

TIMINSZKY GYULA

tudományos főmunkatárs



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

ELŐADÁS CÍME

Halhatatlanok, zombik és a rák elleni küzdelem

A TALENTUM-DÍJ 2026 JELÖLÉSÉNEK ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ EREDMÉNYEK

A daganatsejtek PARP-gátlókra adott válaszát meghatározó új molekuláris mechanizmusok azonosítása

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 géneexpresszióra 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 riportterendszerek 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. Cryptochrome: 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.