

Wzrost i podziały komórkowe to fundamentalne aspekty życia. Powielanie nośnika informacji komórkowej, replikacja DNA, to kluczowy proces, który umożliwia duplikację materiału genetycznego komórki. Pomimo, że przebiega on z wysoką wiernością, nie jest jednak całkowicie wolny od błędów. Defekty replikacji DNA, nazywane ogólnie stresem replikacyjnym, są głównym czynnikiem prowadzącym do niestabilności genomowej, która jest charakterystyczną cechą rozwoju nowotworów. Aby zapobiec szkodliwym zmianom genomowym w następstwie zaburzonej replikacji DNA, komórki wyewoluowały zaawansowane szlaki naprawcze, które korygują błędy i precyzyjnie regulują proces replikacji. Mechanizmy naprawy DNA są kontrolowane przez specjalne modyfikacje białek, zwane postranslacyjnymi modyfikacjami.

Jedną z kluczowych modyfikacji potranslacyjnych jest sumoilacja, proces w którym do białek przyłączane jest małe białko o nazwie SUMO (z ang. Small Ubiquitin-like Modifier), co wpływa na ich funkcje i stabilność. Sumoilacja jest niezbędna dla życia komórek i odgrywa fundamentalną rolę w procesach naprawy DNA. Zaburzenia w procesie sumoilacji mogą prowadzić do różnorodnych chorób u ludzi, w tym do nowotworów. Chociaż SUMO zostało odkryte prawie 30 lat temu, wiele aspektów tej modyfikacji wciąż pozostaje niejasnych. Sumoilacja jest niezwykle istotna w odpowiedzi komórek na stres replikacyjny. Moje dotychczasowe badania w tej dziedzinie dowiodły, jak sumoilacja reguluje wznowienie syntezy DNA podczas stresu replikacyjnego, przy udziale homologicznej rekombinacji w modelowym organizmie *Schizosaccharomyces pombe*. Co ciekawe, odkryłem, że naprawa uszkodzeń DNA związanych ze stresem replikacyjnym jest silnie zorganizowana wewnątrz trójwymiarowej struktury jądra komórkowego i koordynowana przez sumoilację.

Nierozwiązane pytania, leżące u podstaw prezentowanego projektu badawczego, dotyczą tego, jak sumoilacja precyzyjnie reguluje naprawę DNA w tłocznym środowisku jądra komórkowego:

- Jak sumoilacja reguluje czynniki naprawy DNA, aby efektywnie wznawiać zatrzymaną syntezę DNA?
- Jak zmienia się skład białek zmodyfikowanych SUMO w zależności od lokalizacji miejsca stresu replikacyjnego?
- W jaki sposób sumoilacja kontroluje dynamikę mechanizmów naprawy DNA?

Aby odpowiedzieć na te pytania, projekt ten łączy najnowocześniejsze techniki badawcze oraz wykorzystanie modeli drożdży rozszczepkowych oraz ludzkich linii komórkowych:

1. **Śledzenie interakcji białek naprawczych z DNA:** Korzystając z zaawansowanych narzędzi biologii molekularnej, takich jak immunoprecypitacja chromatyny połączona z sekwencjonowaniem nowej generacji oraz obrazowanie żywych komórek w czasie rzeczywistym, zamierzamy pokazać, jak sumoilacja wpływa na rekrutację kluczowych białek naprawczych (Ku70, Rad51 i Rad52) w miejscach stresu replikacyjnego w drożdżach *S. pombe*.
2. **Innowacyjna technologia:** Opracujemy nową technikę o nazwie Identyfikacja SUMOilacji w miejscach zatrzymanej replikacji (z ang. Replication-Arrest SUMO Identification, RA-SUMO-ID). Poprzez połączenie znakowania sumoilowanych białek i indukowalnego zatrzymywania replikacji DNA w konkretnych miejscach w genomie, uzyskamy narzędzie do identyfikacji sumoilowanych białek w specyficznych miejscach stresu replikacyjnego.
3. **Implikacje dla ludzi:** Aby zbadać ewolucyjne zachowanie mechanizmów naprawy DNA regulowanych przez sumoilację między drożdżami a ludźmi, przeanalizujemy wpływ regulatorów SUMO na rekrutację białek naprawczych, takich jak KU70 i RAD51 w ludzkich komórkach.

Projekt ten ma na celu ujawnienie, jak sumoilacja organizuje naprawę DNA podczas stresu replikacyjnego. Uzyskane dane mogą odkryć unikalne cechy sumoilacji, co może ułatwić specyficzną eliminację komórek nowotworowych. Ponieważ szlaki zależne od SUMO są ewolucyjnie zachowane zarówno u drożdży jak i w komórkach ludzkich, nasze odkrycia mogą otworzyć drogę do nowatorskich terapii przeciwnowotworowych ukierunkowanych na inhibicję specyficznych regulatorów sumoilacji.