

Translace

- znovu a od začátku?

PETR ZOUHAR

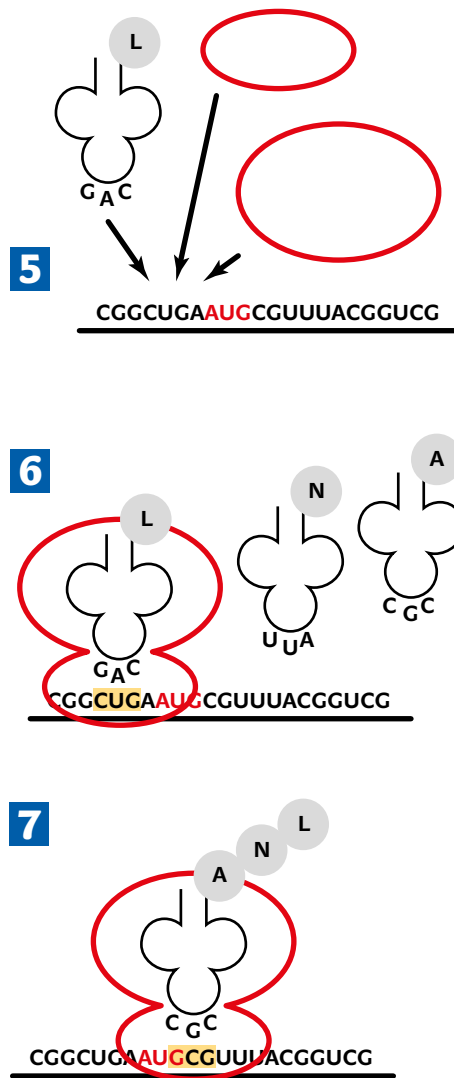
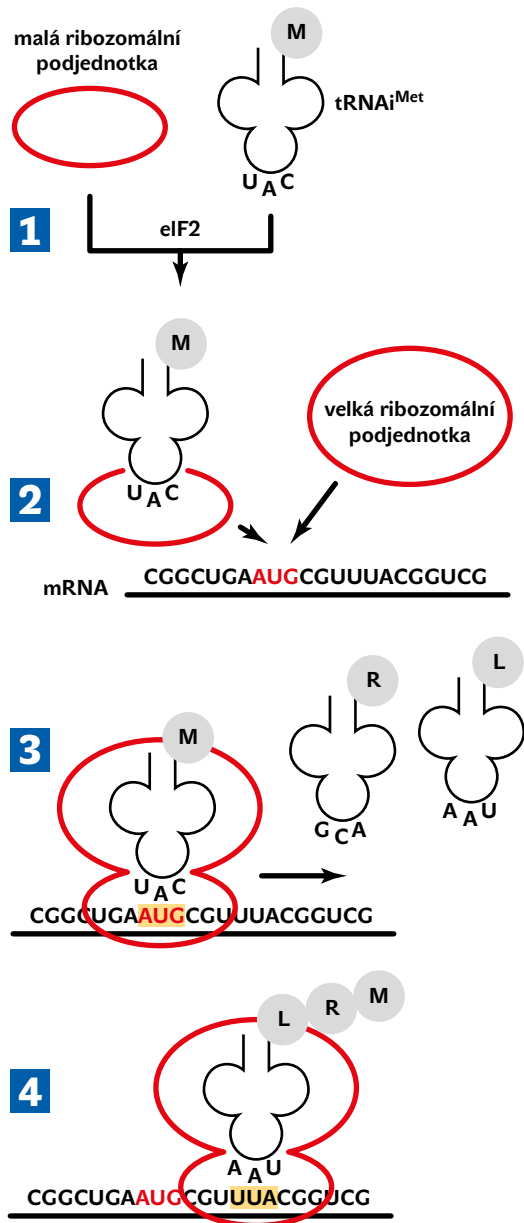
Mgr. Petr Zouhar (*1985) je postgraduálním studentem Přírodovědecké fakulty UK v Praze. Ve Fyziologickém ústavu AV ČR, v. v. i., se zabývá zejména metabolismem tukové tkáně a s tím spojenou problematikou obezity a diabetu.

Translace patří k těm několika málo důvěrně známým procesům molekulární genetiky, o kterých se musí alespoň zmínit každý středoškolský učitel biologie. Za dlouhá desetiletí výzkumu jsme o ní nashromáždili takové množství poznatků, až by se zdálo, že nás už jen tak něco nemůže překvapit...

Jak může odrecitovat leckterý maturant, translace značí „překlad“ sekvence nukleotidů z mRNA do pořadí aminokyselin v nově vznikající bílkovině. Děje se tak na ribozomech a jednotlivé aminokyseliny jsou přinášeny navázané na transferových RNA (tRNA).

Pro důslednou regulaci celého procesu je klíčové jeho zahájení – iniciace translace. Začátek každého proteinu je na mRNA vyznačen trojicí nukleotidů AUG (start kodon), která zároveň kóduje aminokyselinu methionin.

Jak ukazuje obrázek, v prvním kroku zvláštní iniciační tRNA nesoucí methionin ($tRNA_i^{Met}$) napojená na malou podjednotku ribozomu projíždí mRNA od jejího 5'-konce, než se zasekne na AUG kodonu. Tato iniciační transferová RNA se s kodonem páruje. Počká na nasednutí velké podjednotky ribozomu a poté se rozjede vlastní translace. Ri-



Při klasické iniciaci translace se $tRNA_i^{Met}$ spojí s malou podjednotkou ribozomu (pomocí eIF2) (1) a poté projíždí mRNA, než se zaklesne o start kodon AUG (červeně) (2). Následně nasedá velká podjednotka ribozomu (3), celý komplex se posunuje po mRNA a přiřazuje další trojici nukleotidů atd. (4). V případě translace od kodonu CUG je mechanismus iniciace zatím neznámý (5). Na obrázku je vidět translaci v posunutém čtecím rámci (6, 7), při němž vzniká zcela odlišný protein.

bozom postupuje vždy po třínukleotidových úsecích a na základě párování dalších (elongačních) tRNA zařazuje nové aminokyseliny. Nakonec dorazí až ke kodonu, k němuž nepáruje žádná tRNA (stop kodon). Vzniklý protein se poté uvolní, ribozom sklouzne z mRNA a translace může eventuálně začít znova.

Známe dokonce celou skupinu proteinů (translačních faktorů), které se na těchto procesech podílejí. Víme např., že pro spojení $tRNA_i^{Met}$ s malou podjednotkou je nezbytný eukaryotický iniciační faktor 2 (eIF2). Další (elongační) tRNA je pak k ribozomu dopravována pomocí eukaryotického elonfačního faktoru 1α (eEF1A).

Tolik teorie. Vždycky to tak ale nefunguje. Přiznejme, že byly popsány četné odchylky od takového schématu. AUG není jediný možný start kodon. Když se např. prováděly pokusy s mutací AUG kodonu u savčího genu pro dihydrofolát reduktázu, ukázalo se, že sedm z devíti možných jednonukleotidových záměn (CUG, GUG, UUG, ACG...) může v buňkách nadále spouštět translaci, a tedy plně nahradit start kodon. Všechny

výsledné proteiny však začínaly methioninem, což ukazuje, že se ve všech případech na iniciaci podílela standardní $tRNA_i^{Met}$, byť nepáruvala s mutovaným kodonem dokonale. Iniciační aparát zůstal nezměněn.

Převratné je zjištění z poslední doby: Byl identifikován peptid, jenž jako start kodon používá sekvenci CUG a začíná aminokyselinou leucinem. Klasická $tRNA_i^{Met}$ se tedy do iniciace v tomto případě vůbec nezapojuje. Celý případ je ovšem poněkud obskurní, protože tajemný peptid není běžným funkčním proteinem. Používá se totiž pouze pro vystavování na hlavním histokompatibilním komplexu I. třídy – MHC I.

K čemu takové vystavování slouží? Aby měly imunitní buňky (konkrétně cytotoxické T lymfocyty) přehled, co se děje uvnitř okolních buněk, potřebují občas nahlédnout do jejich nitra a zjistit, zda náhodou nevyrábí nějaké škodlivé virové nebo rakovinové proteiny. Od toho jsou všechny jaderné buňky opatřeny komplexem MHC I. Ten sedí někde v endoplazmatickém retikulu a podle původní představy vycytává kousky starých odbouraných proteinů. Jakmile naváže

K DALŠÍMU ČTENÍ

Science 2012 Jun 29;
336 (6089):1719-23

patřičný peptid, dostává se skrze váčky na povrch buňky a tam peptid ukazuje T lymfocytům. Pokud je peptid rozpoznán jako škodlivý, buňka je zabita.

Časem se zjistilo, že celý proces funguje výrazně rychleji, než kdyby se muselo čekat, až budou staré škodlivé proteiny rozštípany na vhodné peptidy. Ukázalo se, že MHC I může zachycovat přímo defektní produkty translace na ribozomech (DRiPs – *defective ribosomal products*). Tyto poškozené nedodělky často vznikají podle částí mRNA, které se normálně nepřekládají. Jindy je zase předlohou mRNA v posunutém čtecím rámci. A výjimkou nejsou právě ani peptidy začínající leucinem místo methioninem. Bylo prokázáno, že iniciace translace v těchto případech probíhá nezávisle na eIF2 a že se na ní skutečně podílí tRNA nesoucí leucin.

Nyní tedy máme potvrzeno, že celý dobře známý iniciační proces je pouhou jednou variantou, byť patrně zdaleka nejrozšířenější. Je otázkou, zda má tRNA nesoucí leucin nějaký význam i při standardní translaci, nebo zda se podílí pouze na tvorbě defektních peptidů pro MHC. Máme již k dispozici několik málo studií, jež naznačují, že CUG kodon (a další nestandardní kodony) budou v savčím genomu mnohem častější, než se nám dosud zdálo.

Donedávna jsme si mohli myslet, že o translaci víme téměř všechno, postupně se ovšem otevírají další otázky: Jak časté je používání nestandardních kodonů za fyziologických podmínek? Jak jsou do alternativních iniciačních mechanismů zapojeny známé translační faktory? A zejména: Jak se v tom zmatku vlastně určí, kde má translace začít? 