

Új kapcsolatok az oxidatív DNS károsodás és a gyulladások kialakulása között

Az oxidatív módon módosult fehérjék, lipidek és RNS-ek általában lebomlanak, míg a DNS bázisainak és szálainak oxidatív károsodásait ki kell javítani a genomi integritás megőrzésének érdekében. A reaktív oxigén származékok elsődleges célpontja a DNS-bázisok között a legalacsonyabb oxidációs potenciállal rendelkező guanin. Bár a guanin bázis léziók közül több fajta is létezik az oxidáló ágensek tulajdonságaitól függően, a leggyakoribb elváltozás mégis a 7,8-dihidro-8-oxoguanin (8-oxoG). Emlősökben az intrahelikális 8-oxoG-t, egyedi elektromos tulajdonságai alapján, a 8-oxoguanin DNS-glikoziláz 1 (OGG1) ismeri fel és távolítja el a sejtmagok és mitokondriumok genomjából a báziskivágásos javítás (base excision repair, BER) során. Az így kivágódó 8-oxoG bázisról korábban azt gondolták, hogy nincs biológiai hatása, és egyszerűen csak távozik a sejtekből, illetve szervekből. Ha nem történik javítás, a 8-oxoG adenin bázissal kerül párba a DNS-replikáció során, ami transzverziós mutációt eredményez. Az OGG1 knock-out egerek a felhalmozódó 8-oxoG ellenére nem mutatnak lényegesebb fenotípusos eltérést, vagy fokozott hajlamot tumor képzésre vad típusú társaikhoz képest, még akkor sem, ha krónikus oxidatív stressznek vannak kitéve. Meglepő módon, az *Ogg1*^{-/-} egerek ellenállónak bizonyultak a *H. pylori* fertőzés keltette gyulladással, továbbá LPS- vagy oxazonon kezeléssel kiváltott gyulladással szemben, ami arra enged következtetni, hogy az OGG1-nek (a DNS-javító mechanizmusoktól függetlenül), és/vagy a szabad 8-oxoG-nak szerepe van a gyulladások kialakulásában. Ennek megfelelően, az OGG1-közvetített 8-oxoG kijavítás hiánya a légúti hámban csökkentette az allergiás gyulladás intenzitását az asztma egy egér modelljében (Bácsi et al. 2013). Nemrégben egy kísérletsorozatban az OGG1 egy olyan új funkcióját írták le, amit a DNS-ből kivágott 8-oxoG megkötésével képes kifejteni (Boldogh et al. 2012). Kimutatták, hogy az OGG1 rendelkezik egy, a katalitikustól független, 8-oxoG kötőhellyel és a kivágott termékével komplexben nemcsak sokkal hatékonyabban távolítja el az oxidált guanint, hanem olyan térszerkezeti változáson megy át, ami lehetővé teszi Ras (Boldogh et al. 2012), Rac1 (Hajas et al. 2013) és Rho (Luo et al. 2014) szabályzó GTP-ázokhoz való kötődését. Ez a kapcsolódás elősegíti a GDP lecserélődését GTP-re, ami ezen a szabályzó GTP-ázok aktiválásához vezet. Kimutatták, hogy az OGG1/8-oxoG komplex képződése MEK/ERK aktivációhoz vezethet a Ras, fokozott ROS képződéséhez a Rac1/NOX4 vagy az α -simaizom aktinnak stressz rostokká történő polimerizációjához a Rho GTP-ázok aktiválásán keresztül. Nemrégiben az is kiderült, hogy az NF- κ B által szabályozott génexpressziót segíti a 8-oxoG

felhalmozódása és az oxidatív módon módosult OGG1 odakötődése a promoter régiókban, a sejtek TNF- α expozíciója után. Az OGG1 kötődése a 8-oxoG-hoz elősegíti az NF- κ B DNS-hez tapadását. OGG1 hiányában csökken az NF- κ B kötődése a promoterekhez, valamint a TNF- α kezelés által kiváltott transzkripciós válasz (Pan et al. 2016).