

BURKOVICS PÉTER



Szegedi Biológiai Kutatóközpont
Genetikai Intézet

Cím: 6726 Szeged, Temesvári krt. 62.

KUTATÁSI TERÜLET BEMUTATÁSA

Az örökítőanyag megkettőzése minden élőlény számára létfontosságú. Laborunkban, amely a Szegedi Biológiai Kutatóközpont Genetikai Intézetében található, a replikáció folyamatát vizsgáljuk, elsősorban eukarióta organizmusokon. A replikációt végző fehérjekomplex nagy sebességgel és nagy pontossággal végzi a DNS másolását, ugyanakkor számos körülmény nehezíti ezt a folyamatot. Ezek lehetnek a templát DNS szálon található különböző sérülések, vagy a templát DNS szál konformációjából adódó strukturális akadályok. Munkánk középpontjában a stabil másodlagos strukturák másolásának vizsgálata áll, különös tekintettel a G4 szerkezeteké, amelyek a DNS szekvenciájának tulajdonságából adódóan alakulnak ki. Számos ilyen másodlagos strukturát ismerünk, laborunk a leggyakrabban előforduló és legjobban jellemzett szerkezet, a G-quadruplex (G4) replikációjával foglalkozik. Számítástechnikai elemzések kimutatták, hogy genomunkban több mint 700 000 ilyen G4 motívum található. Így nagy kihívás a G4 szerkezetet formáló DNS szakaszok másolása.

A G4 egy tetramer szerkezet, amelyet egyes szálú nukleinsavon (RNS, DNS) Hoogsteen bázispárosodással létrejött guanin kvartettek alkotnak. A legismertebb és legjobban jellemzett G4 szerkezetek a kromoszómavégeken található telomer, amelyek védik a kromoszómavégeket. Munkánk elsősorban nem a telomerikus G4 szerkezetek vizsgálatára koncentrál, hanem a kromoszómák belső régióiban található ún. intrakromoszómális G4 szerkezetek replikációjára. Mivel a G4 szerkezet nagyon stabil fiziológiás körülmények között, így akadályozza a replikációt végző fehérje komplexet, ami genom instabilitáshoz vezethet. Ennek fényében arra számítanánk, hogy az evolúció előrehaladtával csökken a G4 szerkezetek száma, ugyanakkor ennek az ellenkezője figyelhető meg. Míg egy *E. coli* baktérium genomjának 0,42%-a, és egy fonalféreg a *C.elegans* genomjának pedig 0,89%-a képes G4 szerkezetet formálni, az emberi genomnak már 4,1%-a. Ez egyértelműen jelzi, hogy a G4 szerkezeteknek fontos szerepe lehet számos sejtmagi folyamatban, ami az utóbbi időben be is igazolódott. A G4 szerkezeteknek fontos génexpressziós szabályozó szerepe van, emellett részt vesznek a replikáció folyamatának elindításában, a rekombinációs folyamatokban és hatással vannak az epigenetikai mintázatra is. Így annak érdekében, hogy a sejt

elkerülje a lehetséges nukleáris funkciók károsodását, a G4 szerkezetek gyors és pontos replikációja nélkülözhetetlen a sejt számára. A hatékony replikációhoz speciális DNS helikázokra van szükség, valamint olyan szabályozó fehérjékre, amelyek összehangolják a DNS helikázok és a replikációs komplex működését. Laboratóriumunkban ezeknek a szabályozó fehérjéknek a működését tanulmányozzuk.

ELSAJÁTÍTHATÓ TECHNIKÁK

Klasszikus élesztő és *Caenorhabditis elegans* genetikai módszerek (deléciós mutáns készítés, túltermelő vonalak készítése, mutáns törzsek jellemzése, túlélési görbék, növekedési görbék, genom stabilitási vizsgálatok), rekombináns DNS technikák módszerek (DNS izolálás, RNS izolálás, PCR, klónozás, Southern blot), fehérjetisztítás, fehérjék biokémiai jellemzése, enzimreakciók, fehérjék funkcionális motívumainak jellemzése, Western blot, humán sejt kultúrák vizsgálata és mikroszkópia.

VÁLOGATOTT KÖZLEMÉNYEK

Zacheja T, Toth A, Harami GM, Yang Q, Schwindt E, Kovács M, Paeschke K, **Burkovics P** (2020) Mgs1 protein supports genome stability via recognition of G-quadruplex DNA structures. *FASEB J. Sep*;34 (9).

Paeschke K, **Burkovics P** (2020) Mgs1 function at G-quadruplex structures during DNA replication. *Curr Genet. Online ahead of print*

Toth A, Hegedus L, Juhasz S, Haracska L, **Burkovics P** (2017) The DNA-binding box of human SPARTAN contributes to the targeting of Polη to DNA damage sites. *DNA Repair (Amst)*. 49: 33-42.

Burkovics P, Dome L, Juhasz S, Altmannova V, Sebesta M, Pacesa M, Fugger K, Sorensen CS, Lee MY, Haracska L, Krejci L. (2016) The PCNA-associated protein PARI negatively regulates homologous recombination via the inhibition of DNA repair synthesis. *Nucleic Acids Res*. 3176-89.

Smith R, Lebeaupin T, Juhász S, Chapuis C, D'Augustin O, Dutertre S, **Burkovics P**, Biertümpfel C, Timinszky G, Huet S. (2019) Poly(ADP-ribose)-dependent chromatin unfolding facilitates the association of DNA-binding proteins with DNA at sites of damage *Nucleic Acids Res*. 47 (21).