

DOKTORAND: Marie Lofstad
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for biovitenskap
FAGOMRÅDE: Fysikalsk biokjemi
VEILEDERE: K. Kristoffer Andersson, Hans-Petter Hersleth,
Åsmund K. Røhr, Marta Hammerstad
DISPUTASDATO: 3. februar 2017

AVHANDLINGENS *“Activation pathways of the class Ib*
TITTEL: *ribonucleotide reductase in Bacillus cereus”*

Kroppen har flere enzymer som er livsviktige for at naturlige prosesser skal skje optimalt. Én av kroppens viktigste prosesser er omdannelsen av ribonukleotider til deoksyribonukleotider, som er byggesteiner i DNA. Denne prosessen styres av enzymet ribonukleotid reduktase (RNR), som er svært viktig for alle levende organismer. Dersom enzymet ikke fungerer som det skal, kan det ha katastrofale konsekvenser for cellene. Kreftceller har blant annet unormalt høy RNR-aktivitet og celledeling. Kunnskap om RNR har derfor vært viktig for utviklingen av gode kreftmedisiner.

Sykdomsfremkallende bakterier er også avhengige av RNR for å fungere. Ved å designe medisiner som forstyrrer RNR sin funksjon, kan slike bakterier uskadeliggjøres. I sitt doktorgradsarbeid har Marie Lofstad studert RNR-enzymet fra *Bacillus cereus*, en jordbakterie som kan gi matforgiftning og som er beslektet med miltbrann-bakterien *Bacillus anthracis*. RNR-enzymene fra disse bakteriene er svært like de vi finner i mennesker. Derfor er det nødvendig å finne ut hvordan de skiller seg fra hverandre i oppbygging og funksjon, slik at det kan lages medisiner som kun slår ut de skadelige bakteriene. Lofstad har i sitt arbeid sett nærmere på en variant av RNR – klasse Ib – som finnes i mange bakterier. Denne RNR-varianten består av to typer proteiner, ett stort og ett lite, som samarbeider om å lage DNAets byggesteiner. I denne studien har det minste proteinet, kalt NrdF, blitt studert ved hjelp av ulike biokjemiske og biofysiske metoder.

NrdF er et metallenzym, dvs. det er avhengig av metallioner (mangan eller jern) for å fungere. Dersom det bruker mangan må det bli aktivert av et annet protein, NrdI, som igjen blir aktivert av en ukjent partner. I dette arbeidet har Lofstad identifisert tre proteiner – såkalte flavodoksinreduktaser (FNR) – i *Bacillus cereus* som alle er i stand til å aktivere NrdI med elektronoverføring. Det ene proteinet, FNR2, gjør dette med en mer enn ti ganger høyere hastighet enn de to andre, og kan sammen med NrdI aktivere NrdF. Lofstad har også studert det aktive NrdF-enzymet ned på atom- og elektronnivå, for å forstå hvordan det fungerer i detalj. Mennesker har et svært lignende RNR-enzym som bruker jern og som er uavhengig av NrdI og FNR. Disse resultatene kan derfor være viktige for å lage medisiner som forhindrer NrdI og FNR fra å aktivere NrdF, uten å angripe RNR direkte.