Dr Saša Šviković, MRC Laboratory of Molecular Biology, University of Cambridge, UK

**Struktuirane DNK, transkripcija i problemi tokom replikacije**

Klasični model strukture DNK idealizuje DNK kao elegantnu, homogenu dvostruku zavojnicu. Međutim, decenije biofizičkih, biohemijskih i genetičkih studija su pokazale da molekul DNK u ćeliji može zauzeti čitav niz alternativnih konformacija, počevši od intramolekulskih ukosnica, trolančanih tripleksa, do inter- i intramolekulskih četvorolančanih G-kvadripleksa. Ovakve strukture DNK su često nekompatibilne sa esencijalnim procesima neophodnih za funkcionisanje ćelije: biohemijski eksperimenti jasno pokazuju da većina neobičnih DNK struktura dovodi do inhibicije ekspresije gena ili blokira replikaciju. Više od stotinu naslednih bolesti kod čoveka je povezano sa ovakvim neobičnim strukturama DNK: sekvence koje formiraju trolančane i četvorolančane strukture mogu inhibirati transkripciju (kao što je slučaj sa Fridrajhovom ataksijom, Fragilnim X sindromom ili amiotrofičnom lateralnom sklerozom) ili dovesti do učestalih genomskih rearanžamana (na primer kod različitih tipova kancera).

Navedene bolesti su, zapravo, rezultat neuspešnog i neadekvatnog manipulisanja alternativnim strukturama u specifičnim genima tokom metabolizma DNK. Budući da ljudski genom sadrži preko dva miliona lokusa koji imaju mogućnost da formiraju čitav dijapazon DNK struktura, nameće se pitanje zašto ovakvi problemi nisu učestaliji? Mi i drugi istraživački timovi smo tokom prethodnih godina pokazali da eukariotske ćelije poseduju veliki broj mehanizama koji sprečavaju ili prevazilaze probleme izazvane alternativnim strukturama molekula DNK. Tokom predavanja ću govoriti o tome kako smo koristeći metode genetičkog inženjerstva uspostavili sistem u ćelijama kičmenjaka koji nam omogućava da identifikujemo probleme tokom replikacije struktuiranih delova DNK, i samim tim utvrdimo u kojim se uslovima to dešava, i koji su ključni molekulski faktori koji sprečavaju probleme. Koristeći navedeni sistem, pokazali smo da veoma jednostavne i genetički inertne sekvence (poput mikrosatelita) zapravo predstavljaju izuzetno moćne prepreke prilikom replikacije, i da zahtevaju delovanje specifičnih mehanizama koji sprečavaju da takve sekvence postanu ozbiljan problem širom genoma.