

Dziesiątki tysięcy uszkodzeń DNA, indukowanych zarówno przez czynniki środowiskowe, jak i wewnętrzny metabolizm, powstają codziennie w każdej komórce ludzkiego ciała. Większość z tych uszkodzeń jest rozpoznawana i usuwana przez różnego typu komórkowe systemy naprawy DNA. Niestety, część uszkodzeń unika naprawy, co może mieć dla komórki poważne konsekwencje. W komórkach aktywnie dzielących się, skutki obecności uszkodzeń DNA mogą być szczególnie tragiczne, bowiem większość uszkodzeń blokuje powielanie DNA, będące istotnym etapem podziału komórkowego. Przeciwdziałanie dzieleniu się komórek zależy w dużej mierze od funkcjonowania mechanizmów tolerancji uszkodzeń. Jednym z takich mechanizmów jest proces syntezy DNA przez uszkodzenia, TLS od ang. Trans-Lesion Synthesis, który wymaga specjalnego rodzaju enzymów zdolnych do syntezy DNA na matrycy zawierającej uszkodzenie. Proces ten jednak nie jest obojętny dla komórki, gdyż cząsto enzymy TLS, zdolne do efektywnej syntezy na matrycy z uszkodzeniami, wprowadzają mutacje przy powielaniu nieuszkodzonego DNA, co może prowadzić do transformacji nowotworowej komórki. Z tego względu funkcjonowanie polimerazy TLS musi podlegać ścisłej kontroli, tak by umożliwić syntezę wyłącznie w sytuacji gdy mamy do czynienia z uszkodzonym DNA. Komórki na różne sposoby mogą sterować ilością i funkcjonowaniem poszczególnych białek w zależności od warunków i potrzeb. Wydaje się, że w kontroli funkcjonowania białek TLS główną rolę odgrywają posttranslacyjne modyfikacje, w większości przypadków polegające na wprowadzaniu grup funkcyjnych lub dołączeniu małych regulatorowych białek np. ubikwityny do specyficznych reszt lizynowych białek TLS.

Celem proponowanego projektu jest określenie w jaki sposób posttranslacyjne modyfikacje wpływają na regulację i funkcjonowanie w komórce jednej z polimeraz TLS, polimerazy iota.

Polimeraza iota jest najbardziej mutagennym spośród wszystkich ludzkich polimeraz. Rola jaką pełni w komórce nie jest w pełni poznana. Wiadomo, że brak polimerazy iota uwarunkowuje komórki ludzkie na stress wywołany czynnikami oksydacyjnymi, które są produktami ubocznymi normalnego metabolizmu komórkowego. Stwierdzono także, że brak aktywności tej polimerazy powoduje zwiększoną częstość powstawania nowotworów mezenchymalnych. Ponadto zmieniony poziom tego enzymu wykazano w różnych typach nowotworów. Co więcej, polimeraza iota i inne polimerazy TLS, dzięki swej zdolności do syntezy poprzez różnego rodzaju uszkodzenia w DNA, mogą przeciwdziałać terapiom antynowotworowym opartym na wprowadzaniu uszkodzeń do DNA dzielących się komórek. Z tego względu niezwykle istotnym jest poznanie mechanizmów regulujących działanie polimerazy TLS, by móc projektować nowe, ukierunkowane i spersonalizowane terapie antynowotworowe.