

S-nitrozacja białek jako bodziec do wycieku DNA z jądra komórkowego: w poszukiwaniu mechanizmu

DNA jest nośnikiem informacji genetycznej. W komórkach zwierzęcych zlokalizowany jest jedynie w jądrze komórkowym i mitochondriach. Obecność DNA w cytoplazmie jest dla komórki sygnałem, że została zainfekowana przez wirusy czy bakterie lub że uszkodzenia DNA w jądrze są zbyt duże. Dlatego komórki zawierające cytoplazmatyczny DNA powinny być jak najszybciej usunięte przez układ odpornościowy lub powinny rozpocząć proces programowanej śmierci (apoptozę). Jeśli te mechanizmy zawiodą, komórki z cytoplazmatycznym DNA powinny przynajmniej przestać się dzielić, żeby zapobiec rozprzestrzenianiu się zakażenia lub utracie stabilności genetycznej.

S-nitrozacja jest potranslacyjną modyfikacją, która wpływa na funkcję białek. Fizjologiczna, kontrolowana S-nitrozacja jest ważna w utrzymaniu dobrej kondycji komórek śródbłonna. S-nitrozacja patologiczna może pojawić się w każdym rodzaju komórek, między innymi podczas stanu zapalnego. Istnieją też związki, które mogą prowadzić do nasilenia S-nitrozacji białek i są m.in. w czerwonym mięsie, tak często wskazywanym jako czynnik promujący transformację nowotworową. S-nitrozacja białek jest procesem odwracalnym, a enzymem denitrozującym jest GSNOR. Usuwa on S-nitrozację z reszt aminokwasowych, w wyniku czego uwalniany jest tlenek azotu (NO).

Nasze wyniki wstępne wskazują, że **usunięcie enzymu denitrozującego GSNOR z komórek śródbłonna prowadzi do pojawienia się DNA w ich cytoplazmie, co jest biologiczną anomalią. Co więcej, cytoplazmatyczne DNA lokalizuje się w bezpośrednim sąsiedztwie agregatów białkowych, czyli skupisk dysfunkcyjnych, często źle sfaldujących białek. Komórki pozbawione GSNOR, zamiast ulec śmierci komórkowej lub przynajmniej spowolnić cykl podziału, dzielą się jeszcze intensywniej.** Analogiczną sytuację obserwujemy w komórkach śródbłonna izolowanych od pacjentów w podeszłym wieku. Dodatkowo **charakteryzują one się zaburzonym kariotypem** (zbyt dużą lub zbyt małą liczbą chromosomów). Na podstawie tych wyników wysunęliśmy hipotezę, że nadmierna **S-nitrozacja białek zaburza naprawę DNA oraz prowadzi do zwiększonej przepuszczalności otoczki jądrowej, co sprzyja pojawieniu się fragmentów DNA w cytoplazmie.** Ponadto, modyfikacja ta **uniemożliwia komórkom uruchomienie odpowiednich szlaków sygnałowych** informujących o zagrożeniu i pozwalających na samounicestwienie komórki na ścieżce apoptozy. W konsekwencji dochodzi do zaburzeń w stabilności materiału genetycznego komórki, co może nieść zagrożenie nowotworzeniem.

Pracując na modelu pierwotnych komórek śródbłonna, w których za pomocą narzędzi biologii molekularnej będziemy modulować poziom S-nitrozacji białek, chcemy odpowiedzieć na następujące pytania: i) W jaki sposób S-nitrozacja białek prowadzi do wycieku DNA z jądra komórkowego? ii) Czy obecność agregatów białkowych ma znaczenie w usuwaniu cytoplazmatycznego DNA? iii) Dlaczego komórki nie przestają się dzielić w odpowiedzi na obecność cytoplazmatycznego DNA? iv) Czy takie komórki mogą zapoczątkować tworzenie się guza nowotworowego? Poznanie tych mechanizmów może pomóc, z jednej strony, w określeniu regulatorów odpowiedzi na cytoplazmatyczne DNA, a z drugiej, zrozumieniu powstawania skutków ubocznych związków modulujących poziom S-nitrozacji białek, które obecnie są badane pod kątem wykorzystania między innymi w terapii astmy oskrzelowej.