

Jednym z największych przełomów w biologii związany był z odkryciem budowy naszego materiału genetycznego, czyli DNA. Składa się on z bardzo długich nici, złożonych z małych klocków – nukleotydów, które tworzą geny oraz przeróżne elementy regulujące ich działanie. Od ich właściwej kolejności zależą nasze cechy fizyczne oraz prawidłowe funkcjonowanie organizmu. W każdej komórce człowieka DNA, o całkowitej długości około dwóch metrów, jest ciasno zwinięty w jądrze komórkowym o średnicy jedynie około dziesięciu mikrometrów. Niedawno odkryto, że oprócz liniowej sekwencji nukleotydów, dla szeregu procesów zachodzących w komórce kluczowy jest sposób w jaki DNA jest upakowany w jądrze komórkowym, gdyż determinuje on przestrzenne oddziaływania pomiędzy poszczególnymi elementami DNA. Oznacza to, że komórki pełniące różne funkcje w organizmie, będą się różniły między sobą strukturą trójwymiarową DNA. Co istotne, doniesienia naukowe ostatnich lat wskazują, że zaburzenia wzajemnych oddziaływań fragmentów DNA stanowią podłoże wielu chorób występujących u ludzi, w tym nowotworów.

Trójwymiarowa struktura DNA jest między innymi ściśle związana z jego replikacją - fundamentalnym procesem dla wszystkich żyjących organizmów, którego celem jest wierne skopiowanie całego materiału genetycznego komórki (genomu), przed każdym jej podziałem. Pod wpływem różnych czynników, zarówno pochodzenia wewnętrznego jak i zewnętrznego, może dojść do zaburzenia procesu replikacji, skutkującego jej spowolnieniem. Jest to tzw. stres replikacyjny, który może prowadzić do powstawania uszkodzeń DNA, w tym pęknięć chromosomów. Stres replikacyjny jest jedną z głównych przyczyn zjawiska niestabilności genetycznej, polegającej na zwiększonej częstotliwości występowania mutacji i innych zmian w obrębie DNA. Stanowi ona cechę charakterystyczną większości nowotworów, przyczynia się również do rozwoju szeregu schorzeń, takich jak zaburzenia neurorozwojowe czy choroby neurodegeneracyjne.

Głównym celem projektu jest znalezienie odpowiedzi na pytanie, jak zmienia się przestrzenna organizacja genomu w wyniku stresu replikacyjnego i jak pomaga ona chronić komórkę przed jego szkodliwymi konsekwencjami. Dzięki użyciu najnowocześniejszych metod wykorzystujących sekwencjonowanie nowej generacji, porównana zostanie struktura trójwymiarowa genomu w komórkach poprawnie replikujących się oraz tych poddanych działaniu czynników stresowych. Określone zostaną również regiony DNA, które są szczególnie podatne na powstawanie uszkodzeń w wyniku stresu, dzięki czemu wyznaczona zostanie pierwsza kompleksowa mapa miejsc łamliwych w obrębie całego genomu człowieka. Umożliwi to określenie ich cech charakterystycznych, a w konsekwencji pomoże wskazać przyczyny ich łamliwości. Ponadto zbadane zostanie, czy i jak trwałe zmiany powstałe w komórkach na skutek stresu replikacyjnego przyczyniają się do rozwoju nowotworów. Na podstawie uzyskanych wyników stworzony zostanie model obliczeniowy umożliwiający wskazanie miejsc genomu, w których uszkodzenia mogą inicjować lub stymulować rozwój komórek rakowych. Dodatkowo opracujemy narzędzia umożliwiające modelowanie elementów struktury genomu takich jak pojedyncze pętle DNA i dynamiki ich powstawania. Realizacja projektu z znaczący sposób poszerzy nasze zrozumienie wzajemnych relacji pomiędzy stresem replikacyjnym, strukturą przestrzenną genomu, a niestabilnością genetyczną. Ponadto uzyskane wyniki mogą potencjalnie znaleźć zastosowanie w diagnostyce oraz terapii chorób związanych z łamliwością chromosomów, takich jak nowotwory, autyzm czy zaburzenie rozwoju umysłowego.