

Funkcje modyfikacji potranslacyjnych kluczowych białek zaangażowanych w naprawę DNA.

Streszczenie popularnonaukowe

W tym projekcie dążymy do zrozumienia, jak komórki ssaków radzą sobie z uszkodzeniem materiału genetycznego - DNA. Uszkodzenie DNA, jeśli nie zostanie naprawione, może spowodować szereg problemów dla komórki. Na przykład komórka może nie być w stanie podzielić się z uszkodzonym DNA, ponieważ aby DNA mogło zostać skopiowane (zduplikowane), nie może mieć żadnych przerw ani pęknięć. Ponadto, ogólnie mówiąc, wadliwa naprawa DNA ma duży wpływ na rozwój różnych chorób, co jest szczególnie dobrze poznane w przypadku raka. Aby normalna komórka stała się rakowa, musi nabyć wiele mutacji, które przekształcają jej program genetyczny w taki sposób, że pojawia się niekontrolowany wzrost, który jest jedną z cech charakterystycznych dla raka. Ten proces stopniowego nabywania mutacji jest często przyspieszany przez wadliwe mechanizmy naprawy DNA.

DNA może zostać uszkodzone na wiele sposobów. Jednym z najtrudniejszych do naprawienia rodzajów uszkodzeń DNA są tak zwane pęknięcia dwuniciowe w DNA. Te uszkodzenia całkowicie przecinają DNA w taki sposób, że powodują rodzaj przerwy w materiale genetycznym komórki. Aby tego typu uszkodzenia mogły zostać naprawione, w komórkach w procesie ewolucji powstało wiele mechanizmów naprawczych. Jednym z ważnych takich mechanizmów jest tak zwane niehomologiczne łączenie końców (z angielska: NHEJ). Na tym szlaku grupa siedmiu białek (nazwanych Ku70, Ku80, DNA-PKcs, XLF, XRCC4, Ligaza IV i PAXX) współpracuje w celu usunięcia uszkodzeń w DNA i przywrócenia jego nieprzerwanej struktury.

Szlak naprawy DNA poprzez NHEJ jest bardzo ważny i bez niego przeżycie organizmu nie jest możliwe. Jesteśmy zainteresowani zrozumieniem, sposobów w jaki NHEJ jest regulowane w komórkach, ponieważ ta wiedza pozwoli nam opracować nowe leki przeciwnowotworowe, a także potencjalnie ulepszyć sposób, w jaki klasyfikujemy i diagnozujemy raka. Dlatego będziemy badać tzw. modyfikacje potranslacyjne kluczowych białek NHEJ - PAXX i DNA-PKcs. Modyfikacje białek po translacji są to zazwyczaj małe znaczniki molekularne, dodawane fizycznie do już wytworzonych i funkcjonalnych białek komórkowych, które mogą modulować ich funkcję na różne sposoby. Na przykład dodanie znacznika metylowego może służyć jako sygnał do rozpoznawania dla innych białek (tzw. „czytników” znacznika metylowego), ułatwiając interakcje białko-białko, umożliwiając aktywność całego szlaku molekularnego naprawy DNA. W tym projekcie postaramy się określić szczegółowo funkcje modyfikacji potranslacyjnych PAXX and DNA-PKcs.

Oprócz zdefiniowania funkcji modyfikacji PAXX i DNA-PKcs w NHEJ na poziomie molekularnym, zbadamy, co dzieje się z tymi modyfikacjami w komórkach rakowych. Przewidujemy, że w wybranych nowotworach poziomy modyfikacji PAXX / DNA-PKcs mogą się bardzo różnić od zdrowych komórek. Gdyby tak było, modyfikacje te mogłyby służyć jako tzw. biomarkery nowotworowe, pozwalając przewidzieć potencjał terapeutyczny guza w zależności od poziomu modyfikacji białek zaangażowanych w NHEJ.

Podsumowując, naszym celem jest dostarczenie nowej wiedzy na temat regulacji jednego z kluczowych szlaków naprawy DNA oraz poprawienie możliwości diagnostyki nowotworów.