

Laboratoř CD spektroskopie nukleových kyselin se zabývá studiem strukturních vlastností DNA – molekuly, v níž jsou pomocí 4-písmenového kódu uloženy informace o výstavbě a fungování všech známých organismů na Zemi. K zakódování všech bílkovin, které se vyskytují v lidském těle stačí DNA méně než 2% jejího genomu. Zbytek je z převážné většiny tvořen dlouhými úseky opakovaných jednoduchých sekvenčních motivů. A právě takovéto motivy se vyznačují schopností nabývat různých anomálních uspořádání, výrazně odlišných od klasického modelu DNA Watsona a Cricka. Schopnost jednotlivých sekvenčních motivů nabýt určitého charakteristického uspořádání je podstatou specifického rozpoznávání mezi DNA a proteiny. Vzájemné interakce mezi DNA a proteiny pak řídí genovou expresi. Zapínají a vypínají jednotlivé geny a spouštějí kaskády biochemických reakcí, které jsou podstatou života.

Základním uspořádáním DNA je pravotočivá šroubovice tvořená dvojicí antiparalelně orientovaných řetězců. Postupně objevené anomální struktury se liší od klasického modelu párováním bází (tedy nejen párování A s T a G s C), smyslem vinutí šroubovice (tedy i levotočivá šroubovice), orientací řetězců (tedy i paralelní) i počtem řetězců v molekule (triplexy, quadruplexy i uspořádané jednořetězce). **K poznání řady z nich naše laboratoř přispěla.**

Hlavní metodou laboratoře je CD spektroskopie - optická metoda, která citlivě rozpoznává způsob skládání základních stavebních kamenů DNA - nukleotidů do uspořádaných struktur. Poskytuje pro jednotlivé struktury charakteristická CD spektra. **V letošním roce jsme opublikovali přehlednou práci shrnující naše zkušenosti s touto metodou:** <http://www.ibp.cz/labs/LSNA/PDFs/NAR-2009.pdf>

V posledním desetiletí studujeme nukleotidové sekvence, zejména z lidského genomu, které jsou významné z hlediska jejich funkce a nebo patologie. Prostudovali jsme např. konformační vlastnosti trinukleotidových motivů, které se v genomech prodlužují, přičemž toto prodlužování je spojeno se vznikem závažných, zejména neurodegenerativních, onemocnění jako je např. syndrom fragilního chromozómu X. **Charakterizovali jsme anomální struktury, kterých jednotlivé motivy nabývají a které jsou pravděpodobně příčinou jejich prodlužování v genomu a rovněž změny v těchto sekvencích, které vzniku anomálních struktur brání.**

V současné době studujeme čtyřetězcová uspořádání DNA - kvadruplexy. Kvadruplexy jsou důležité útvary, které se vyskytují v promotorech, tj. řídicích oblastech, řady genů, včetně onkogenů a kontrolují jejich expresi. **Nalezli jsme např. místo nejpravděpodobnějšího vzniku cytozinového kvadruplexu v promotoru onkogenu c-myc a navrhli jsme jeho strukturu.**

Dalším důležitým místem tvorby kvadruplexů jsou telomery. Lidská telomerní DNA je tvořena přibližně 1000x opakovaným hexanukleotidem G3TTA. V průběhu života se telomerní DNA postupně zkracuje. Když se zkrátí zcela, příslušná buňka umírá. Když je naopak zabráněno tomuto zkracování, což zařizuje enzym zvaný telomeráza, buňka nestárne, je věčná, ale rakovinná. Přítomnost kvadruplexu drží telomerázu na uzdě. **Zcela nedávno jsme zjistili, že lidská telomerní DNA je tvořena sadou malých kvadruplexů uložených za sebou tak jako korálky na niti. Je to důležité zjištění, neboť umožňuje vysvětlit postupné zkracování telomery v průběhu stárnutí, nikoli celé telomery najednou.**