

BIOMEDITSIIN TARTU ÜLIKOOLI MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUDIS 2000-2004

Juhan Sedman

Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituut (TÜMRI) on ligi 100 töötajat koondav struktuuriüksus Tartu Ülikooli bioloogia-geograafia-teaduskonnas, mida ühise nimetajana seob molekulaarsete meetodite kasutamine mitmeladsete bioloogiliste probleemide lahendamisel. Instituudi uurimistemaatika amplituud on lai, ulatudes fotosünteesist kuni kaasaegse inimese populatsioonigeneetikani. Enamus instituudi uurimissuundadest haakub suuremal või vähemal määral meditsiini probleemidega ja on seega defineeritav biomeditsiinina. TÜMRI õppetoolide poolt läbiviidav õppetöö on oluline osa bioloogia-geograafiateaduskonnas antavast haridusest nii bakalaureuse-, magistri- kui ka doktoriõppe tasemel. Ainuüksi 2004. aasta jooksul kaitsi instituudis 18 doktoriväitekirja. Teadustöö on integreeritud õpetamisega, eriti doktoriõppe tasemel. Instituudis akrediteeritud õppekavadega erialade hulka kuulub nii magistri- kui doktoriõppe tasemel molekulaarne biomeditsiin.

TÜMRI moodustab tuumiku 2001. aastal moodustatud Geeni- ja Keskkonnatehnoloogia Tippkeskusest, kuhu kuuluvad ka instituudiga tihedat koostööd tegevad rühmad Eesti Biokeskusest ning TÜ zooloogia ja hüdrobioloogia instituudist. Kõik nimetatud grupid kokku moodustavad dünaamiliselt areneva konsortiumi, mille tegevus on erinevate rahvusvaheliste eksperthinnangute alusel üks edukamaid Eesti teadusruumis.

Alustades ülevaadet viimase viie aasta (2000–2004) biomeditsiini alasest tegevusest TÜMRI-s tuleb tõdeda, et jätkunud on nii traditsioonilised molekulaarbioloogilised uurimissuunad, nagu näiteks fundamentaaluringud ribosoomide struktuurist ja funktsioonist, millele pandi Tartus alus professor Artur Linnu ja tema kaastöötajate poolt, ent samas on viimaste aastate jooksul esile kerkinud täiesti uudseid suunitlusi. Kiire läbilõike korras on järgnevalt kirjeldatud lühidalt meie erinevate uurimisrühmade tööd ja toodud mõned näited publikatsioonide loetelust.

Täiesti uue arenguna instituudis võiks mainida BIOINFORMAATIKA ÕPPETOOLI loomist. Selle juhiks on valitud professor Maido Remm, kes sai sellel alal spetsiifilise ettevalmistuse järel doktorantuuris Uppsala Ülikooli juures. Arvutustehnika kasutamine nii rakenduslike probleemide lahendamisel, eksperimentaalsete andmete süstematiseerimisel kui ka uute tööhüpoteeside püstitamisel, mis kuuluvad katsetelisele verifitseerimisele, on saanud järjest olulisemaks osaks biomeditsiinilistes uuringutes. Oleme märkimisväärselt panustanud vastavate struktuuride väljaarendamiseks Tartus; uusehitisena on valminud bioinformaatika õppetooli ruumid ja infrastruktuuriselt oleme muuhulgas toetanud kahe arvutiklastri rajamist ning oluliselt tõstnud instituuti teenindavate tsentraalsete serverite võimsust. Bioinformaatika alased tööd on suuresti integreeritud teiste rühmade tööga ja samuti seotud koostööga Euroopa erinevate instituutidega.

Olulisemateks praeguseks välja kujunenud bioinformaatilisteks uurimisteedeks on DNA mikrokiipide ja geneetiliseks analüüsiks vajalike oligonukleotiidsete praimerite disain, geeniregulatsiooni modelleerimine ja inimese genoomi haplotüüpse struktuuri modelleerimine.

DNA mikrokiipide ja oligonukleotiidsete praimerite disain kuulub bioinformaatika rakenduslike probleemide valdkonda, mis on vajalik suuremahuliste genoomiuuringute teostamiseks. Töö ülesandeks on algoritmide loomine ja vastava programmvarustuse väljatöötamine selleks, et oleks automaatselt võimalik ette ennustada efektiivselt ja selektiivselt töötavaid PCR primereid, analüüsida erinevate DNA kiipide primereid ja hübriidsatsiooniproove genotüüpiseerimiseks ning kromosoomideletsioonide avastamiseks.

Teiseks vahetult meditsiiniga seotud bioinformaatiliseks teemaks on inimese genoomi haplotüüpide analüüs, ehk suuremahuliste aheldusuuringute toetamine arvutustehniliste vahenditega. Sellised uuringud võimaldavad selgitada haiguste komplekseid

geneetilisi tagamaid ja tulevikus loodetavasti enustada ravimite diferentsiaalset mõju erinevatele indiviididele.

Suurems iseseisvaks suunaks on veel *in silico* geeniregulatsiooni uurimine, analüüsid andmeid geenide ekspressiooni, traskriptsiooni regulaatorvalkude omavaheliste vastasmõjude ja valk-DNA interaktsioonide kohta. Loodavad vahendid võimaldavad eksperimentaalseid andmeid kiiresti grupeerida, leida automatiseeritud seaduspärasusi ja mustreid, mis omakorda võimaldab vähendada eksperimentaalse töö hulka ja optimaalselt planeerida katseid.

TÜMRI ning Geeni- ja Keskkonnatehnoloogia Tippkeskuse teaduslikku tegevust iseloomustab uurimistöös kasutatavate mudelorganismide lai spekter. Esindatud on rühmad, kus töötatakse viiruste, bakterite, pärmi ja loomulikult ka imetajate (hiire ja inimese) mudelil. Seega on meie konsortsiumi uurimisobjektide hulgas praeguseks esindatud suur osa olulistest mudelorganismidest ning loodetavasti täieneb see rida lähemate aastate jooksul veel *C. elegansi* või *D. melanogastri*ga, geneetiliste vahenditega jälgitavate multitsellulaarsete eukarüootidega.

TÜMRI VIROLOOGIDE huviobjektiks on mitmed meditsiiniliselt olulised viirused, muuhulgas HIV1, Hepatiidi viirus C ja papilloomiviirused. On hea meel märkida, et lisaks juba traditsioonilistelt tugevale DNA viiruseid uurivale tööruhmale, on meil nüüd olemas intensiivselt RNA viirustega tegelev uurimisrühm, mida juhib professor Andres Merits. Pärast pikemaajalist töötamist Helsingi Ülikoolis on dr Merits tagasi pöördunud Eestisse ning jätkab Semliki Forest viiruse (SFV) molekulaarbioloogia ja biokeemia alast uurimistööd Tartus. Olulisemaks tulemuseks tema poolt juhitava rühma töös on SFV polüproteiini protsessingu ja biogeneesi mehhanismi analüüs, mis võimaldab siduda vastavad protsessid viiruse nukleiinhappe replikatsiooniga. Rida huvitavaid tulemusi on saadud SFV temperatuuritundlike mutantide kaardistamisel ja mittestruktuursete valkude ensümaatiliste aktiivsuste analüüsil. SFV proteaasi struktuurispetsiifika väljaselgitamine võimaldab saadud teavet rakendada biotehnoloogilistel eesmärkidel.

Teine TÜMRI mikrobioloogia- ja viroloogia õppetooli ümber koondunud viirustega tegelev uurimisrühm on endiselt fokuseerunud eelkõige DNA genoomiga papilloomiviiruste uurimisele. Selle rüh-

ma juhiks on professor Mart Ustav. Kasutades mudelviirusena veise papilloomiviirust BPV-1, on välja selgitatud papilloomiviiruste episomaalsete genoomide jaotumise ja segregatsiooni molekulaarne mehhanism. See mehhanism põhineb valgu E2 võimel siduda viiruse genoomne DNA peremeesraku mitootilise kromatiini külge, et niiviisi tagada aktiivne jaotumine mitoosil tekkivatesse tütarakkudesse. Teiseks oluliseks saavutuseks on tuumorsuppressorvalgu p53 potentsiaalse rolli väljaselgitamine viiruse amplifikatsioonilise replikatsiooni kontrollil.

TÜMRIs uuritavate bakterite hulgas puuduvad hetkel sellised, mis oleksid inimesele patogeensed. Samas on rahvusvahelised biomeditsiini alast uurimistööd finantseerivad struktuurid (HHMI, WT) pidanud märkimisväärseks neid uuringuid, mida tehakse meil mikroobidega, ning neid oma finantsvahenditega toetanud. Seetõttu tuleb siinkohal esiteks märkida Tartu molekulaarbioloogia koolkonna klassikalist temaatikat, ribosoomide struktuuri ja funktsiooni uurimist, milleks professor Jaanus Remme poolt juhitud rühm kasutab mudelina soolekepikest *E. coli*. Peamisteks probleemideks, millega viimasel ajal prof Remme töögrupp tegeleb, on ribosoomide biogenees ning geneetiline koodi ja ribosoomi funktsioneerimise seosed. Tihedat koostööd prof Remmega teeb teine Geeni ja Keskkonnatehnoloogia Tippkeskuse rühm, mida juhib dr Tanel Tenson. Ka selle rühma huvid on osaliselt seotud ribosoomi funktsioonide uurimisega, ent seda antibiootikumide toimemehhanismi kontekstis. Lisaks antibiootikumide ja ribosoomide interaktsiooni uurimisele on T. Tensoni grupi poolt initsieeritud projektid, mis selgitavad erinevusi bakteriotsiidse ja bakteriostaatilise toimega antibiootikumide toimemehhanismis ning käsitlevad antibiootikumide ja teiste mikroobset päritolu sekundaarsete metaboliitide ökoloogilist rolli.

Teiseks oluliseks suunaks, mille uurimisel mudelobjektina baktereid kasutatakse, on mikroorganismide genoomi stabiilsuse, mutageneesi ja keskkonna tingimustega adapteerumisega seotud probleemide kompleks. Vastavat temaatikat arendab mudelorganismina *P. putidat* kasutatav rühm dr Maia Kivisaare juhtimisel. Selle rühma huviks on nende protsesside molekulaarsete mehhanismide väljaselgitamine, mis võimaldavad muutunud keskkonnatingimuste mõjul stressiolukorras rakkudes tõsta mutatsioonisagedust. Selliste protsesside eeldatavaks funktsiooniks on mikroorganismide kohastumisvõime tõstmine. Viimaste aastate jooksul saadud andmed näitavad, et

oma osa siin võib mängida nii transpositsioon kui ka replikatsiooni täpsuse alanemine ja reparatsiooniradade aktiivsuse vähenemine. Statsionaarses kasvufaasis aktiveeritakse bakterirakkudes transpositsioon, mis võib olla geneetiliselt programmeeritud strateegia selleks, et kiirendada mikroobipopulatsiooni geneetilist adapteerumist ebasoodsates kasvutingimustes. Samas on genoomis vigade ehk asenduste tekkesageduse suurendamisel oma osa bakteri vigutegevatel polümeraasidel, mis aktiveeritakse pikaajalise nälgimise korral.

Pagaripärm *S. cerevisiae* kui geneetiliselt jälgitav üherakuline eukariootne organism on uurimisobjektiks TÜMRIs professor Juhan Sedmani uurimisgrupis, kus peatähelepanu on pööratud mitokondriaalse DNA metabolismi uurimisele. Oleme välja arendanud vahendid mitokondriaalse DNA topoloogia analüüsiks, et uurida erinevate valkude funktsiooni organelli DNA säilitamisel. Spetsiifiline huviobjekt on olnud DNAd lahtiharutavate helikaaside roll antud protsessis. Oleme identifitseerinud uue helikaasi Hmi1 valgu, millel on oluline funktsioon DNA metabolismis ja mille rakusisene transport toimub unikaalse mehhanismi alusel.

Kõige arvukama rühma moodustavad TÜMRI ning Geeni- ja Keskkonnatehnoloogia Tippkeskuses UURIJAD, KES KASUTAVAD UURIMISOBJEKTINA ERINEVAID IMETAJAD, kas tervikliku organismi või *in vitro* kultiveeritavate rakkude kujul.

Transgeensete hiirte tehnoloogia introducteerija TÜMRI kompleksis oli professor Alar Karis, kes vastava ettevalmistuse sai Rotterdami Ülikoolis. Professor Karise poolt juhitud rühmas kasutatakse arengubioloogilistele küsimustele vastuste leidmiseks tehnoloogilise võttena transgeensete hiirte analüüsi. Meetodilise uuendusena laiendatakse uurimistööd selles suunas, et luua uusi transgeenseid hiireliine Cre/loxP vahendatud mutageenesis ja saada koespetsiifilisi knock-out liine. Praeguseks oleme uute hiirte mutantide genereerimise piisavalt rutiinseks protseduuriks viinud, kasutades selleks embrüonaalsetes tüvirakkudes kandidaatgeenide muteerimist. Põhiline tähelepanu on pööratud uurimisrühmas GATA perekonna transkriptsioonifaktorite rolli väljaselgitamisele närvisüsteemi ja urogenitaalse süsteemi arengus.

Professor Toivo Maimetsa rühmas tegeldakse eelkõige kasvajate supressorvalgu p53 uurimisega. Mainitud valk on tsentraalne võtmeregulaator imetajates rakutsükli regulatsioonis, mis enam kui pool-

tes kasvajates eksisteerib muteerunud kujul. Paljudes kasvajates, kus p53 on normaalsel kujul, toimivad aga mehhanismid, mis tema funktsiooni pärsivad. p53 valk on transkriptsiooni aktivaator ja selle regulatoorse funktsiooni analüüs on antud rühma oluliseks eesmärgiks. Antud perioodil on sügavuti uuritud p53 oligomerisatsiooni omadusi ja aktiivsiooni vastuseks DNA kahjustusele erinevate keemiliste või füüsikaliste tegurite toimetel. Uuringud ühe raku tasemel on näidanud, et p53 võib käituda regulatsiooniprotsessides kui binaarne märklaudgeenide sisse-väljalüüti.

Programmeeritud raku surma ehk apoptoosi uuringutega tegeleb Tõnis Õrdi rühm, kelle huviks on neuraalsete rakuliinide apoptoosis osalevad proteaasid kaspaasid.

Mitme rühma töö TÜMRIs on seotud INIMESE GEENEETIKA UURINGUTEGA, vastavate probleemidega tegelevad professorite Richard VILLEMSI, Andres METSPALU ja Maris LAANE poolt juhitud rühmad.

Evolutsioonilise bioloogia töörühm, mida juhivad prof R. VILLEMS, analüüsib kaasaegse inimese populatsiooni tekke küsimusi, demograafilisi protsesse, mis on toimunud seoses inimese väljarännuga Aafrikast. Uurimismeetodina rakendatakse nii mitokondriaalse DNA kui ka Y kromosoomi järjestuse analüüsi ja materjali hankimine ning tulemuste analüüs toimub tihedas koostöös kõige erinevamate maade teadlastega. Geneetilise analüüsi rakenduslikumate aspektidega on seotud nii professor METSPALU kui ka professor LAANE rühmad, kes tegelevad otseselt meditsiinilist tähtsust omavate suuremahuliste assotsiatsiooniuringute (tüsedus, depressioon, pikaeesi- sus), farmakogeneetilise analüüsi läbiviimiseks vajalike SNP markerite leidmisega, haploblokkide struktuuri analüüsiga inimese genoomis, samuti geenianalüüsi tehnoloogia arendamisega. Tehnoloogilisest arendustööst tuleb märkida APEX tehnoloogiat, mis sobib suuremahuliseks genotüüpiseerimiseks, võimaldades analüüsida kuni 30000 SNP markerit korraga ühel indiviidil. APEX tehnoloogia sobib ka teisteks rakendusteks, nagu näiteks geenide koopiaarvu analüüs.

Teatud osa TÜMRI tegevusest biomeditsiini valdkonnas on viimaste aastate jooksul seotud ka RAKENDUSUURINGUTEGA ning nende tulemuste baasil spin-off firmade käivitamisega. TÜMRI töötajad on selliste biotehnoloogiliste firmade, nagu Asper, Quattromed ja Visgenyx rajajate hulgas. Pro-

essor Ustavi ideed papilloomiviirustel baseeruvatest vektoritest on leidnud rakendused Soome päritoluga firmas FIT Biotech. Eesti Geenivaramu olulisimaks tõukejõuks on olnud prof. Andres Metspalu.

KOKKUVÖTTES oleme biomeditsiini alal tegutsedes saavutanud olulist edu ja jõudnud tasemele, mille parimaks tunnustuseks on lisaks allpool toodud näidetele meie viimaste aastate biomeditsiini alatest publikatsioonidest ka rahvusvahelistel konkurssidel saadud individuaalsed uurimistoetused. Howard Hughes'i Meditsiiniinstituudi uurimisstipendiumid on aastateks 2000–2005 saanud dotsent Maia Kivisaar, professor Jaanus Remme ja professor Mart Ustav; neist viimasele omistati see prestiižne toetus teistkordselt. Wellcome Trust on omistanud biomeditsiini alase rahvusvahelise vanemuuri toetuse professor Maris Laanele ja professor Andres Meritsale. Analoogilise toetuse sai ka dr Tanel Tenson, kes praeguseks on tööle asunud TÜ tehnoloogiainstituuti.

Lõpetuseks on toodud osa TUMRI ja GGTK immunoloogilise tööd nimekirjast vaadeldud aastatel, mis on valitud lootuses, et see piisavalt hästi iseloomustab käsitletud valdkonna tulemusi meie konsortsiumis. Kirjutaja suur tänu kolleegidele, kelle abil see artikkel valmis, vabandan siinjuures sest kõik tööd antud nimekirja ei mahtunud. Autor tänab samuti Silja Kusket abi eest käsikirja redigeerimisel.

Viited

Abroi A., Ilves I., Kivi S., Ustav M. 2004. Analysis of chromatin attachment and partitioning functions of Bovine Papillomavirus type 1 E2 protein. *J. Virol.*, 78 (4), 2100-2113.

Achilli A., ..., Roostalu U., Loogväli E.-L., Kivisild T., Bandelt H.-J., Richards M., Villems R., ..., Semino O., Torroni A. 2004. The molecular dissection of mtDNA haplogroup H confirms that the Franco-Cantrabrian glacial refuge was a major source for the European gene pool. *Am. J. Hum. Genet.*, 75, 910-918.

Allikas A, Ord D, Kurg R, Kivi S, Ustav M. Roles of the hinge region and the DNA binding domain of the bovine papillomavirus type 1 E2 protein in initiation of DNA replication. 2001. *Virus Res.*, 75(2), Jun., 95-106.

Andersson C. X., Fernandez-Rodriguez J., Laos S., Sikut R., Sikut A., Baeckstrom D., Hansson G.

2004. CD43 has a functional NLS, interacts with beta-catenin, and affects gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 316 (1), 12-17.

Bandelt H.-J., Yao Y.-G., Kivisild T. 2004. Mitochondrial genes and schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 72, 267-269.

Behar D. M., Hammer M. F., Garrigan D., Villems R., Bonne-Tamir B., Richards M., Gurwitz D., Rosengarten D., Kaplan M., Della Pergola S., Quintana-Murci L., Skorecki K. 2004. MtDNA evidence for genetic bottleneck in the early history of the Ashkenazi Jewish population. *Eur. J. Hum. Genet.*, 12, 355-364.

Dawson E., Abecasis G. R., Bumpstead S., Chen Y., Hunt S., Beare D. M., Pabial J., Dibling T., Tinsley E., Kirby S., Carter D., Papaspyridonos M., Livingstone S., Ganske R., Lohmussaar E., Zernant J., Tonisson N., Remm M., Magi R., Puurand T., Vilo J., Kurg A., Rice K., Deloukas P., Mott R., Metspalu A., Bentley D. R., Cardon L. R., Dunham I. 2002. A first-generation linkage disequilibrium map of human chromosome 22. *Nature*, 418(6897), 544-548.

Gemignani F., Perra C., Landi S., Canzian F., Kurg A., Tonisson N., Galanello R., Cao A., Metspalu A., Romeo G. 2002. Reliable detection of beta-thalassemia and G6PD mutations by a DNA microarray. *Clin. Chem.*, 48, 2051-2054.

Hõrak R., Ilves H., Pruunsild P., Kuljus M., Kivisaar M. 2004. The ColR-ColS two-component signal transduction system is involved in regulation of Tn4652 transposition in *Pseudomonas putida* under starvation conditions. *Mol. Microbiol.*, 54, 795-807.

Ilves H., Hõrak R., Kivisaar M. 2001. Involvement of sigma(S) in starvation-induced transposition of *Pseudomonas putida* transposon Tn4652. *J. Bacteriol.*, 183, 5445-5448.

Ilves, H., Hõrak, R., Teras, R., Kivisaar, M. 2004. IHF is limiting host factor in transposition of *Pseudomonas putida* transposon Tn4652 in stationary phase. *Mol. Microbiol.*, 51, 1773-1785.

Jaks V., Jõers A., Kristjuhan A., Maimets T. 2001. p53 protein accumulation in addition to its transcriptional activation is required for p53-dependent cell cycle arrest after treatment of cells with camptothecin. *Oncogene*, 20, 1212-1219.

Jõers A., Jaks V., Kase J., Maimets T. 2004. p53-dependent transcription can exhibit both on/off and

- graded response after genotoxic stress. *Oncogene*, 23(37), 6175-6185.
- Kadaja L., Laos S., Maimets T. 2004. Overexpression of leukocyte marker CD43 causes activation of the tumor suppressor proteins p53 and ARF. *Oncogene*, 23(14), 2523-2530.
- Kahre T., Teder M., Panov M., Metspalu A. 2004. Severe CF manifestation with anaemia and failure to thrive in a 394delTT homozygous patient. *J. Cystic Fibrosis*, 3, 58-60.
- Kallas A., Talpsep T. 2001. von Willebrand factor in factor VIII concentrates protects against neutralization by factor VIII antibodies of haemophilia A patients. *Haemophilia*, 7(4), Jul., 375-380.
- Kallas A., Talpsepp T., Everaus H. 2001. Changes in epitope specificity and distribution of IgG subtypes of FVIII antibodies during immune tolerance therapy (ITT) in hemophilia A patients with FVIII antibodies - a case report. *Springer*, 23-40.
- Karis A., Pata I., van Doorninck H., Grosveld F., de Caprona D., Fritsch B. 2001. GATA3 is expressed in developing and adult olivo-cochlear neurons. *J. Comp. Neurol.*, 429(4), 615-630.
- Kilk K., Elmquist A., Saar K., Pooga M., Land T., Bartfai T., Soomets U., Langel Ü. 2004. Targeting of antisense PNA oligomers to human galanin receptor type 1 mRNA. *Neuropeptides*, 38(5), 316-324.
- Kivimäe S., Allikas A., Kurg R., Ustav M. 2001. Replication of a chimeric origin containing elements from Epstein-Barr virus ori P and bovine papillomavirus minimal origin. *Vir. Res.*, 75, 1-11.
- Kivisaar, M. 2004. Transposition and other mutational processes in *Pseudomonas*. Ramos J. L. (ed.) *The Pseudomonads*. Vol I: Genomics, life style and molecular architecture. Kluwer Academic/Plenum Publ., New York, U.S.A., 261-316.
- Kivisild T., Reidla M., Metspalu E., Rosa A., Brehm A., Pennarun E., Parik J., Geberhiwot T., Usanga E., Villems R. 2004. Ethiopian mitochondrial DNA heritage: tracking gene flows across and around the Strait of Tears. *Am. J. Hum. Genet.*, 75, 752-770.
- Krinka D., Raid R., Pata I., Kärner J., Maimets T. 2001. In Situ hybridization of chick embryos with p53-specific probe and their immunostaining with anti-p53 antibodies. *Anat. Embryol.*, 204, 207-215.
- Liiv A., Remme J. 2004. Importance of transient structures during post-transcriptional refolding of the pre-23 S rRNA and ribosomal large subunit assembly. *J. Mol. Biol.*, 342, 725-741.
- Lilleväli K., Kulla A., Örd T. 2001. Comparative expression analysis of the genes encoding polypyrimidine tract binding protein (PTB) and its neural homologue (brPTB) in prenatal and postnatal mouse brain. *Mech. Develop.*, 101, 217-220.
- Loogväli E.-L., Roostalu U., Malyarchuk B. A., Derenko M. V., Kivisild T., Metspalu E., Tambets K., Reidla M., Tolk H.-V., Parik J., Pennarun E., Laos S., Lunkina A., Golunenko M., Barac L., Pericic M., Balanovsky O. P., Gusar V., Khusnutdinova E. K., Stepanov V., Puzyrev V., Rudan P., Balanovska E. V., Grechanina E., Richard C., Moisan J.-P., Chaventre A., Anagnou N. P., Pappas K. I., Michalodimitrakis E. N., Claustres M., Gölge M., Mikerezi I., Usanga E., Villems R. 2004. Disuniting uniformity: a pied cladistic canvas of mtDNA haplogroup H in Eurasia. *Mol. Biol. Evol.*, 21, 2012-2021.
- Maiväli Ü., Remme J. 2004. Definition of bases in 23S rRNA essential for ribosomal subunit association. *RNA*, 10, 600-604.
- Metspalu A. 2004. "The Estonian Genome Project". *Drug Development Research*, 62, 97-102.
- Neumann G., Teras R., Monson L., Kivisaar M., Schauer F, Heipieper H. J. 2004. Simultaneous degradation of atrazine and phenol by *Pseudomonas* sp. strain ADP: effects of toxicity and adaptation. *Appl. Environ. Microbiol.*, 70, 1907-1912.
- Palin K., Ukkonen E., Brazma A., Vilo J. 2002. Correlating gene promoters and expression in gene disruption experiments. 2002. *Bioinformatics*, Oct;18 Suppl 2, S172-180.
- Remm M., Metspalu A. 2003. High-density genotyping and linkage disequilibrium in the human genome using chromosome 22 as a model. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 6, 24-30.
- Rootsi S., Magri C., Kivisild T., Benuzzi G., Help H., Bermisheva M., Kutuev I., Barac L., Percic M., Balanovsky O., Pshenichnov A., Dion D., Grobei M., Zhivotovsky L.A., Battaglia V., Achilli A., Al-Zahery N., Parik J., King R., Cinnioglu C., Khusnutdinova E., Rudan P., Balanovska E., Scheffrahn W., Simonescu M., Brehm A., Goncalves R., Rosa A., Moisan J.-P., Ferak V., Füredi S., Oefner P. J., Shen P., Beckman L., Mikerezi I., Terzic R., Primorac D., Chambon-Thomsen A., Krumina A., Torroni A., Underhill P., Santachiara-Benerecetti A. S., Villems R., Semino O. 2004. Phylogeography of Y-

chromosome haplogroup I reveals distinct domains of prehistoric gene flow in Europe. *Am. J. Hum. Genet.*, 75, 128-137.

Sedman T., Kuusk S., Kivi S., Sedman J. 2002. A DNA helicase required for maintenance of the functional mitochondrial genome in yeast *S. cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.*, 20, 1816-1824

Tambets K., Rootsi S., Kivisild T., Help H., Serk P., Loogväli E.-L., Tolk H.-V., Reidla M., Metspalu E., Pliss L., Balanovsky O., Pshenichnov A., Balanovska E., Gubina M., Zhadanov S., Ossipova L., Damba L., Voevoda M., Kutuyev I., Bermisheva M., Khusnutdi-nova E., Gusar V., Grechanina E., Parik J., Pennarun E., Chaventre A., Moisan J.-P., Barač L., Perčić M., Rudan P., Terzić R., Mikerezi I., Krumina A., Baumanis V., Koziel S., Rickards O., DeStefano G. F., Anagnou N., Pappa K. I., Michalodimitrakis E., Ferak V., Füredi S., Komel R., Beckman L., Villems R. 2004. The western and eastern roots of the Saami – a story of genetic “outliers” told by mtDNA and Y-chromosome. *Am. J. Hum. Genet.*, 74, 661-682.

Tegova R., Tover A., Tarassova K., Tark M., Kivisaar M. 2004. Involvement of error-prone DNA polymerase pol IV on stationary phase mutagenesis in *Pseudomonas putida*. *J. Bacteriol.*, 186, 2735-2744.

Tonisson N., Kurg A., Kaasik K., Lohmussaar E., Metspalu A. 2000. Unravelling genetic data by arrayed primer extension. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 38(2), 165-170.

Tonisson N., Zernant J., Kurg A., Pavel H., Slavin G., Roomere H., Meiel A., Hainaut P., Metspalu A. 2002. Evaluating the arrayed primer extension resequencing assay of TP53 tumor suppressor gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 99(8), 5503-5508.

Vasiljeva L., Merits A., Golubtsov A., Sizemskaja V., Kaariainen L., Ahola T. 2003. Regulation of the sequential processing of Semliki Forest virus replicase polyprotein. *J. Biol. Chem.*, 278, 41636-41645.

Örd D., Örd T. 2003. Mouse NIPK interacts with ATF4 and affects its transcriptional activity. *Exp. Cell. Res.*, 286, 308-320.