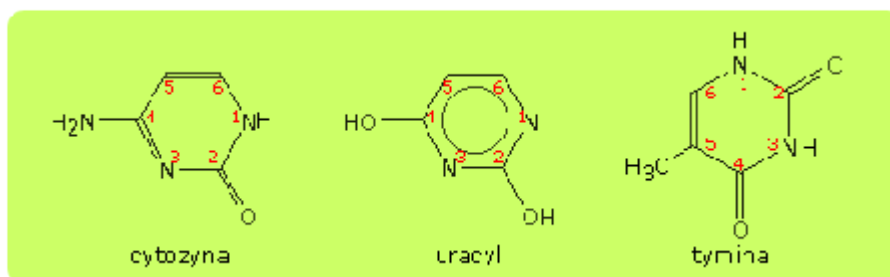


problematyczny uracyl



Zgodnie z obecnym stanem wiedzy genetyków, pierwszym materiałem genetycznym na Ziemi był kwas rybonukleinowy (RNA), którego funkcję podstawowej cząsteczki kodującej informację genetyczną, z biegiem czasu przejął kwas deoksyrybonukleinowy (DNA), w którym charakterystyczny dla RNA uracyl został zastąpiony tyminą. Taka zmiana zwiększyła trwałość DNA.

Można sobie zatem wyobrazić zdziwienie naukowców gdy okazało się, że uracyl nadal występuje w DNA, tyle że w małych ilościach.

Na skutek spontanicznej lub enzymatycznej deaminacji (eliminacji z cząsteczki związku chemicznego grupy aminowej -NH₂) cytozyny, w skutek tego powstają błędnie sparowane zasady U:G zamiast prawidłowych C:G.

Przyjmuje się, że w komórkach człowieka w ciągu doby 100-500 cząsteczek cytozyny może zostać przekształconych w uracyl. Jego obecność czasami bywa wynikiem włączania cząsteczek dUMP zamiast dTMP podczas replikacji DNA. Wówczas mamy do czynienia z U:A zamiast T:A.

Obecność w DNA par U:G jest potencjalnie mutagenna (C → T). Dlatego w takich przypadkach uracyl jest zwykle rozpoznawany i usuwany przez glikozylazy, działające w ramach mechanizmu naprawy DNA typu BER.

W komórkach eukariotycznych występują co najmniej cztery takie białka, oznaczone symbolami UNG, SMUG, TDG i MBD4. Natomiast pary U:A (mniej stabilne od A:T) mogą być tolerowane przez komórkę i nie zmieniają właściwości helisy DNA.

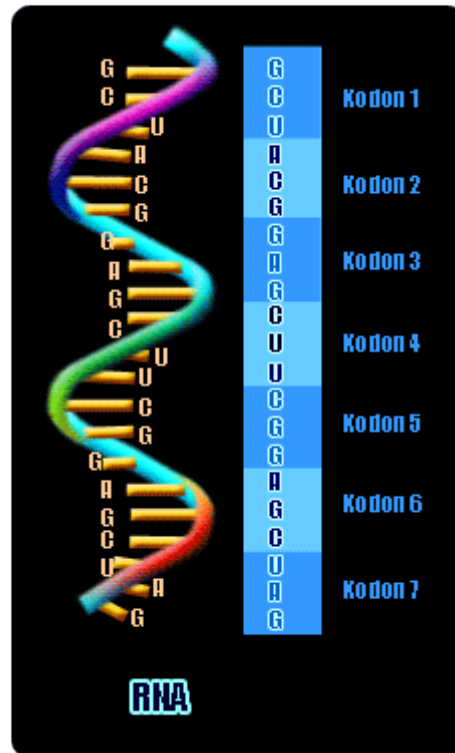
Jak wykazują badania ludzkiego DNA, jeśli uracyl nie zostanie usunięty z genomu, zasila jego endogenną pulę zwykle w ilości 10⁴/genom.

Konsekwencje biologiczne obecności uracylu w DNA mogą być wręcz sprzeczne - w jednych przypadkach może być wręcz niezbędny do normalnego funkcjonowania organizmu, w innym natomiast może go zniszczyć.

Dr n. med. Marek Jurgowiak i prof. dr hab. Ryszard Oliński we wspólnym artykule w styczniowym numerze WIEDZY I ŻYCIA rozpatrują różne przypadki i skutki obecności uracylu, opisując go jako przyjaciela, strażnika porządku lub wroga.

PRZYJACIEL

Organizmy kręgowców są zdolne do wytwarzania sporej różnorodności przeciwciał (Ig) w odpowiedzi na obecność różnego typu obcych antygenów nawet, jeżeli nie miał z nimi kontaktu. Szacuje się, że w ciągu całego życia wytwarzamy ok. 10⁹ przeciwciał, co przewyższa możliwości kodowania genomu. Duża różnorodność przeciwciał jest wynikiem somatycznego różnicowania genów. Geny IgG składają się z segmentów: C (stałe), V (zmienne), J (łącznie) i D (segmenty różnorodności).



Odcinek DNA kodujący przeciwciało tworzy się przez rearanżację genu we wczesnej fazie dojrzewania limfocytów B (komórek odpornościowych). Region V jest stabilny tylko do momentu aktywacji limfocytu B. Związanie antygenem w tym segmencie zwiększa zróżnicowanie przeciwciał. Pojawiają się przeciwciała o coraz większym powinowactwie do antygeny. Częstość mutacji szacuje się na 103 par zasad regionu V na jedno pokolenie komórkowe. Jest to 106 razy więcej, niż w przypadku mutacji spontanicznych zachodzących w innych genach.

Deaminacja cytozyny w segmentach V genu Ig podczas różnicowania i dojrzewania przeciwciał skutkuje powstawaniem hipermutacji somatycznych. Z kolei za deaminację odpowiedzialny jest enzym AID (indukowana aktywacja limfocytów B deaminaza cytozyny), dzięki któremu powstają pary U:G, co skutkuje różnym podstawieniem zasad.

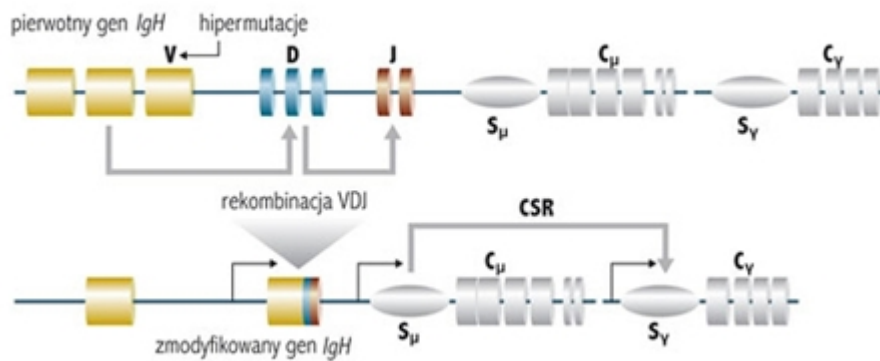
Podsumowując - uracyl jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego.

STRAŻNIK PORZĄDKU

We wspomnianej publikacji autorzy wskazują na dość istotną, regulacyjną funkcję uracylu w DNA. Jako przykład posłużyło im przeobrażenie muszki owocowej, w czasie którego dochodzi do wzrostu liczby cząsteczek uracylu i jednocześnie spadku aktywności enzymów wstawiających tymine i usuwających uracyl z DNA.

Wskazują również na niezbędność uracylu w ludzkich spermatocytach i embrionalnych komórkach macierzystych. Również na wysoki poziom mutacji w DNA aktywnym transkrypcyjnie, związany z obecnością dużych ilości uracylu w danym odcinku kwasu nukleinowego. Na regulację wpływa również dość częsta zamiana w cząsteczce RNA cytozyny w uracyl, co odbywa się podczas modyfikacji cząsteczki matrycowej do syntezy białka mRNA. Można to zaobserwować podczas powstawania apolipoproteiny B - deaminacja cytozyny w mRNA kodującym apolipoproteinę apoB-100 zmienia trójkę kodującą CAA na UAA, co zatrzymuje odczyt informacji genetycznej i prowadzi do powstania krótszej wersji białka, czyli apoB-48 o innych właściwościach. W ten sposób na bazie jednego genu mogą powstawać różne produkty białkowe.

Zrozumienie tego procesu jest jednocześnie wytłumaczeniem produkcji ogromnej różnorodności białek przy ograniczonej do 35-50 tys. liczbie genów.



WRÓG

Ale tak jak każdy medal, moneta itd. mają dwie strony, również obecność uracylu ma swoje drugie oblicze. Bywa, że zamiast chronić i kontrolować - zabija.

Gdy w komórkach nagromadzi się spora liczba mutacji i nie będą działały mechanizmy procesu wzrostu i różnicowania, wówczas dochodzi do transformacji nowotworowej, będącej konsekwencją nieusunięcia uracylu przed replikacją cząsteczki DNA.

Autorzy artykułu wskazują, iż: " w warunkach fizjologicznych ekspresja AID jest ograniczona do aktywowanych limfocytów B, a jego działanie do segmentów V genów Ig. Nieprawidłowa ekspresja enzymu może się wiązać z akumulacją mutacji w innych genach, a to czasami prowadzi do kancerogenezy".

Na arenie międzynarodowej pojawia się coraz więcej publikacji dotyczących mutacji genowych, szczególnie zaburzeń aktywności AID w procesie nowotworzenia. Np. japoński zespół Tsutomu Chiby udowodnił, iż nadmierna synteza białka AID w komórkach nabłonkowych powiązana jest z dużą liczbą mutacji genu p53 zwanego "strażnikiem genomu". Liczba mutacji spada po wyciszeniu genu AID za pomocą odpowiedniego siRNA (o długości ok. 21-24 par zasad).

Hipermutacje w niektórych genach może powodować nieprawidłowa ekspresja genu AID, np. w p53, co potwierdzają wyniki badań ludzkich hepatocytów (prowadzi do gromadzenia mutacji w genach c-myc i pim). Taką ciągłą ekspresją AID związaną z mutacjami genu c-myc wykryto w chłoniakach wywodzących się z limfocytów T. Taki sam typ ekspresji w limfocytach B prowadzi do rozwoju chłoniaków nieziarniczych i białaczki limfatycznej przewlekłej.

Podsumowując, autorzy stwierdzają, iż uracyl jest jednym z najbardziej pierwotnych uszkodzeń DNA, a jedynie drogą ewolucji komórki nauczyły się wykorzystywać jego obecność dla własnych celów.