

## Eesti biokeemiku Mart Loogi teadustöö publitseeriti teaduse tippajakirjas *Nature*

Eesti Biokeemia Seltsil on järjekordselt rõõm teatada Eesti biokeemikute, vanemteadur Mart Loog'i töögrupi tähelepanuväärsest saavutusest – artikli publitseerimisest ajakirjas *Nature*.

Pärmirakkude paljunemist vaadeldes leidis Tehnoloogiainstituudis töötav Mart Loogi juhitud uurimisrühm, et rakkude pooldumise START lülituseks peab olema täidetud mitu tingimust. Näiteks, peab olema garanteeritud, et uue raku kasvuga kaasneks samaaegselt ka kromosoomide arvu kahekordistumine. Lülititeks on rakkudes proteiini kinaasid. Need on ensüümid, mis lisavad valkudele fosfaate. Fosfaatrühmadest moodustuvad valkude pinnal mustrid, mis toimivad nagu koodid. Leidsime, et õigeaegselt START lülituseks pärmirakkudes on vajalikud kaks sisend-signaali ehk koodi. Kood A, mis kontrollib uue raku kasvu reguleerivaid mehhanisme, ja kood B, mis kontrollib kõike kromosoomide arvu kahekordistumisega seonduvat. Selleks, et lülitus saaks toimuda õigeaegselt kontrollib pärmiraku START lülituse protsessor-molekul, et mõlemad koodid oleksid sisestatud. See protsessor seab ka tingimuse, et koodi B sisestamine sõltub koodi A eelnevast sisestatusest. Koodid A ja B kombineerituna annavad kokku koodi C, mis käivitab START lülituse. Kui neid tingimusi ei täideta siis START viibib või raku pooldumine blokeerub täiesti. Selline lülitussüsteem on täpne ja kindlustab ka seda, et raku pooldumist ei lülitataks sisse juhusliku signaalilekke või müra ajal.

Teaduslikult täpsemini väljendatuna oleks signaal A rakutsükli G1-faasi spetsiifiline Cdk1 (tsükliinist sõltuv proteiinkinaas) ja signaal B S-faasi spetsiifiline Cdk1. Seni arvati, et Cdk1 poolt multi-fosforüleeritavad kohad moodustuvad juhuslikke klastreid ja nende fosforüleerimiskohtade sisemine omavaheline paigutus ei oma erilist tähtsust. Avaldatud töö lõi uue paradigma, mille järgi multifosforüleeritavad mustrid võivad toimida kui kompleksed protsessor-süsteemid. Raku signaaliteaduse kontekstis lisandus teadmisele, et signaalid antakse edasi ühelt rakus ujuvalt molekulilt teisele teadmine, et signaalivõrgustikud võivad asetseda ka valkude pinnal. Lisaks muutis töö senist kesket rakubioloogilist dogmat leides, et rakutsükli stardilüliti käivitab S-faasi Cdk1 tagasisideme mehhanism, mitte aga G-faasi Cdk1.

Taoline evolutsioonis väljakujunenud keeruline lahendus võib inspireerida insenerimõtlemist ja kirjeldatud printsiipi saab rakendada sünteetilises bioloogias. Me oleme leidnud, et fosfaadimustrid ei ole mitte suvalise paigutusega, vaid omavad eneses teatavat kindlat loogikat, ehk multifosforüleerimise koodi. Tundes seda koodi võib luua molekulaarseid signaali-protseessoreid ja lüliteid vastavalt olukorra vajadusele, et paremini juhtida kunstlikult kokku pandud mikroorganisme, mis suudavad toota näiteks biokütuseid või ravimeid

Ravimite loomisel on fosforüleerimis- ja äratundmismustrite loogikat tundes võimalik kujundada paremaid strateegiaid, kuidas täpsemini protsesse mõjutada. Proteiinkinaasid on ühed kõige tähtsamad ravimimärklauad ravimitööstuse jaoks, ent samas ka mitte väga lihtsad ravimimärklauad. Pärmirakud on olnud väga tähtsaks mudeliks vähirakkudest arusaamisel, sest geneetilised manipulatsioonid ja biokeemilised protokollid on pärmide puhul hoopis lihtsamini teostatavad kui hiirtes ja inimestes. Näiteks ütles Nobeli laureaata Sir Paul Nurse, et kui poleks olnud pärmimudelina, oleksime oma teadmistes vähist praegu paar aastakümnet tagapool. Sealjuures on just START lüliti väga suurel osal vähirakkudest geenimutatsioonide tõttu korrast ära ja lekib väiksemagi signaali puhul põhjustades rakkude kontrollimatu vohamise.

Avaldatud artikli esimene autor on doktorant Mardo Kõivomägi. Talle kaasa aitasid peamiselt doktorandid Ervin Valk ning Rainis Venta. Seda rahastas Londonis asuv fond Wellcome Trust.

Lisainfo

Mart Loog, TÜ Tehnoloogia Instituudi vanemteadur, [mart.loog@ut.ee](mailto:mart.loog@ut.ee), tel 517 5698

