

5.21

RIPARAZIONE DEL DNA E STABILITA' TELOMERICA IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*: INTERAZIONE TRA blm E UbcD1

Roberto Piergentili (1), Giorgia Siriaco (1), Giovanni Cenci (1,2), Carlo Santolamazza (1), Maurizio Gatti (1)

1. Dipartimento di Genetica e Biologia Molecolare, Università di Roma "La Sapienza" – 2. Dipartimento di Biologia, Ecotekne, Università di Lecce

UbcD1 codifica per un enzima E2 che media la coniugazione dell'ubiquitina alle proteine che devono essere degradate dal proteasoma. I mutanti UbcD1 presentano frequenti fusioni telomero-telomero sia in cellule mitotiche che nella meiosi maschile (Cenci et al., *Genes Dev.* 11:863-875, 1997). Per meglio comprendere il ruolo di UbcD1 alle estremità cromosomiche, ci siamo chiesti: a) se i trasposoni telomero-specifici Het-A e TART sono necessari per la formazione delle associazioni telomeriche indotte da UbcD1; b) se UbcD1 ha un ruolo nella formazione nelle rotture cromosomiche indotte da raggi X. I nostri risultati indicano che cromosomi X deleti terminalmente, che non contengono sequenze Het-A e TART, sono coinvolti nelle fusioni telomeriche indotte da UbcD1 con la stessa frequenza dei cromosomi X di tipo selvatico. Inoltre abbiamo osservato che UbcD1 influisce sulla frequenza delle aberrazioni cromosomiche indotte da raggi X. Nei mutanti UbcD1 l'incidenza di aberrazioni è più bassa rispetto ai controlli, mentre la sovraespressione del gene causa un significativo aumento del danno cromosomico. Allo scopo di identificare substrati di UbcD1 coinvolti nella riparazione del DNA abbiamo studiato l'interazione tra UbcD1 e blm (precedentemente noto come mus309), l'omologo di *Drosophila* del gene umano responsabile della sindrome di Bloom. I mutanti omozigoti blm non mostrano fusioni telomeriche e presentano una bassa frequenza di rotture cromosomiche spontanee (6%). Nei doppi mutanti blm UbcD1 si osserva una forte riduzione sia delle rotture cromosomiche (circa tre volte) che delle fusioni telomeriche (circa dieci volte). Un'ipotesi di lavoro su cui stiamo attivamente lavorando è che Blm sia il substrato (o uno dei substrati) di UbcD1. Nei mutanti UbcD1 tale substrato non verrebbe degradato e il suo accumulo alle estremità cromosomiche provocherebbe la formazione di associazioni telomeriche. In seguito ad irradiazione, Blm si redistribuirebbe localizzandosi sui punti di rottura del DNA, promuovendo la riparazione del danno cromosomico. Infine nei doppi mutanti blm UbcD1 l'alterazione quantitativa e/o qualitativa di Blm ne diminuirebbe la concentrazione ai telomeri causando un forte calo nelle frequenze di fusioni telomeriche.