

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Indukowalna odpowiedź komórek na uszkodzenia DNA pełni fundamentalną rolę dla przeżycia komórki i zdrowia organizmów. Odpowiedź ta jest aktywowana w jądrze komórkowym i jej rola w stymulacji procesów reperacji i tolerancji uszkodzeń jądrowego DNA jest dobrze udokumentowana. Tymczasem wyniki naszych badań wykazują, że odpowiedź ta znacząco wpływa także na stabilność genomu mitochondrialnego. Celem proponowanego projektu jest identyfikacja białek mitochondrialnych i mechanizmów zaangażowanych w tym niezbadanym dotąd, a istotnym dla funkcjonowania mitochondriów procesie. Proponujemy badania, które wyjaśnią rolę mitochondrialnej polimerazy Mip1 odpowiadającej za replikację DNA i wyspecjalizowanych polimeraz tolerujących uszkodzenia DNA, w odpowiedzi mitochondrialnej. Przy okazji tych badań proponujemy analizę funkcjonalną, w warunkach stresowych, hipomorficznych alleli *mip1* z podstawieniami powodującymi mutacje w domenie polimeryzującej badanego enzymu, analogiczne do tych, które zostały znalezione u pacjentów z chorobami mitochondrialnymi. Planujemy także identyfikację białek mitochondrialnych i białek związanych z funkcjonowaniem mitochondriów, które ulegają fosforylacji przez Mec1/Tel1 (ATR/ATM) kinazy zawiadujące odpowiedzią na uszkodzenia DNA. Ta identyfikacja posłuży do wskazania mechanizmów mitochondrialnych aktywowanych przez tę inicjowaną w jądrze komórkowym odpowiedź. Przeprowadzimy analizę udziału wybranych z tych procesów w kontroli stabilności DNA mitochondrialnego. Wyniki proponowanych badań pozwolą ustalić zarys pośredniej i bezpośredniej sieci regulacji, jaką objęte są mitochondria, a mitochondrialne DNA w szczególności, przez konserwowany szlak sygnałowy odpowiedzi na uszkodzenia DNA.