Abstrakt

Poškozením DNA se rozumí jakákoli změna nebo modifikace struktury DNA, která se odchyluje od jejího přirozeného stavu. Abasické místo (Ap místo) je jedním z nejčastějších poškození DNA, které vzniká spontánní depurinací/depyrimidinací nebo enzymatickým odstraněním báze. Pokud se neopraví, může vést ke genetické mutaci a potenciálně způsobit onemocnění, jako je například rakovina. Pochopení mechanismu opravy DNA je zásadní pro lékařský výzkum a aplikaci.

Bakteriální MutM je glykosyláza opravující DNA, která odstraňuje poškození DNA vzniklé oxidačním stresem a zabraňuje mutacím a genomové nestabilitě. MutM patří do rodiny prokaryotických enzymů Fpg/Nei a je strukturně i funkčně podobná se svým eukaryotickým protějškům, jako jsou NEIL1-NEIL3. Zde prezentuji dvě krystalové struktury MutM z patogenní *Neisseria meningitidis*: MutM holoenzym a MutM vázaný na DNA. Volný enzym existuje v otevřené konformaci, zatímco po vazbě na DNA, dochází k podstatným strukturním změnám a přeskupení domén enzymu i ohybu DNA.

Jednou z poškození DNA opravovaných MutM je Ap místo, které, pokud není opraveno, může spontánně vést k vytvoření mezivláknového kovanetního prokřížení DNA (Ap-ICL) se sousedním adeninem na opačném vlákně DNA. Je známo, že glykosyláza NEIL3 odstraňuje Ap-ICL. Pomocí série různých oligonukleotidů jsme zkoumali rychlost tvorby, výtěžky a stabilitu Ap-ICL. Naše zjištění ukazují, jak různé báze v blízkosti Ap místa mění rychlost a výtěžek tvorby Ap-ICL *in vitro*. Na základě našich experimentálních údajů o tvorbě Ap-ICL a známé biochemii Ap místa jsme odhadli počet Ap-ICL v buňce.