemusena aktiveeruvad eelistatult koespetsiifilised geenid, mis on omakorda vajalikud korrektse tsentraalse tolerantsuse tekkimiseks.

Tuuli Ruus  
[tuuli.ruus@ut.ee](mailto:tuuli.ruus@ut.ee)