

DOKTORAND: Roza Berhanu Lemma
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for biovitenskap

FAGOMRÅDE: Molekylær biologi, Bioinformatikk
VEILEDERE: Odd Stokke Gabrielsen, Ragnhild Eskeland, Pål Falnes, Fernando Rodríguez-Castañeda

DISPUTASDATO: 14. desember 2018

AVHANDLINGENS TITTEL: *Novel mechanisms controlling the interplay between SUMOylation, chromatin remodeling and transcription – A study of the functional interaction between the SUMO-protease SENP1, the chromatin remodeler CHD3 and the pioneer transcription factor c-Myb*

Roza Berhanu Lemma og kolleger rapporterte et nytt funksjonelt samspill mellom SUMOylering, kromatin remodellering og transkripsjon som gir innsikt i hvordan forskjellige genprogrammer og kromatin er dynamisk regulert og dysregulert med potensielle implikasjoner i ulike sykdommer og kreft.

Den viktigste delen av vår eksistens, de forskjellige egenskaper vi har, hvordan vi ser ut akkurat som vi gjør, hvordan vi reagerer på endringer i vårt miljø og hva slags sykdommer vi er tilbøyelige til å få, er alt kodet inn i vårt DNA. For at disse egenskapene skal utfolde seg, må genet gjennomgå en genuttryksprosess. Ved genuttrykk blir informasjonen som er kryptert i DNA overført til et RNA-molekyl gjennom transkripsjon, som deretter overføres til et protein-molekyl gjennom proteinsyntese. I hvert av de forskjellige stadier styres genuttryksprosessen med forskjellige regulatoriske mekanismer for å sikre riktig uttrykk av de ulike genene. Et DNA-molekyl i en celle måler 2 m hvis det strekkes ut. For å kunne få plass til et slikt langt molekyl i en mikroskopisk cellekjerne, bør det kveiles, kondenseres og pakkes tett sammen i en struktur vi kaller kromatin. Dette oppnås ved å kveile DNA rundt nukleosomer som består av histoner (pakkeproteiner) etterfulgt av flere kondenseringsnivåer. Prosessen med genregulering innebærer en kombinatorisk og koordinert virkning av flere regulatorproteiner som finnes i kjernen og som har roller i genregulering og kromatin-dynamikk.

Dette doktorgradsarbeidet kombinerer studier av regulering av genuttrykk på transkripsjonsnivå med studier av regulatorer som kalles transkripsjonsfaktorer (TF'er), på post-translasjonelt nivå gjennom en type proteinmodifisering og på kromatinnivå med kromatin remodelleringsproteiner og pioner-TF'er. SUMOylering er en post-translasjonell modifisering av andre proteiner med SUMO, små ubiquitin-lignende modifiserende proteiner, som påvirker flere av kjerneproteinene involvert i genregulering. Konsekvensen av SUMOylering av kjerneproteinene er hovedsakelig transkripsjonell undertrykkelse. SUMOylering er en reversibel prosess med hjelp av SUMO proteasene (SENPene) som fjerner SUMO fra de modifiserte proteiner. Med bruk av forskjellige metoder undersøkte Lemma og kolleger SENP1s rolle i genaktivering ved å målrette SENP1 på noen av dens nylig identifiserte interaksjonspartnere. Med bruk av biokjemiske og sekvensering-metoder viste Lemma og

kollegaer at SENP1 interagerer fysisk med en av de nye interaksjonspartnerene, CHD3 som er et kromatin remodellerings protein. Funksjonelt opererer de sammen og påvirker tilgjengeligheten til felles genomiske loci. Videre ble det vist at SENP1 og CHD3 sammen påvirker uttrykket av et signifikant antall felles målgener. En annen av SENP1s nye interaksjonspartnere, UXT, ble på samme måte vist å ha en fysisk interaksjon med SENP1, noe som medfører funksjonelt hemmet aktivitet. I denne studien ble transkripsjonsfaktoren c-Myb, som også kan bli SUMO modifisert, brukt for å undersøke samspillet mellom transkripsjonell aktivering og undertrykkelse. I tillegg rapporterte Lemma og kollegaer at c-Myb har en ny rolle i kromatin-dynamikken, c-Myb fungerer som en pionerfaktor ved å knytte seg til lukket kromatin og forårsaker kromatinåpning.