

## 10.7

**L'ANALISI DEL GENE C3P0 DI *DROSOPHILA MELANOGASTER* RIVELA UN RAPPORTO *IN VIVO* TRA SBILANCIAMENTO INTRACELLULARE DEI NUCLEOTIDI E APOPTOSI**

**Roberto Piergentili (1), Romano Petrucci (1), Francesca Ceprani (1), Enrico Cundari (2) e Maurizio Gatti** – 1. Dipartimento di Genetica e Biologia Molecolare, Università di Roma “La Sapienza”, P.le A. Moro 5, 00185 Roma – 2. Centro di Genetica Evoluzionistica del CNR, Università di Roma “La Sapienza”, P.le A. Moro 5, 00185 Roma

Nel corso degli anni è stato dimostrato uno stretto rapporto tra alterazioni nella proporzione intracellulare di nucleotidi e risposta cellulare. Queste alterazioni portano al blocco della replicazione e a mutazioni quando le alterazioni sono transienti e reversibili (per esempio, quando mediate da droghe); inducono invece apoptosi quando sono croniche (causate da mutazioni in geni essenziali nella biosintesi di uno o più nucleotidi, o da droghe ad effetto irreversibile). Tuttavia questi studi sono stati effettuati su colture cellulari in vitro e hanno prevalentemente riguardato lo studio di alterazioni nella biosintesi della timidina trifosfato (TTP) e nel suo rapporto con l'acido folico. Noi abbiamo analizzato gli effetti dello sbilanciamento nucleotidico in vivo in *D. melanogaster*. abbiamo caratterizzato geneticamente, citologicamente e molecolarmente alcune mutazioni nel gene *c3p0* (citidina 3-fosfato zero), che codifica per la citidina sintetasi, un enzima essenziale per la biosintesi della CTP. I mutanti analizzati sono stati ottenuti tramite inserzione di elementi trasponibili P o mutagenesi con EMS. Le metafasi somatiche dei mutanti presentano cromosomi altamente frammentati e decondensati, simili a quelli ottenuti negli studi in vitro sulle cellule di mammifero; l'analisi della linea germinale dei mutanti ha rivelato la presenza di micronuclei di dimensioni variabili sia in cellule premeiotiche che postmeiotiche, in buon accordo con quanto trovato per la linea somatica. Una caratteristica peculiare di questi mutanti è l'indice mitotico estremamente basso rispetto al controllo, che suggerisce un arresto del ciclo cellulare in interfase. In analogia con i dati ottenuti citologicamente, esperimenti di RNA interference e di analisi al FACS su cellule in colture S2 hanno dimostrato che il silenziamento del gene induce apoptosi ed altera la distribuzione del contenuto di DNA cellulare.