

Hem jest ważnym kofaktorem niezbędnym do prawidłowego działania wielu białek, w tym hemoglobiny czy cytochromów. Wolny hem może być jednak toksyczny dla komórek, wywołując stres oksydacyjny, prowadzący przede wszystkim do uszkodzenia błon komórkowych. Poziom wolnego hemu musi być więc ściśle kontrolowany. Taką rolę pełnią między innymi oksygenazy hemowe (Hmox1 i Hmox2), które rozkładają hem do biliwerdyny, żelaza i tlenku węgla. Hmox1 jest indukowana w odpowiedzi na stres i jest obecna zarówno w cytoplazmie jak w jądrze. Hmox2 jest aktywna przez cały czas na podobnym poziomie i zlokalizowana jest w cytoplazmie. Rola jądrowej Hmox1 jest wciąż nieznana.

Przypuszczamy, że hem może pełnić nieznaną wcześniej rolę i działać bezpośrednio na kwasy nukleinowe, wiążąc się do G-kwadrupleksów (G4). Są to nietypowe struktury powstające na DNA i RNA w miejscach bogatych w guaninę, które mogą utrudniać replikację DNA lub wpływać na poziom ekspresji genów. Ich rozpoznawaniem i rozplataniem zajmują się wyspecjalizowane białka. Nasze wstępne badania wskazują, że niedobór jądrowej Hmox1 prowadzi do nagromadzenia struktur G4 w komórkach, czemu towarzyszy wzrost ekspresji genów związanych z ich rozpoznawaniem. Wykazaliśmy też, że białko Hmox1 lokalizuje się bezpośrednio przy G4. Z badań fizykochemicznych wiadomo, że struktury G4 tworzone w buforach, są stabilizowane przez hem. Interakcje takie nie były badane w układach biologicznych. **Nasza hipoteza zakłada, że hem jest wewnątrzkomórkowym stabilizatorem struktur G4, zaś Hmox1 dzięki usuwaniu hemu ułatwia ich destabilizację i rozplatanie. Przypuszczamy, że Hmox1 może stanowić część kompleksu rozpoznającego G-kwadrupleksy.** Celem projektu jest weryfikacja tej hipotezy.

Będziemy szukali odpowiedzi na cztery pytania: i) jaka jest rola Hmox1 i Hmox2 w kontrolowaniu cytoplazmatycznej i jądrowej frakcji wolnego hemu; ii) czy oksygenazy hemowe chronią komórkę przed akumulacją G4; iii) czy jądrowa Hmox1 zapobiega stresowi replikacyjnemu i destabilizacji genomu, czyli ujemnym skutkom obecności struktur G4; iv) jak wykrywać struktury G4 w jądrach żywych komórek. Znalezienie odpowiedzi na te pytania może wskazać niedoceniany dotychczas mechanizm toksyczności hemu i przeoczoną funkcję Hmox1.