

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Mechanizmy, od których zależy stabilność genetyczna komórek są kluczowe dla przetrwania i zachowane w ewolucji. Powszechnie wiadomo, że polimerazy wiernie powielają sekwencję DNA podczas replikacji, uszkodzony DNA musi zostać szybko i właściwie naprawiony, a chromosomy powinny być precyzyjnie rozdzielone do komórek potomnych podczas podziału, aby nie doszło do zmian w genomie. Ciekawe, że o ile pojęcie „stabilność genetyczna” wydaje się egzotyczne i jest często marginalizowane, o tyle ściśle z nim związane terminy „mutacja” czy „niestabilność genetyczna” budzą ogromne zainteresowanie. Dzieje się tak dlatego, że o niestabilności genetycznej mówimy w określonym, często nacechowanym emocjonalnie kontekście. Niestabilność genetyczną przejawiają m.in. komórki nowotworowe. Mutacje natomiast są przyczyną wielu chorób, w tym genetycznych, przyczyniają się do niepodatności na leczenie farmakologiczne oraz odpowiadają np. za zmienność wirusów, nieskuteczność dotychczas stosowanych szczepionek i ciągłą potrzebę projektowania nowych terapii. Zatem poznanie ukształtowanych przez ewolucję mechanizmów warunkujących stabilność genetyczną komórek jest kluczowe dla znalezienia odpowiednich rozwiązań w sytuacji, gdy nie funkcjonują one poprawnie (np. choroba nowotworowa), a także w celu zwalczania patogenów.

Wprowadzenie ostatnio do badań metod genomiki funkcjonalnej pozwoliło na zidentyfikowanie wielu nowych genów istotnych dla zachowania stabilności genetycznej komórek. Nasz zespół miał w tym swój udział. Przebadaliśmy kilkutyśięcną kolekcję szczepów drożdżowych różniących się brakiem pojedynczego genu w genomie pod kątem ich wrażliwości na zeocynę. Zeocyna jest związkami uszkadzającym DNA, a jednocześnie lekiem stosowanym w chemioterapii. Szczepy wykazujące nadwrażliwość na zeocynę pozbawione są genów odpowiedzialnych za przetrwanie stresu wywołanego uszkodzeniami DNA. W grupie tej, dość nieoczekiwanie, zidentyfikowaliśmy 49 genów kodujących białka uczestniczące w transporcie pęcherzykowym. Wstępna analiza wykazała, że ochronne działanie tych białek nie jest związane z transportem zeocyny, jej pobieraniem lub usuwaniem z komórek, ale raczej z procesem odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Za pomocą szeregu technik biologii molekularnej, biologii komórkowej i metod genetycznych sprawdzimy, które ze zidentyfikowanych białek uczestniczących w transporcie pęcherzykowym modulują odpowiedź komórek na stres genotoksyczny, wpływają na zdolność rozpoznawania uszkodzeń DNA czy możliwości reperacyjne komórek. Wskażemy, które z tych białek zapobiegają powstawaniu mutacji w sytuacji stresu genotoksycznego i określimy rodzaj mutacji, do których dochodzi w DNA jeśli białek tych zabraknie.

Nasza praca przyczyni się do rozszyfrowania ważnego, a dotąd nieznanego mechanizmu, który chroni komórki przed uszkodzeniami DNA i ich szkodliwymi skutkami, a w dalszej perspektywie, pozwoli udoskonalić terapie oparte o czynniki genotoksyczne, jak np. terapie przeciwnowotworowe.