

Rola i współdziałanie dehydrogenazy AidB i dioksygenazy AlkB w naprawie uszkodzeń zasad DNA i RNA

DNA wszystkich żywych organizmów jest stale narażone na szkodliwe czynniki pochodzenia zewnętrznego i wewnętrznego (jako skutek uboczny naturalnych procesów metabolicznych), ale, na szczęście, istoty żywe są również dobrze przygotowane do naprawy stale pojawiających się uszkodzeń.

Ostatnio odkryto, że oprócz naprawy na drodze BER i NER, gdzie (najogólniej mówiąc) uszkodzone zasady są wycinane i zastępowane nowymi, istnieje inny skuteczny mechanizm naprawy z udziałem dioksygenazy AlkB. Jest to enzym naprawczy, które usuwa jedynie dodatkowy podstawnik stanowiący uszkodzenie, przywracając w ten sposób naturalną strukturę DNA. Komórkowa 'produkcja' AlkB i jeszcze trzech innych białek, w tym dehydrogenazy AidB, jest indukowana pod wpływem niskich dawek czynnika uszkadzającego, tak, aby komórka była przygotowana do obrony przed wyższym stężeniem mogących pojawić się w środowisku mutagenów.

W wyniku reakcji bezpośredniego usunięcia przez AlkB uszkodzenia odtwarzana jest nieuszkodzona zasada, ale powstają toksyczne i mutagenne produkty uboczne: formaldehyd, glioksal czy dialdehyd malonowy. Wyniki naszych badań wskazują, że aktywność AlkB jest wydajnie hamowana *in vitro* przez uboczne produkty reakcji.

Biologiczna rola i substraty AidB nie są znane. Wiadomo, że AidB nie naprawia uszkodzeń w DNA, jej budowa wskazuje na możliwe powinowactwo do substratów drobnocząsteczkowych. Moje badania wstępne pokazały, że bakterie pozbawione białka AidB są bardziej wrażliwe na formaldehyd i glioksal niż szczep typu dzikiego, co doprowadziło to hipotezy, że funkcją dehydrogenazy AidB może być **unieszkodliwianie wysoce reaktywnych produktów ubocznych powstających w wyniku naprawczego działania AlkB**, a aby zapobiec uwalnianiu ich do komórki, **enzymy te mogą ze sobą bezpośrednio współdziałać w procesie utrzymania homeostazy.**

Nasze badania nad funkcją dehydrogenazy AidB związanej z naprawą kwasów nukleinowych i zjawiskiem naprawy RNA są całkowicie nowatorskie. Specyficzność substratowa i mechanizm działania dehydrogenazy AidB jest jak dotąd nieznan. Zjawisko naprawy uszkodzeń zasad RNA stwierdzono tylko dla modyfikacji metylacyjnych, które występują także naturalnie. My natomiast odkryliśmy, że AlkB usuwa z RNA także mostki etenowe zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Proponowane badania mogą prowadzić do ważnych odkryć. Proponowane tutaj badania mają kluczowe znaczenie dla zrozumienia mechanizmów, dzięki którym komórka utrzymuje homeostazę.

Planowane badania mają bardzo duże znaczenie poznawcze, ponieważ kwestie dotyczące naprawy uszkodzeń kwasów nukleinowych są kluczowe dla zrozumienia procesów nowotworzenia, a same badane przez nas uszkodzenia są wskaźnikami narażenia organizmów na środowiskowe czynniki rakotwórcze. W szerszej perspektywie badania te mogą więc mieć wpływ na rozwój diagnostyki medycznej i terapii przeciwnowotworowych. Zrozumienie roli enzymów naprawczych jest natomiast pierwszym krokiem w poszukiwaniu inhibitorów i projektowaniu leków. Nasze wyniki mogą być również silnym argumentem w toczącej się w środowisku naukowym dyskusji dotyczącej istotności bezpośredniej naprawy RNA. Mimo obiecujących danych dotyczących naprawy metylowych uszkodzeń RNA przez enzymy typu AlkB, potencjalne znaczenie demetylacji RNA wymaga dalszej weryfikacji, gdyż metylacja RNA występuje również naturalnie. Badane przez nas uszkodzenia zasad RNA nie odgrywają żadnej roli biologicznej, więc ich naprawa może być silnym argumentem w dyskusji na temat znaczenia bezpośredniej naprawy RNA.

Wyniki uzyskane w tym projekcie pomogą w planowaniu przyszłych badań dotyczących innych ludzkich i roślinnych homologów AidB i AlkB biorących udział w naprawie kwasów nukleinowych. Wyjaśnienie molekularnego mechanizmu działania przyczyni się w znacznym stopniu do zrozumienia prawdziwej natury tych ważnych, występujących u wszystkich żywych organizmach, enzymów.