

Co dělat, když vyteče DNA?

Cyklické di-nukleotidy v buněčné signalizaci živočichů

DNA je velice užitečná molekula uchovávající informaci o tom, jak máme budovat své tělo. Zatímco RNA plní řadu speciálních úkolů v různých částech buňky, DNA je soustředěna hlavně do jádra. Pokud se objeví v cytoplazmě, značí to nějaký problém. Stává se tak v případě, že je buňka poškozena nebo napadena nějakým virem či bakterií. Odpovídá jí v řadě tkání produkce signálních látek ze skupiny interferonů 1. typu. Tyto molekuly alarmují různé složky imunitního systému, varují okolní buňky a navozují všeobecný stav protivirové pohotovosti.¹

Zachytit cizorodou nukleovou kyselinu v cytoplazmě je tedy užitečná dovednost. Donedávna ovšem nebylo vůbec jasné, jakým způsobem to buňka zvládá. Naše znalosti o signální dráze, kterou se předává informace o průniku DNA do cytoplazmy, měly značné mezery. Už delší dobu je známo, že důležitým meziklámkem je zde protein s názvem stimulator interferonových genů (tedy zkráceně STING). Ten (jak ukazuje obrázek B) přes některé další proteiny aktivuje transkripční faktory IRF3 a NF-κB, které jsou zodpovědné mj. právě za produkci interferonu. Mnoho se ale nevědělo o tom, jak je spouštěn samotný STING.

Tento chybějící krok se rozhodl odhalit tým profesora Chena z Dallasu.² Vyvinuli zajímavou techniku, při které do jedné populace buněk injikovali cizorodou DNA a po chvíli extrakt z jejich cytoplazmy přidali k jiné buněčné linii. Správně předpokládali, že DNA v původní linii aktivuje signální molekuly, které pak budou schopné spustit STING v cílových buňkách. Extrakt cytoplazmy potom vystavili působení enzymů ničících nukleové kyseliny a vysokou teplotou denaturovali proteiny. K jejich překvapení i takto upravený extrakt stále na STING působil. Bylo tedy jasné, že aktivátorem STING není ani protein, ani nukleová kyselina, ale nějaká termostabilní malá molekula.³ Podezřelých by mohlo být více.

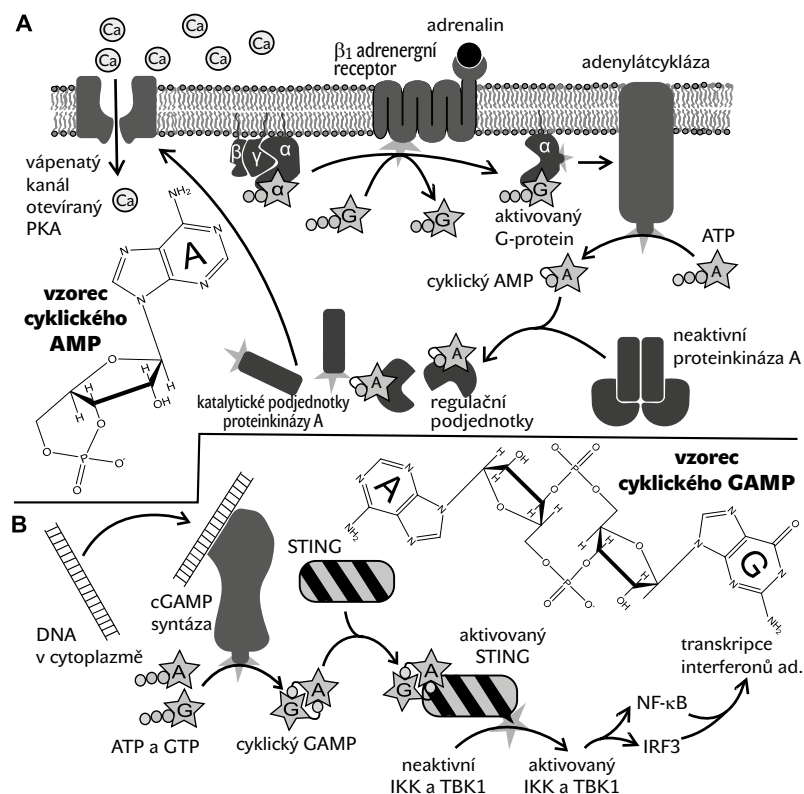
Taková situace není totiž v našem těle nikterak neobvyklá. Živočišné buňky často používají k předávání signálu tzv. „druhé posly“, malé organické molekuly jako např. cyklické nukleotidy odvozené z ATP nebo GTP. Cyklické AMP (cAMP) je nejznámější a je nezbytné např. pro reakci mnoha typů buněk na adrenalin (viz obr. A). cGMP se zase mj. účastní oblíbené dráhy, při níž oxid dusnatý uvolňuje hladké svalstvo ve stěně cév a navozuje tak třeba i erekci. Poněkud exotičtější jsou ovšem druzí poslové bakterií. Ty využívají i tzv. cyklické dinukleotidy (v těchto molekulách jsou do kruhu spojeny hned dvě nukleotidové jednotky – např. c-di-AMP, c-di-GMP a cGMP-AMP).

PETR ZOUHAR

RNDr. Petr Zouhar, viz
Vesmír 92, 198, 2013/4

Srovnání drah využívajících cyklické nukleotidy a di-nukleotidy, včetně vzorců cyklického AMP (cAMP) a GAMP (cGAMP).

A) Typická signální dráha β_1 -receptoru adrenalinu: Adrenalin spouští membránový receptor, který aktivuje trimerní G-proteiny. Ty zapínají adenylát-cyklázu, jež přeměňuje ATP na cAMP. cAMP aktivuje protein-kinázu A (PKA), která má mnoho funkcí – mezi nimi i otevření některých vápenatých kanálů v membráně. B) Odpověď na průnik DNA do cytoplazmy: DNA spouští cGAMP syntázu, která z ATP a GTP vyrábí cGAMP. Ten pak aktivuje protein STING, což přes několik mezikroků vede mj. k produkci interferonů.



1) Science 339, 763–764, 2013.

2) Profesor Zhijian „James“ Chen si v Americe vybudoval jméno především díky svému studiu ubikvitinylace. Na Texaské univerzitě poté vytvořil pracoviště, kde (soudě podle seznamu zaměstnanců) dává šanci podobně nadaným studentům přicházejícím z Číny. Významným plodem jejich úsilí z poslední doby je novátorský dvojčlánek v prestižním časopise Science na téma cyklických di-nukleotidů u živočichů (viz poznámky 3 a 5).

3) Science 339, 826–830, 2013.

4) Nature 478, 515–518, 2011.

5) Science 339, 786–791, 2013.

U eukaryot se o produkci těchto látek až dosud uvažovalo pouze v souvislosti s primitivní hlenkou rodu *Dictyostelium*. Přesto nikdo nepochybuje o tom, že i pro nás cyklické di-nukleotidy mají svůj význam. Jak se totiž ukázalo, některé bakterie žijící uvnitř našich buněk uvolňují své c-di-AMP a c-di-GMP do cytoplazmy, a ty zde pak spouštějí zmiňovaný protein STING.⁴

A tady se dostáváme ke klíčovému momentu. Pokud je STING spouštěn cyklickými di-nukleotidy bakteriálního původu, nemohl by být tajemnou látkou produkovanou v reakci na DNA v cytoplazmě rovněž nějaký cyklický di-nukleotid? Byl by to první doklad produkce takové molekuly v lidských (a vůbec živočišných) buňkách. Světe div se, tato hypotéza se potvrdila. Tým profesora Chena prokázal, že výskyt DNA v cytoplazmě vyvolává v některých buněčných typech produkci cyklického GMP-AMP (zkráceně cGAMP), které spouští interferonovou odpověď.² A co víc, podařilo se identifikovat i enzym, který

to má na svědomí: tzv. cGAMP-syntáza váže DNA a následně vyrábí cGAMP.⁵

Takové zjištění je zajímavé hned z několika důvodů. Ukazuje se, že používání cyklických di-nukleotidů není nic výjimečného, ale že se s tímto způsobem signalizace setkáváme u většiny organismů. Díky tomu, že je protein STING těmito látkami aktivován, je schopen reagovat na široké spektrum možných ohrožení od poškození jaderné membrány po napadení bakteriemi, DNA-viry či retroviry. Můžeme jen spekulovat, jaká role STING je v evoluci původnější – zda zaznamenání cyklických di-nukleotidů pocházejících z parazitujících bakterií, nebo odpověď na cGAMP vyráběné jako varování vlastními enzymy. Dodejme také, že určitá předrážděnost popisovaného systému vede k nepříjemným autoimunitním chorobám typu *lupus erythematosus*. Známe-li nyní další důležitý enzym z této dráhy (cGAMP-syntázu), dává nám to širší možnosti pro vývoj případných inhibitorů, které by nemocným mohly ulevit. 