

Tézisfüzet

**A dADA2 faktor hatásának vizsgálata a dSAGA és a
dATAC hiszton acetyltransferáz complex specifitásának
szabályozásában**

Ecaterina Edith Vamoş

Témavezető: Prof. Dr. Boros Imre Miklós

Biológi Doktori Iskola
Szegedi Tudományegyetem

Biokémiai Intézet
Szegedi Biológiai Kutatóközpont
Magyar Tudományos Akadémia

Szeged
2013

BEVEZETÉS

A kromatin a DNS, hisztonok és nem hiszton jellegű fehérjék által alkotott, tömörített struktúra. A hisztonok bázikus jellegű fehérjék, melyek egy globuláris doménből, valamint flexibilis, töltött amino- és karboxi terminális végből állnak (hiszton "farok"). A hiszton farkak erős konzervációt mutatnak a különböző fajok között, és számos poszttranszlációs módosítás (PTM) figyelhető meg ebben a régióban (1). A hiszton fehérjék acetilációja, mely az egyik legintenzívebben vizsgált PTM, egy gyorsan változó folyamat, melynek szabályozásáért a hiszton acetiltranszferázok (HAT) és a hiszton deacetilázok (HDAC) ellentétes hatása a felelős (2-4).

A GCN5 (general control nonderepressed 5) számos olyan HAT komplex katalitikus alegysége (5), melyek ADA2 (alteration/deficiency in activation 2) adaptor fehérjét is tartalmaznak. Az ADA2 fehérjéről megállapították, hogy fontos szerepet játszanak a transzkripció iniciációs hely kiválasztásában, valamint kölcsönhatnak számos alapvető transzkripció faktorral, és elősegítik a GCN5 HAT aktivitását (6, 7).

Drosophila melanogaster-ben két *Ada2* gén található, a *dAda2a* és a *dAda2b*. A két dADA2 fehérje hasonlít egymásra; az N terminális régiójuk ZZ doménje után egy SANT domén található, valamint három kevésbé konzervált, kromatin kötő funkcióval rendelkező ADA box, melyeket nemrég azonosítottak (8-10). A dADA2 fehérjék különböző komplexekben találhatóak, és nem képesek helyettesíteni egymás működését (11). Míg a dADA2a egy kisebb komplexben található (dATAC), mely a H4-es hiszton K5 és K12 lizinjének acetilációjáért felelős, addig a dADA2b egy nagyobb komplex tagja (dSAGA), mely a H3 hiszton K9 és K14 lizin oldalláncokat acetilálja (9, 11, 12).

Ennélfogva, az ADA2 koaktivátor fehérjék a hiszton acetiltranszferáz komplex különböző tagjaival együtt a legfontosabb tényezők a szubsztrátspecifitás és a génspecifikus hatás megvalósításában.

Az utóbbi évtized intenzív kutatásának köszönhetően fény derült a hiszton módosítások lényeges szabályozó szerepére a különböző fiziológiai folyamatokban. Az abnormális PTM miatt kialakult nem megfelelő vagy helytelen génexpressziós mintázat számos emberi betegség, mint például a rák és a neurodegeneratív megbetegedések kialakításában játszhat szerepet (13). Sőt, a hisztonok kovalens módosítása korrelációt mutat a tanulási képességgel és a memóriával is (14). Ennélfogva, A HAT-ok és HDAC-ok szabályozó szerepének tanulmányozása a megfelelő sejtfejlődési és differenciálódási folyamatokban lehetővé teszi a modulátorok terápiás felhasználását, ami az acetiláció fiziológiai egyensúlyát célozza meg (15).

CÉLKITŰZÉSEK

A dADA2a fehérje a dATAC, a dADA2b fehérje pedig a dSAGA, HAT aktivitással rendelkező komplex része *Drosophila melanogaster*-ben. Annak ellenére, hogy a két dADA2 fehérje hasonló konzervált doménnel rendelkezik és hasonló interakciós partnereik vannak, különböző HAT komplexekben működnek. Ezek a megfigyelések alapján célul tűztem ki, hogy azonosítsam azokat a részeket a dADA2 fehérjéken belül, melyek a különböző transzkripciós koaktivátorokkal és a dGCN5 acetiltranszferázzal való kapcsolódásukban játszanak szerepet. A dADA2a és dADA2b fehérjék azon régióit, melyek meghatározzák azt, hogy az adott fehérje mely HAT komplexekkel kapcsolódik, az alábbi módon vizsgáltam:

- ❖ dADA2a/2b és dADA2b/2a kiméra fehérjéket expresszáló transzgének előállítása;
- ❖ Az expresszáltatott kiméra fehérjék működésének *in vivo* vizsgálata *ada2a^{d189}* és *ada2b^{d842}* mutánsokban;
- ❖ A hiszton acetilációs mintázat vizsgálata politén kromoszómákon a kiméra fehérjéket kifejező *ada2* null mutáns állatokban
- ❖ Kiválasztott gének expressziós vizsgálata a kiméra fehérjéket expresszáló *ada2a^{d189}* és *ada2b^{d842}* null mutáns állatokban.

Továbbá, két dADA2b fehérje izoforma létezését mutatták ki *Drosophila melanogaster*-ben, ami tovább szélesítheti a dSAGA működési komplexitását. A két dADA2b izoforma az N-terminális végükön azonos, de a C-terminális végeik különböznek egymástól. Mindkét izoforma tartalmaz cink-ujj motívumot és SANT domént az N-terminális végen, valamint két ADA box-ot a C-terminális részén. Ezek a megfigyelések alapján felmerült a kérdés, hogy vajon a két izoforma ugyanazon HAT komplex alegysége, vagy két különböző HAT komplex létezik a különböző dADA2b izoformáknak megfelelően.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

- ❖ Molekuláris klónozási módszerek, Gateway technológia
- ❖ Kiméra DNS szekvenciák klónozása
- ❖ Konstrukt készítés ko-immunprecipitációhoz
- ❖ *Drosophila* S2 sejtek tranziens transzfekciója, fehérje expresszió és tisztítás
- ❖ Ko-immunprecipitálás
- ❖ Western analízis
- ❖ *Drosophila* genetikai analízis

- ❖ Transzgenikus *Drosophila* törzsek létrehozása
- ❖ UAS-Gal4 rendszerrel végzett *in vivo* funkcionális kísérletek
- ❖ Immunfluoreszcens pozitív kromoszóma festések
- ❖ RNS tisztítás, cDNS szintézis
- ❖ Quantitatív Reverz-Transzkriptáz kapcsolt PCR

EREDMÉNYEK

1. A kiméra transzgének tervezése

*D. melanogaster*ben, a dSAGA és dATAC HAT komplex katalitikus aktivitásáért a GCN5 fehérje felelős, mely a dADA2a és dADA2b típusú adaptor fehérjékkel együtt szabályozza a két HAT komplex hiszton acetiltransferáz aktivitását és specifitását. A két dADA2 fehérje funkcionális vizsgálata során kiderült, hogy míg a dADA2a működésének elvesztése befolyásolja a H4 hiszton K5 és K12 lizinjének acetilációját (12), az *ada2b*^{d842} null mutánsoknál a H3 hiszton K9 és K14-es lizinjének acetilációja vész el (11). Továbbá, a dATAC komplex kimerítő vizsgálata rámutatott arra, hogy a dGCN5 mellett jelen van egy másik HAT katalitikus alegység, a dATAC2, melynek kulcsszerepe van az embrionális H4K16 acetilációban. Kíváncsiak voltunk arra, hogy a dATAC komplex H4 hiszton acetiltransferáz aktivitása vajon a dGCN5-nek vagy más hiszton acetiltransferáz enzimnek köszönhető. Vad típusú, valamint *gcn5*^{E333st} késői harmadik stádiumú lárvákból gyűjtött fehérjekivonat immunoblot-os vizsgálata kimutatta a H3 és H4 hisztonok acetilációjának csökkenését a K12 és K14 lizin oldalláncokon abban az esetben, ha a dGCN5 katalitikus alegység működését befolyásoljuk.

A fentebb tárgyalt eredmények és a korábbi adatok fényében eltűnődünk a dADA2 faktorok lehetséges szerepéről a dATAC és dSAGA komplexekben. Annak érdekében, hogy több információt nyerjünk arra vonatkozóan, vajon a két dADA2 fehérje szabályozza-e a GCN5 specitását a dATAC és dSAGA komplexeken belül, rekombináns kiméra dADA2-eket sikerült létrehozni PCR reakcióval létrehozott DNS fragmentek összekapcsolásával, melyek páronként megfeleltethetők a két dADA2 funkcionális doménjeinek. A kiméra konstrukciót tartalmazó plazmidokat tranziens transzfekcióval juttattuk be *Drosophila* S2 sejtekbe, és Western blot technika segítségével igazoltuk, hogy minden plazmidról a megfelelő mérettartományba eső kiméra fehérje keletkezik.

A kimérák *in vivo* jellemzése transzgenikus törzsek létrehozásán alapult; a kiméra fehérjéket kódoló régiók P-elemet tartalmazó vektorba történő beépítését követően helyspecifikusan sikerült azokat beépíteni a *Drosophila* genomjába, a vektorral kompatibilis $\phi C31$ rendszernek megfelelően. Ezután a kiméra transzgéneket *ada2a*^{d189} és *ada2b*^{d842} mutációk menekítésére teszteltem.

2. A dADA2 fehérjék az *ada2a*^{d189} és az *ada2b*^{d842} mutációkat részlegesen menekítik

Az *ada2b*^{d842} mutációt hordozó állatokról korábban már kimutatták, hogy P5 bábstádiumban elpusztulnak (11). Az *ada2b*^{d842} mutáns háttéren tesztelt négy különböző dADA2 kiméra transzgént hordozó állatok közül csak azoknál az volt megfigyelhető menekítés, melyek a pUAS-*dAda2a2b* transzgént expresszálták. Az Aktin-GAL4 driver-rel meghajtott pUAS-*dAda2a2b* transzgént hordozó állatok több mint 50%-a elérte a P5 bábstádiumot és akár

a P14 stádiumig is eljutottak; azonban a növekedésükben két napos késést figyeltem meg a heterozigóta egyedekhez képest. Az állatoknak csak kevés százaléka tudott túljutni a teljes fejlődési állapoton és felnőttként kikelni, és ezek az egyedek 12 órán belül elpusztultak, és szárnyaikat sem tudták megfelelően széthajtogatni. A pUAS-*dAda2b2a* kiméra transzgen *ada2b^{d842}* mutáns háttéren vizsgált expressziója semmilyen mértékben nem volt képes menekíteni a fenotípust, ellentétben a pUAS-*dAda2a2b* transzgenével. Kontrollként megállapítottam, hogy az *ada2b^{d842}* P5 letális fenotípus a pUAS-*dAda2b* expressziójával részlegesen menekíthető, és az állatok 80%-a ennek eredményeképp sikeresen eljut a P14 fejlődési állapotig. Teljes menekítést ezzel a transzgenével nem várhatunk, mivel az *dAda2b* cDNS, melyet a pUAS-*dAda2b* transzgenikus törzs létrehozásához használtam fel, csak a dADA2b fehérje rövid izoformáját tartalmazta. Ezzel ellentétben, a pUAS-*dAda2a* transzgen expressziója *ada2b^{d842}* mutáns háttéren azt eredményezte, hogy az állatok 50 %-a, melyek elérték a P12 fejlődési állapotot, hasonló fenotipikus bélyegekkkel rendelkeztek, mint a *ada2b^{d842}* túlélő mutánsok.

A kiméra transzgeneket a továbbiakban a jellegzetes *ada2a^{d189}* null mutáns menekítő képességük alapján vizsgáltam. Az *ada2a^{d189}* egy null allél mutáció, mely homozigótaként 2 hétig életképes L3 lárva formában, de nem képes elérni a báb állapotot, vagy pedig deformált, barnás bábót eredményez, melyen az anterior spirákulum nem tud teljesen kitűródni (12). A pUAS-*dAda2a* transzgen expressziója teljesen menekít, míg a pUAS-*dAda2b* transzgennek nincs hatása a fenotípusra. Amikor a pUAS-*dAda2b^{S2a}* és a pUAS-*dAda2b^{M2a}* kiméra transzgenek menekítő képességét teszteltem, az állatok több mint 20%-án az L3 letalitás menekítését figyeltem meg. Ezzel ellentétben, az *ada2a^{d189}* mutánsok, melyekben megakadt a fejlődés és L3 lárva

állapotban maradtak akár 2 hétig is, a *dAda2b^{S2a}* és a *dAda2b^{M2a}* transzgének expressziója segített ezen a fejlődési defektuson, és az állatok négy napon belül elérték a P5 stádiumot. A vad típushoz képest két napos csúszás volt megfigyelhető a *pUAS-dAda2b^{L2a}* és *pUAS-dAda2a2b* transzgéneket expresszáló *ada2a^{d189}* mutáns háttérű állatok esetén. Mind a *pUAS-dAda2b^{L2a}*, mind a *pUAS-dAda2a2b* transzgént expresszáló *ada2a^{d189}* mutáns háttérű állatok esetén azt tapasztaltam, hogy a fenotípusok a *pUAS-dAda2a* transzgénnel összehasonlíva nem menekítettek szignifikánsan.

Mindezeket a menekítő kísérleteket figyelembe véve feltételezhetjük, hogy a dADA2a és dADA2b fehérjék C-terminális részeinek fontos szerepe van a kiméra transzgének *ada2a^{d189}* és *ada2b^{d842}* mutánsokat menekítő képességében. A két fehérje között megfigyelhető nagyfokú homológia segítheti a kiméra fehérjék vad típusú fehérjékhez hasonló, megfelelő tekeredését, és részlegesen helyreállhat az egyik vagy a másik dADA2 fehérje funkciója.

3. A dADA2 kiméra fehérjék expressziója helyreállítja a hiszton H3 illetve H4 specifikus lizin oldalláncainak acetilációs szintjét

A menekítési kísérletek eredményét alátámasztandó, politén kromoszóma festéseket készítettem, hogy eldöntsem, a *pUAS-dAda2b^{S2a}*, *pUAS-dAda2b^{M2a}* illetve *pUAS-dAda2a2b* transzgének expressziója képes-e helyreállítani a *ada2a^{d189}* illetve *ada2b^{d842}* mutáció miatt elveszett acetilációs mintázatot.

Ada2b^{d842} mutáns állatokban a H3K9 és K14 acetilációját a *pUAS-dAda2a2b* transzgén expressziója visszaállította, míg a *pUAS-dAda2b^{S2a}*, *pUAS-dAda2b^{M2a}* illetve *pUAS-dAda2b^{L2a}* kiméra transzgéneknek nem volt

kimutatható hatása sem a H3K9, sem a H3K14 acetilációra. Ugyanazokat az antitesteket használva Western blottal is alátámasztottam a kromoszómafestések eredményeit.

A pUAS-*dAda2b^{S2a}* illetve a pUAS-*dAda2b^{M2a}* transzgének expressziója *ada2a^{d189}* mutánsokban helyreállította a H4K5 és K12 acetiláció mintázatának intenzitását. Továbbá, a politén kromoszóma szerkezetében „javulás” figyelhető meg kiméra transzgéneket expresszáló *ada2a^{d189}* null mutánsok esetében. *dADA2b^{S2a}* illetve *dADA2b^{M2a}* kiméra fehérjéket tartalmazó *ada2a^{d189}* mutáns állatokból származó teljes fehérje extraktumból Western blottal H4K5 és K12 acetiláció specifikus antitesteket alkalmazva megerősítettem a kromoszóma festésnél kapott eredményeket.

A hiszton H3 és H4 lizin oldalláncain megfigyelhető acetiláció szintjében bekövetkező *in vivo* változások arra utalnak, hogy a kiméra fehérjék részlegesen képesek helyettesíteni a HAT komplexen belül lévő egyik vagy másik dADA2 fehérje funkcióját.

4. A dADA2 kiméra fehérjék nem növelik azon gének expresszióját, melyek az *ada2a^{d189}* vagy a *ada2b^{d842}* mutáció miatt érintettek

A legfrissebb publikácik adatai alapján, az *ada2b^{d842}* mutáció a géneknek csak egy kis halmazára van hatással, míg figyelemreméltóan nagyszámú gén érintett a dATAC-specifikus funkcióvesztés esetén (16, 17). A menekítési kísérletek eredményei és a politén kromoszóma immunfestése alapján azt feltételezzük, hogy a kiméra transzgének expressziója az *ada2* mutánsokban akár génexpressziós változásokat is meghatározhat. Annak érdekében, hogy tanulmányozzuk a kiméra transzgének expressziójának molekuláris következményeit, összehasonlítottam pár kiválasztott gén mRNS szintjét a vad

típusú és a kiméra transzgént expresszáló állatok között kvantitatív valós idejű PCR technika segítségével. Azon gének közül, melyekre hatással van az *ada2b*^{d842} mutáció, kiválasztottam párat, melyek vagy down-reguláltak, mint a *Sugarbabe* (Sug) és a *Cap'n'collar* (Cnc), vagy up-reguláltak mint a *Frost* (Fst) és a *Hus 1-like* (Hus-1) (17). A kiválasztott *ada2a*^{d189} függő gének közül néhány a *Halloween* gének csoportjába tartozik, ezek az ekdizon bioszintézis útvonalban játszanak szerepet: a *Phantom* (Phm), a *Spookier* (Spok) és a *Shadow* (Sad). Ezen gének expressziója az *ada2a*^{d189} mutáns fenotípus esetén csökkent szintet mutat (16). Meglepő módon, az *ada2* mutáns és a kiméra transzgént hordozó mutáns állatok mRNS szintjeinek összehasonlításával nem tudtam szignifikáns változást kimutatni egyik fent említett gén esetén sem. Ez a megfigyelés talán a részleges menekítés következménye.

5. In vivo kölcsönhatás a dADA2b izoformák, a dADA3 és a dp53 között

Drosophilában a *dAda2b* gén két fehérjét kódol, az dADA2bS és az dADA2bL izoformát, melyek a dSAGA funkcionális összetettségét tovább növelhetik. A két izofoma N-terminális része 330 aminosav hosszúságban megegyezik, melyek cink-ujj és SANT doméneket tartalmaznak, ami minden ismert ADA2 fehérjére jellemző. Ezek mellett még két, úgynevezett ADA box is jelen van az N-terminális régióban. A két dADA2b izoforma dSAGA HAT komplex alegységeivel történő izolálása azt jelzi, hogy a rövid és a hosszú dADA2b izoforma ugyanabban a komplexben vagy hasonló multiprotein komplexben van jelen.

Kísérleteket végeztem annak eldöntésére, vajon a két dADA2 izoforma kölcsönhat-e egymással, esetleg mindkettő kölcsönhat-e az dADA3-mal vagy más, dADA2b tartalmú HAT komplex-szel. Egyes tanulmányok kimutatták,

hogya a dADA2b gén mutációja képes befolyásolni a dp53 funkcióját. A dADA2b és a dp53 fizikai kölcsönhatását korábban már leírták. Vizsgálataim során arra a kérdésre kerestem a választ, hogy vajon az dADA2b és a tumor szupresszor dp53 közötti kölcsönhatásnál a két izoforma mutat-e különbséget.

A fehérje-fehérje kölcsönhatás kimutatásához N-terminális FLAG-el valamint HA epitóppal jelölt dADA2b izoformát *Drosophila* S2 sejtekben fejeztettem ki. Ko-immunoprecipitációs vizsgálatokkal kimutattam, hogy a két izoforma *in vivo* kölcsönhat egymással. Továbbá megállapítottam, hogy mindkét dADA2b izoforma kölcsönhat mind dADA3-mal, mind dp53-mal. Mindent összevetve, a vizsgált fehérje-fehérje kölcsönhatások nem mutattak különbséget a két dADA2b izoforma esetén, ami felveti annak lehetőségét, hogy a dADA2bS és a dADA2bL fehérjék dimert képeznek egymással. Továbbá, a dSAGA alegység dADA3-mal való kölcsönhatás alapján azt feltételezhetjük, hogy mindkét dADA2b izoforma vagy ugyanannak vagy hasonló HAT komplexeknek a tagja. A két izoforma dp53-mal való kölcsönhatása arra utal, hogy szerepük lehet a dp53-mediálta útvonalakban.

ÖSSZEFOGLALÁS

Disszertációmban számos bizonyítékkal támasztom alá, hogy a *Drosophila* ADA2 adaptor fehérjék C-terminális doménje szerepet játszik a dSAGA vagy a dATAC komplex specifikálásában *in vivo*. Számos domén-cserélt kiméra fehérje segítségével, melyekben a dADA2a és dADA2b különböző darabjait kölcsönösen kicseréltem, az egyes régiók HAT komplex specifikálásának fontosságát vizsgáltam. A kiméra ADA2 fehérjék *in vivo* funkcióját a dADA2a/dADA2b fehérjék fenotipikus menekítésének és hiszton módosító képességének meghatározásával *ada2a^{d189}* és *ada2b^{d842}* null-mutáns háttéren

teszteltem. Megállapítottam, hogy a kiméra dADA2 fehérjék Actin-Gal4 hajtotta túltermelése részleges fenotípus menekítést eredményez az egyik vagy a másik *ada2* mutánsban. A *Drosophila* politén kromoszóma immunfestése és western blot analízis az elveszett H4K5 és K12 vagy H3K9 és K14 acetiláció visszaállítását mutatta a kiméria géneket hordozó *ada2* mutánsokban. Ezen túlmenően, a dADA2b/2a kiméra transzgenek expressziójának hatása szintén jól megfigyelhető a dATAC mutánsok kromoszóma-szerkezetének megváltozásában. Az *ada2^{d189}* null mutációra jellemző deformálódott kromoszóma fenotípus jelentősen javult a pUAS-*dAda2b^{S2a}* vagy pUAS-*dAda2b^{M2a}* kiméra transzgent kifejező mutáns állatokban. Ezen megfigyelések bizonyítják, hogy az ADA2 fehérjék C-terminális doménje fontos szerepet játszik ezen fehérjék dSAGA vagy dATAC komplexekbe való beépülésében. Továbbá, a dADA2 kiméra fehérjék használata menekítésre és a fejlődési folyamatok vizsgálatára egy kiváló stratégiát biztosít a dADA2 fehérjék specifikus szerkezeti alegységeihez tartozó speciális funkciók hozzárendeléséhez.

Biokémiai és genetikai bizonyítékok támasztják alá, hogy a két dADA2b izoforma különböző mennyiségben termelődik a *Drosophila* egyedfejlődése alatt (18). A kísérleti adatok alapján megállapítható, hogy a két dADA2b fehérje kölcsönhat egymással és ko-immunoprecipitálható dADA3-mal és a tumor szuppresszor dp53-mal S2 sejtekből. Ezen megfigyelések alapján elmondható, hogy mindkét dADA2b fehérje működőképes, és alátámasztja a lehetőséget, hogy a dADA2bL és a dADA2bS: 1. előfordulhat ugyanabban a HAT komplexben; 2. különböző SAGA komplexek alegységei. A p53-mal történő kölcsönhatásuk mindkét esetben az apoptotikus útvonalban betöltött szerepükre utal.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

1. Dutnall RN, Ramakrishnan V. Twists and turns of the nucleosome: tails without ends. *Structure*.1997;5:1255-1259.
2. Allis CD, et al. New nomenclature for chromatin-modifying enzymes. *Cell*.2007;131:633-636.
3. Munshi A, Shafi G, Aliya N, Jyothy A. Histone modifications dictate specific biological readouts. *Journal of genetics and genomics = Yi chuan xue bao*.2009;36:75-88.
4. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell research*.2011;21:381-395.
5. Brownell JE, et al. Tetrahymena histone acetyltransferase A: a homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation. *Cell*.1996;84:843-851.
6. Barlev NA, et al. A novel human Ada2 homologue functions with Gcn5 or Brg1 to coactivate transcription. *Molecular and cellular biology*.2003;23:6944-6957.
7. Balasubramanian R, Pray-Grant MG, Selleck W, Grant PA, Tan S. Role of the Ada2 and Ada3 transcriptional coactivators in histone acetylation. *The Journal of biological chemistry*.2002;277:7989-7995.
8. Muratoglu S, et al. Two different Drosophila ADA2 homologues are present in distinct GCN5 histone acetyltransferase-containing complexes. *Molecular and cellular biology*.2003;23:306-321.
9. Kusch T, Guelman S, Abmayr SM, Workman JL. Two Drosophila Ada2 homologues function in different multiprotein complexes. *Molecular and cellular biology*.2003;23:3305-3319.
10. Qian C, Zhang Q, Li S, Zeng L, Walsh MJ, Zhou MM. Structure and chromosomal DNA binding of the SWIRM domain. *Nature structural & molecular biology*.2005;12:1078-1085.
11. Pankotai T, et al. The homologous Drosophila transcriptional adaptors ADA2a and ADA2b are both required for normal development but have different functions. *Molecular and cellular biology*.2005;25:8215-8227.
12. Ciurciu A, Komonyi O, Pankotai T, Boros IM. The Drosophila histone acetyltransferase Gcn5 and transcriptional adaptor Ada2a are involved in nucleosomal histone H4 acetylation. *Molecular and cellular biology*.2006;26:9413-9423.
13. Selvi BR, Cassel JC, Kundu TK, Boutillier AL. Tuning acetylation levels with HAT activators: therapeutic strategy in neurodegenerative diseases. *Biochimica et biophysica acta*.2010;1799:840-853.
14. Maurice T, et al. Altered memory capacities and response to stress in p300/CBP-associated factor (PCAF) histone acetylase knockout mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.2008;33:1584-1602.
15. Arrowsmith CH, Bountra C, Fish PV, Lee K, Schapira M. Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. *Nature reviews Drug discovery*.2012;11:384-400.
16. Pankotai T, et al. Genes of the ecdysone biosynthesis pathway are regulated by the dATAC histone acetyltransferase complex in Drosophila. *Molecular and cellular biology*.2010;30:4254-4266.
17. Zsindely N, et al. The loss of histone H3 lysine 9 acetylation due to dSAGA-specific dAda2b mutation influences the expression of only a small subset of genes. *Nucleic acids research*.2009;37:6665-6680.
18. Pankotai T, Zsindely N, Vamos EE, Komonyi O, Bodai L, Boros IM. Functional characterization and gene expression profiling of Drosophila melanogaster short dADA2b isoform-containing dSAGA complexes. *BMC genomics*.2013;14:44.

PUBLIKÁCIÓS LISTA

A PhD dolgozathoz kapcsolódó publikációk

➤ **Vamos E. E.**, Boros I. M. - *The C-terminal domains of ADA2 proteins determine selective incorporation into GCN5-containing complexes that target histone H3 or H4 for acetylation.*

FEBS Letters 2012 Szeptember 21; 586 (19):3279-86.

IF: 3.538

➤ Pankotai T., Zsindely N., **Vamos E. E.**, Komonyi O., Bodai L., Boros I. M. - *Functional characterization and gene expression profiling of Drosophila melanogaster short dADA2b isoform-containing dSAGA complexes.*

BMC Genomics 2013 Január 22; 14 (1):44.

IF: 4.07

További publikációk

➤ Pankotai T., Ujfaludi Z., **Vamos E. E.**, Suri K., Boros I. M. - *The dissociable RPB4 subunit of RNA Pol II has vital functions in Drosophila.*

Mol. Genet. Genomics 2010 Január 283 (1):89-97.

IF: 2.635

➤ Pardi N., **Vamos E. E.**, Ujfaludi Z., Komonyi O., Bodai L., Boros I. M. - *In vivo effects of abolishing the single canonical sumoylation site in the C-terminal region of Drosophila p53.*

Acta Biol. Hung. 2011 December 62(4):397-412.

IF: 0.59

Összesített impact faktor: 10,833