

Codziennie, w każdej ludzkiej komórce dochodzi do kilkudziesięciu tysięcy uszkodzeń, których źródłem jest zarówno metabolizm komórkowy jak i czynniki środowiskowe. Na szczęście komórki wyposażone są w szereg mechanizmów reperujących DNA, dzięki którym jego integralność zostaje utrzymana. Niemniej jednak, zdarza, że uszkodzenia nie zostają wykryte lub naprawione na czas i w konsekwencji utrzymują się w genomie. Taka sytuacja jest szczególnie niebezpieczna w komórkach aktywnie dzielących się, gdyż większość uszkodzeń DNA blokuje duplikację DNA - etap warunkujący podział komórki, którego blokada może doprowadzić do jej śmierci. Z tego powodu w komórkach wykształciły się mechanizmy umożliwiające czasową tolerancję uszkodzeń w genomie.

Jednym z nich jest proces syntezy przez uszkodzenia DNA (ang. translesion synthesis, TLS), angażujący wyspecjalizowane polimerazy zdolne do replikacji matrycy z uszkodzeniem. Polimerazy TLS działają jednak na zasadzie obusiecznego miecza, z jednej strony pozwalają komórce przeżyć w obecności uszkodzeń w DNA, a z drugiej strony często same są źródłem mutacji, zwłaszcza w czasie replikacji DNA na nieuszkodzonej matrycy. Mutacje mogą z kolei prowadzić do transformacji nowotworowej komórki. Z tego powodu udział polimeraz TLS w replikacji DNA musi podlegać ścisłej kontroli.

Precyzyjna kontrola wydaje się niezwykle istotna zwłaszcza w przypadku polimerazy jota, najbardziej mutagennej i jednej z bardziej enigmatycznych spośród wszystkich znanych ludzkich polimeraz. Rola polimerazy jota w komórce nie jest do końca jasna. Wiadomo jednak, że brak tego enzymu uwrażliwia komórki na stres oksydacyjny, wywoływany także przez czynniki będące produktami ubocznymi metabolizmu komórkowego. Wykazano również, że ilość polimerazy jota jest specyficznie indukowana w warunkach hipoksji, czyli obniżonej zawartości tlenu. Warunki takie są charakterystyczne dla większości guzów, co sugeruje udział tej polimerazy w transformacji nowotworowej. Co ciekawe, z powstawaniem nowotworów wiąże się zarówno brak, jak i nadprodukcję polimerazy jota, co sugeruje konieczność jej precyzyjnej regulacji w komórce. Co istotne, polimeraza jota, oraz inne polimerazy TLS, dzięki zdolnościom do syntezy na uszkodzonej matrycy DNA, mogą przeciwdziałać terapiom antynowotworowym, które w dużej mierze opierają się na uszkodzaniu DNA komórek intensywnie się dzielących. Modulowanie aktywności polimeraz TLS jest zatem obiecującą metodą w projektowaniu ulepszonych terapii antynowotworowych.

Cel projektu: Poznanie mechanizmu kontroli ilości i funkcjonowania polimerazy jota w komórce.

Wstępne wyniki naszych badań wskazują, że istotny wpływ na regulację ilości tego enzymu może mieć acetylotransferaza p300.

Opis badań: W proponowanym projekcie zbadamy wpływ acetylotransferazy p300 na regulację ilości białka polimerazy jota na różnych poziomach. W szczególności przyjrzymy się relacjom pomiędzy polimerazą jota i p300 w warunkach hipoksji. W proponowanych badaniach zastosujemy szeroką gamę technik stosowanych w biologii molekularnej w tym biochemicznych, mikroskopowych, bioinformatycznych.

Spodziewane efekty badawcze: Spodziewamy się, że zastosowane podejście badawcze pozwoli nam nie tylko na określenie mechanizmu kontrolującego ilość polimerazy jota w komórce, ale również pozwoli na lepsze poznanie jej funkcji. Ponadto, spodziewamy się, że nasze badania przyczynią się do precyzyjniejszego określenia regulacji białka p300, zaangażowanego z szeregiem ważnych procesów komórkowych. W dalszej perspektywie wyniki naszych badań mogą okazać się pomocne w planowaniu nowych, bardziej precyzyjnych i zindywidualizowanych terapii antynowotworowych.