

Genotoksyczność antymonu u drożdży *Saccharomyces cerevisiae***STRESZCZENIE**

Antymon trójwartościowy jest półmetalicznym pierwiastkiem o znanym od dawna potencjale do negatywnego oddziaływania na zdrowie człowieka. Mimo tego, spektrum zastosowań antymonu w przemyśle jest szerokie i znana jest także rola związków antymonu w medycynie, gdzie wykorzystywane są jako leki przeciwdziałający leishmaniozie - tropikalnej chorobie wywoływanej przez pasożytnicze pierwotniaki. W związku z zastosowaniem antymonu w przemyśle, medycynie i emisją tego pierwiastka do biosfery setki ludzi są narażone na zwiększoną ekspozycję na ten metaloid. Niestety mechanizmy toksyczności antymonu są słabo poznane. Dlatego celem tej pracy było zbadanie molekularnych mechanizmów genotoksyczności Sb(III) z wykorzystaniem modelowego organizmu drożdży piekarniczych *Saccharomyces cerevisiae*. Przeprowadzone eksperymenty miały na celu określenie w jaki sposób oraz jakiego rodzaju uszkodzenia DNA generuje antymon. W pracy zbadano rolę punktów kontrolnych cyklu komórkowego i poszczególnych ścieżek naprawy DNA w odpowiedzi na stres antymonowy. Przetestowano również jaki udział w genotoksyczności antymonu mają reaktywne formy tlenu, a także wpływ antymonu na DNA telomerowe oraz filamenty aktynowe i mikrotubule. Z przeprowadzonych eksperymentów uzyskano pośrednie dowody sugerujące, że Sb(III) wykazuje zdolność do generowania dwuniciowych pęknięć DNA, których natura powstawania jest niezależna od replikacji i stresu oksydacyjnego. Spójne z tym odkryciem było wykazanie tworzenia się centrów naprawczych dwuniciowych pęknięć DNA w formie skupisk Rad52. Wykazano również potencjał antymonu do generowania jednoniciowych przerw w DNA, zaburzenia struktury cytoszkieletu aktynowego i tubulinowego, a także zdolność do wywoływania dysfunkcji telomerów.

Seweryn Mucha

*Antimony genotoxicity in yeast Saccharomyces cerevisiae***ABSTRACT**

Trivalent antimony is a metalloid which negative impact for human health is known for a long time. Despite this fact, antimony application is widespread in industry and medicine where antimony compounds are used in treatment of leishmaniasis, a tropical disease caused by protozoan parasites. Due to application of antimony in the industry, medicine and its emission to biosphere hundreds of people are at risk of increased antimony exposure. Unluckily, mechanisms of antimony toxicity are still poorly understood. This was the reason to investigate molecular mechanisms of antimony toxicity using *Saccharomyces cerevisiae* budding yeast as a model organism. The main goals of conducted experiments were to determine what is the type of antimony caused DNA damage and what is the mechanism of their formation. In this study the role of cell cycle checkpoints and several DNA repair pathways were tested in response to antimony generated stress. It was also investigated what is the impact of reactive oxygen species in genotoxicity caused by antimony and how antimony influences telomere DNA, microtubules and actin filaments. The experiments revealed that Sb(III) is able to generate double strand breaks, which arise independently of replication and oxidative stress. Cohesive with this observation was also formation of Rad52 foci, which corresponded to double strand break repair centres. Moreover, potential of antimony to generate ssDNA gaps, disrupt telomeres or cytoskeleton structures like microtubule and actin filaments was also demonstrated.

Seweryn Mucha