

# TIMINSZKY GYULA



HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont  
Genetikai Intézet  
DNS Károsodás és Sejtmagi Dinamika Kutatócsoport

Cím: 6726 Szeged, Temesvári krt. 62.

## KUTATÁSI TERÜLET BEMUTATÁSA

A genom stabilitása minden élőlény számára létfontosságú. Amennyiben a DNS károsodásainak javítása nem történik meg időben, a keletkező mutációk daganatok képződéséhez vezethetnek. A DNS javító mechanizmusainak elégtelen működése szerepet játszik még immundeficiens kórképek, neurodegeneratív betegségek kialakulásában és a korai öregedésben is. Az ADP-riboziláció az egyik legkorábban megjelenő poszttranszlációs módosítás a DNS sérülést követően. Egyik funkciója, hogy a kromatinszerkezetet lazítja a DNS sérülés helyén, ezáltal segítve a javító mechanizmusoknak a könnyebb hozzáférést a károsodott DNS szakaszhoz. A kromatin szabályozása mellett hat a DNS-t javító fehérjékre, sőt a génexpresszióra és az RNS-ekre is. Nem megfelelő szabályozása a DNA javítás elégtelen működéséhez vezet szerepet játszva daganatok kialakulásában. Az gyógyításban az ADP-riboziláció gyógyszeres gátlását bizonyos génmutációt hordozó daganatok kezelésére is használják. Kutatásaink célja megismerni az ADP-riboziláció által szabályozott fehérjéket és megérteni a DNS javítása során betöltött szerepüket, különös tekintettel a kromatinszerkezet kialakítására illetve az RNS-ek szabályozására. Olyan új daganatkeltő génmutációkat tanulmányozunk, melyeket az ADP-riboziláció gyógyszeres gátlásával kezelni lehetne. Továbbá egy olyan új, DNS károsodás-indukálta sejtmagi export folyamat molekuláris mechanizmusát vizsgáljuk, ami az ADP-ribozilációt szabályozza.

## ELSAJÁTÍTHATÓ TECHNIKÁK

Molekuláris biológiai módszerek DNS, RNS és fehérjék előállítására, izolálására, mérésére, PCR, qPCR, klónozás, szekvenálás, *in vitro* mutagenézis, Western blot, immunhisztokémia, sejtenyésztés, sejt alapú riporterrendszerek DNS javítás, ADP-riboziláció, kromatinszerkezet és fehérje-fehérje kölcsönhatás mérésére, konfokális mikroszkópia, fluorescensen jelölt fehérjék mikroszkópos vizsgálata élő sejtekben, gén kiütés ill. csendesítés humán sejtekben, teljes genom szűrés CRISPR alapú gén kiütéssel.

## VÁLOGATOTT KÖZLEMÉNYEK

Smith, R., Sellou, H., Chapuis, C., Huet, S., **Timinszky, G.** (2018) CHD3 and CHD4 recruitment and chromatin remodeling activity at DNA breaks is promoted by early poly(ADP-ribose)-dependent chromatin relaxation. **Nucleic Acids Research** **46**: 6087.

Singh, H.R., Nardoza, A.P., Möller, I.R., Knobloch, G., Kistemaker, H.A.V., Hassler, M., Harrer, N., Blessing, C., Eustermann, S., Kotthoff, C., Huet, S., Mueller-Planitz, F., Filippov, D.V., **Timinszky, G.**, Rand, K.D., Ladurner, A.G. (2017) A Poly-ADP-Ribose Trigger Releases the Auto-Inhibition of a Chromatin Remodeling Oncogene. **Molecular Cell** **68**: 860.

Golia, B., Moeller, G.K., Jankevicius, G., Schmidt, A., Hegele, A., Preißer, J., Tran, M.L., Imhof, A., **Timinszky, G.** (2017) ATM induces MacroD2 nuclear export upon DNA damage. **Nucleic Acids Research**. **45**: 244.

Czarna, A., Berndt, A., Singh, H.R., Grudziecki, A., Ladurner, A.G., **Timinszky, G.**, Kramer, A., Wolf, E. (2013) Crystal structures of Drosophila Cryptochrome and mouse. Cryptochrome1: insights into circadian function. **Cell** **153**: 1394.

Jankevicius, G., Hassler, M., Golia, B., Rybin, V., Zacharias, M., **Timinszky, G.**, Ladurner, A.G. (2013) A family of macrodomain proteins reverses cellular mono-ADP-ribosylation. **Nature Structural & Molecular Biology** **20**: 508.