

Bezbledne zachowanie sekwencji DNA jest warunkiem niezbędnym, aby mogły powstawać zdrowe potomne komórki i organizmy. Jednak DNA zawarte w komórkach organizmów roślinnych i zwierzęcych jest często uszkodzane przez czynniki powstające w normalnych procesach zachodzących w komórkach, jak i przez czynniki, które pochodzą spoza organizmu - przez toksyczne związki chemiczne oraz promieniowanie UV lub promieniowanie jonizujące. Choć przyroda nie wytworzyła materiału genetycznego odpornego na uszkodzenia, potrafiła wypracować i wspianiale udoskonalić bardzo skuteczne metody monitorowania stanu DNA, detekcji uszkodzeń różnego typu, zawiadamiania o uszkodzeniach oraz ich skutecznej naprawy. Nazywamy je ogólnie procesami naprawy DNA, a poszczególne procesy - ścieżkami naprawy.

Najbardziej niebezpiecznym typem uszkodzenia DNA jest pęknięcie obu komplementarnych nici naprzeciw siebie. Nazywamy je pęknięciem dwuniciowym. Jeśli komórka nie poradzi sobie z naprawą takiego uszkodzenia, zazwyczaj przestaje poprawnie funkcjonować i umiera. Czasem zdarza się, że dwuniciowe pęknięcie, które nie zostało naprawione, lub zostało naprawione niepoprawnie, nie prowadzi do śmierci komórki, lecz do powstania komórki, która działa inaczej niż komórka macierzysta. Niektóre z takich komórek mogą się dzielić. Czasem podziały te wymykają się spod kontroli organizmu - takie zjawisko może prowadzić do powstania złośliwego nowotworu.

W jądrze komórkowym znajduje się wiele typów białek, które odpowiedzialne są za różne procesy, a w tym za syntezę RNA, replikację DNA, oraz jego naprawę z wykorzystaniem różnych ścieżek tej naprawy. Interesuje nas jedno z tych białek, które nazywa się HP1. Jest znane do wielu lat i wiadomo było, iż jest ważnym czynnikiem regulującym aktywność genów. Zatem HP1 jest jednym z czynników, które decydują, czy gen jest aktywny, czy wyciszony, tzn. czy na jego matrycy powstaje RNA. Kilka lat temu badacze z naszego laboratorium odkryli, iż białko HP1 jest również potrzebne w procesach naprawy DNA. Było to zupełnie niespodziewane i dwie prace naukowe na ten temat, opublikowane w 2009 roku, wzbudziły duże zainteresowanie i otworzyły nowy kierunek badań. Choć problemem tym zainteresowanych jest teraz wiele grup badawczych, do dziś nie udało się ustalić jaką rolę pełni HP1 w procesie naprawy DNA.

Celem badań, które chcę prowadzić jest sprawdzenie hipotezy, która zakłada, że gdy HP1 zgromadzi się w rejonie otaczającym dwuniciowe pęknięcie chromatyny, tworzy tam gęstą sieć, która nie pozwala rozerwanym niciom DNA na odsunięcie się od siebie. Sieć ta złożona jest z par cząsteczek HP1, tzw. dimerów, które łączą ze sobą sąsiadujące odcinki chromatyny. W ten sposób HP1 podtrzymuje końce DNA w pobliżu i ułatwia ich powtórne połączenie dokonywane przez wyspecjalizowane białka naprawcze.

Aby zweryfikować moja hipotezę zamierzam zmierzyć ilość i lokalizację dimerów HP1, które są formowane w rejonie, gdzie powstało uszkodzenie DNA, zmierzyć zmiany w zdolności chromatyny do przemieszczania się, oraz sprawdzić, czy domniemane przeze mnie usztywnienie chromatyny wiąże się z liczbą wywołanych eksperymentalnie uszkodzeń DNA. Użyję w tym celu nowoczesnych, bardzo zaawansowanych metod mikroskopii fluorescencyjnej.

Moje badania mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów naprawy DNA, a zwłaszcza ścieżki naprawy najbardziej niebezpiecznego z uszkodzeń - dwuniciowych pęknięć. Poznanie tych mechanizmów może mieć praktyczne znaczenie w opracowaniu metod zapobiegania chorobom genetycznym oraz nowotworowym.