

**DOKTORAND:** Bettina Maria Fuglerud  
**GRAD:** Philosophiae doctor  
**FAKULTET:** Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet  
**INSTITUTT:** Institutt for Biovitenskap  
**FAGOMRÅDE:** Molekylærbiologi  
**VEILEDERE:** Odd Stokke Gabrielsen, Ragnhild Eskeland, Toni Hurtado  
**DISPUTASDATO:** 17. november 2017

**AVHANDLINGENS** *A novel pioneer function of the transcription*  
**TITTEL:** *factor c-Myb*

Alle cellene i kroppen inneholder det samme DNAet og de samme genene. De ulike cellene er forskjellige og har distinkte funksjoner fordi spesifikke gener er skrudd av eller på i ulike celler. Regulering av genuttrykk er en meget komplisert prosess som kontrolleres av en gruppe proteiner kalt transkripsjonsfaktorer. Dersom denne kontrollen forstyrres kan det ha alvorlige konsekvenser og resultere i feil under celleutvikling og dermed kreft. Transkripsjonsfaktoren c-Myb er involvert i regulering av blodcelleutvikling, kalt hematopoiese, og høye proteinnivåer av c-Myb har blitt funnet i mange ulike former for leukemi (blodkreft).

I dette doktorgradsarbeidet har kandidaten og kollegaer utforsket c-Mybs rolle som en pioner transkripsjonsfaktor. Ved regulering av genuttrykk binder c-Myb til DNA og til proteinene som DNA er kveilet rundt i cellekjernen, kalt histoner. Komplekset bestående av DNA og histoner kalles kromatin og finnes i en åpen struktur som assosieres med aktivt genuttrykk, og en lukket og mer kompakt struktur hvor genene er skrudd av. Pioner faktorer er de første transkripsjonsfaktorene som får tilgang til et gen som er skrudd av og skrur på genuttrykket ved å løse kromatinstrukturen slik at andre faktorer får tilgang. Bettina Maria Fuglerud har undersøkt c-Mybs pioner faktor funksjoner ved å studere en mutert versjon av proteinet hvor én aminosyre har blitt byttet ut med en annen. Denne mutanten kalles c-Myb D152V og andre har tidligere vist at mutasjonen forårsaker defekter i blodcelleutvikling i mus. Dette arbeidet har vist at D152V mutasjonen svekker c-Mybs interaksjon med histoner, som dermed også svekker evnen til å åpne kromatinstrukturen, uten å påvirke interaksjonen med DNA. Denne defekten i kromatinåpning viste seg å spesifikt påvirke regulering av gener som er assosiert med hematopoiese og forstyrret normal utvikling av blodceller i kultur. Det virker derfor som at D152V mutasjonen ødelegger pioner faktor funksjonen til c-Myb og er den første pioner-defekte mutanten av en transkripsjonsfaktor som har blitt oppdaget til nå. Videre brukte kandidaten denne mutanten til å få bedre innsyn i mekanismene som c-Myb benytter ved regulering av genuttrykk, og viste at pioner faktor aktiviteten til c-Myb mulig involverer induksjon av histonmodifikasjoner etterfulgt av frigjøring fra kromatin.

Resultatene fra dette arbeidet har avslørt en ny rolle for c-Myb som pioner faktor i hematopoiese, noe som kan hjelpe oss å forstå hvordan c-Myb regulerer normal utvikling av blodceller og som er relevant for å forstå c-Mybs rolle ved utvikling av kreft.