

DOKTORAND:	Madeleine Lystad Fossli
GRAD:	Philosophiae doctor
FAKULTET:	Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT:	Institutt for biovitenskap
FAGOMRÅDE:	Molekylærbiologi
VEILEDERE:	Ragnhild Eskeland, Odd Stokke Gabrielsen, Philippe Collas
DISPUTASDATO:	27. oktober 2016
AVHANDLINGENS TITTEL:	<i>"Histone variants H2A.Z.1 and H2A.Z.2 in embryonic stem cells and during differentiation"</i>

DNAet i cellekjernene flyter ikke fritt, men er kveilet opp rundt proteiner som kalles histoner. Denne sammenpakkingen er viktig for å styre hvordan DNAet kopieres, repareres og benyttes, og kan betegnes som epigenetisk regulering. Det er viktig å øke vår forståelse for epigenetisk regulering fordi dette er involvert i normale prosesser i kroppen, men også i ulike sykdomssituasjoner.

Ved å studere embryonale stamceller fra mus har doktorgradskandidaten Madeleine Lystad Fossli, sammen med kolleger, funnet at de to histonvariantene H2A.Z.1 og H2A.Z.2 har noen funksjonelle likhetstrekk. Men en forskjell er at variantene foreligger ved ulike konsentrasjonsnivåer i embryonale stamceller. Når de spesialiserte stamcellene får konkrete roller - hvilket skjer ved en prosess som kalles differensiering – så øker nivået av H2A.Z.2, men ikke H2A.Z.1. Det er fortsatt uklart hva som er funksjonen av denne variantspesifikke endringen, men det er mulig at de to variantene påvirker reguleringen av genene på ulik måte lokalt der de sitter på DNAet. Fordi H2A.Z.1 og H2A.Z.2 er veldig like har det lenge vært vanskelig å studere dem på en variantspesifikk måte. I dette arbeidet har Madeleine Lystad Fossli generert modifiserte stamceller med den nyutviklede CRISPR/Cas9-teknologien. Disse cellene produserer hver H2A.Z-variant med en gjenkjenningssekvens, og dermed er et viktig verktøy for variantspesifikke studier av H2A.Z.

Videre har kandidaten med kolleger også funnet at H2A.Z.1 og H2A.Z.2 befinner seg på noen helt spesielle elementer i DNAet i musestamceller. Disse elementene kalles LINE-1-elementer, og er et resultat av at virus har limt inn sine DNA-sekvenser i DNAet til mus. Dersom disse elementene skruses på kan det få alvorlige konsekvenser for vertscellen, og bidra til utviklingen av kreft. Tilstedeværelsen av H2A.Z.1 og H2A.Z.2 på disse elementene kan være viktig for reguleringen av LINE-1-elementene. Disse arbeidene har bidratt til vår forståelse for histonvariantene H2A.Z.1 og H2A.Z.2, som til nå hovedsakelig er blitt studert uten å skille mellom de to variantene.