

# Uus teadusdoktor Julia Maslovskaja

## DNA SEONDUMISE JA DNA KATKETE OLULISUS AIRE VAHENDATUD TRANSKRIPTSIOONI AKTIVATSIOONIS

30. jaanuaril 2020 kaitses Julia Maslovskaja arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „DNA seondumise ja DNA katkete olulisus AIRE-vahendatud transkriptsiooni aktivatsioonis” (*The importance of DNA binding and DNA breaks for AIRE-mediated transcriptional activation*). Väitekirja juhendajad olid vanemteadur Ana Rebane Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituudist ning professor Pärt Peterson Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditiini instituudist. Oponeeris professor Jorma J. Palvimo Ida-Soome Ülikooli biomeditsiini instituudist Kuopios.

Kuigi geenide kogum on kõikides organismi rakkudes ühesugune, sõltub geenide avaldumine raku vajadustest ja rakuvälistest signaalidest. Üks huvitav erand on tüümuse ehk harknäärme säsi epiteelirakud, mis ekspresseerivad palju rohkem gene kui nende füsioloogiline programm nõuab. Niiugust laiaulatuslikku geeniekspressiooni nimetatakse avatud geeniekspressiooniks ning suures osas vastutab selle eest AIRE (autoimmuunsuse regulaator) valk.

Tüümus on primaarne lümfoidelund, kus immuunsüsteemi T-rakud

läbivad mitmed küpsemisetapid enne vereringesse väljumist. Paljude geenide avaldumine tüümuses viib nende produktide esitamiseni tüümuse epiteelirakkude poolt küpsevatele T-rakkudele. Juhul kui T-rakk on võimeline neid geeniprodukte ehk oma keha komponente ära tundma, suunatakse ta programmeeritud surmale, vältides sel viisil hilisemaid autoimmuunreaktsioone. Nagu võib ennustada, on AIRE defektide puhul avatud geeniekspressioon häiritud, mistõttu autoreaktiivsed T-rakud pääsevad verre ning ründavad oma keha kudesid, põhjustades haruldast autoimmuunhaigust.

Doktoritöö eesmärk oli välja selgitada molekulaarseid mehhanisme, kuidas AIRE reguleerib geenide avaldumist. Leiti, et AIRE suudab aktiveerida transkriptsiooni plasmiididelt, kus puuduvad olulised geenielemendid (promootor, intron, polüadenüleerimissignaal). Lisaks näitas töö, et AIRE seondub tugevasti plasmiidse DNAGA ning ei vaja selleks seondumiseks teisi valke. Uuringus tehti ka kindlaks, et AIRE interakteerub DNA parandamis-



protsessides osalevate valkudega, ning näidati, et topoisomeraaside inhibiitorid, mis soodustavad DNA katkete teket, suurendavad AIRE vahendatud transkriptsioonilist aktiivsust märkimisväärselt.

Kokkuvõttes täiendavad doktori-väitekirja tulemused varem avaldatud töid ja näitavad, et AIRE on unikaalsete omadustega transkriptsiooni-regulaator, mis võimendab geenide avaldumist mittekonventsionaalsel moel.