

Temos pavadinimas

Individualių DNR metiltransferazių aktyvumo dinamikos tyrimai žinduolių ląstelių ciklo metu

Title of the topic

Analysis of individual DNA methyltransferase activity dynamics during the mammalian cell cycle

Aprašymas:

5-metilcitozinas (m5C) yra pagrindinė žinduolių genomo epigenetinė žymė, atliekanti svarbų vaidmenį reguliuojant genų raišką bei palaikant genomo stabilumą. DNR metilinimą žinduolių ląstelėse katalizuoja DNR metiltransferazių šeima (DNMT1, DNMT3A ir DNMT3B), pasižyminti geba pernešti metilo grupę nuo S-adenozil-L-metionino (AdoMet) ant CpG sekoje esančio citozino. Koordinuotas visų trijų DNMT šeimos baltymų veikimas yra būtinas embriono vystymuisi, o mutacijos ar raiškos pokyčiai skatina įvairių patologijų (pvz. vėžio) atsiradimą bei progresavimą. DNR metilinimo palaikymas po replikacijos yra kritinis epigenetinės atminties perdavimo mechanizmas, kurį ląstelėse užtikrina DNMT1. Nors DNMT1 suaktyvėjimas tradiciškai siejamas ląstelės S faze, šio fermento aktyvumo pokyčiai bei kitų DNR metiltransferazių įtaka kitose ląstelės ciklo fazėse lieka menkai apibrėžti. Neseniai sukurta Dnmt-TOP-seq metodika įgalino pritaikyti sintetinius S-adenozil-L-metionino analogus tiesioginiam DNR metiltransferazėms specifinių taikinių žymėjimui ir nuskaitymui gyvoje ląstelėse. Todėl šio tyrimo metu bus siekiama adaptuoti ir pritaikyti DNR metiltransferazėms specifinius genomo žymėjimo metodus skirtingose ląstelės ciklo fazėse, siekiant identifikuoti fazei specifinius DNR taikinius ir DNR metilinimo reguliacijos ypatumus. Tikėtina, kad šie tyrimai leis atskleisti naujus DNR metiltransferazių reguliacijos aspektus ląstelių ciklo fazės kontekste įvairių biologinių procesų metu.

Abstract:

5-Methylcytosine (m5C) is a key epigenetic mark in the mammalian genome that regulates gene expression and maintains genome stability. DNA methylation in cells is catalyzed by three distinct DNA methyltransferases, which transfer methyl group from S-adenosyl-L-methionine (AdoMet) to cytosine in the CpG sites. The coordinated activity of all three DNMT family proteins is crucial for embryonic development, and mutations or changes in expression promote the emergence and progression of numerous pathologies (e.g., cancer). The preservation of DNA methylation post-replication is an essential process for the transfer of epigenetic memory in cells, facilitated by DNMT1. While DNMT1 activation is conventionally linked to the S phase of the cell cycle, alterations in the activity of this enzyme and the impact of other DNA methyltransferases during other phases remain inadequately characterized. The newly established Dnmt-TOP-seq technique facilitates the application of synthetic S-adenosyl-L-methionine

analogues for the direct labeling and examination of DNA methyltransferase-specific targets in live cells. This study aims to adapt and implement DNA methyltransferase-specific genome labeling techniques during various phases of the cell cycle to find phase-specific DNA targets and features of DNA methylation regulation. The investigation will likely uncover novel facets of DNA methyltransferase control in relation to cell cycle phases across numerous biological processes.

Mokslinis vadovas / supervisor: dr. Vaidotas Stankevičius