

^{1*} András Horváth ; ¹Villő Muha ; ¹Angéla Békési ; ¹Júlia Batki ; ¹Gergely Róna ; ²Péter Vilmos ; ²István Kiss ; ²Miklós Erdélyi ; ¹Beáta Vértessy G. ;

¹ MTA Természettudományi Kutatóközpont Enzimológiai Intézet, Genom Metabolizmus és DNS javítás, Hungary; ² MTA Szegedi Biológiai Központ Genetikai Intézet, Fejlődésgenetika, Hungary;

A replikáció és a sejtciklus zavartalan lefolyásához kiegyensúlyozott és elégséges nukleotid készlet szükséges. A nukleotid bioszintézis enzimeinek gátlása a DNS prekursorok aránytalanságát, hibás DNS szintézist és genom instabilitást okoz. Ezzel párhuzamosan aktiválódik a sejtekben az ún. „DNS károsodás sejtválasz” (DDR), ami a hibás szintézis által létrehozott léziók helyén aktiválódik az ATR/ATM kinázoknak köszönhetően. Ez a sejtválasz vagy a hiba kijavítását segíti a sejtciklus leállításával, vagy sejthalált inicializál. A dUTPáz feladata az uracilmentes genom fenntartása azáltal, hogy a DNS prekursor készletből elhidrolizálja a dUTP-t. Hiánya genomi uracil felhalmozódást, DNS fragmentálódást és sejthalált vált ki. Kérdés hogy az uracil szubsztituált genom kiváltja-e a DDR-t, és ha igen, milyen módon. A kérdés szempontjából kiemelt jelentőségű az uracil kivágását végző enzimek státusza. Az uracil-DNS processzálásáért elsődlegesen az uracil-DNS glikozilázok felelősek, melyeknek a legjelentősebb képviselője az UNG. Hiánya számos organizmusban komplementálni képes a dUTPáz hiányában kiváltott sejthalált. Ecetmuslicában szintén nincs jelen ez az enzim, így ebben az organizmusban különösen érdekes lehet számunkra az uracil szubsztituált DNS sorsa. Vizsgálataink azt mutatták ki, hogy a dUTPáz expresszió a muslica nem differenciált, osztódásban lévő szöveteire korlátozódik, mint pl. a lárvális stádium imaginális prekursor szövetei. Ennek megfelelően csak a differenciált szövetekben mértünk magas genomi uraciltartalmat. A dUTPáz csendesítésével az imaginális prekursor szövetek genomi uraciltartalmát is sikerült jelentősen megnövelni, ami érdekes módon tolerálható az állat számára a lárvális stádiumok alatt. A lárvá stádium végén azonban ezekben a szövetekben megnövekedett számban detektáltunk sejthalált valamint H2AX hiszton foszforilációt. Utóbbi a DDR során az ATR/ATM kinázok által foszforilálódik. A csendesített állatok báb letalitást mutattak, amit a Thd1 (TDG homológ uracil-DNS glikoziláz) kiütése részben komplementálni képes. Az eredmények tehát azt sugallják, hogy az uracil szubsztituált DNS által kiváltott DDR és genom integritás csökkenés az uracil-kivágó javítás által létrehozott DNS száltörés köztermékeknek köszönhető.