



ÚOCHB AV
ČR
IOCB PRAGUE

Ústav organické chemie a biochemie
Akademie věd České republiky, v. v. i.
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
of the Czech Academy of Sciences



TISKOVÁ ZPRÁVA

Umělý chemický přepínač DNA pomáhá pochopit mechanismy epigenetiky

Praha, 21. března 2019 – Vědci z Akademie věd ČR a Univerzity Karlovy připravili umělý chemický přepínač DNA citlivý na světlo a učinili tak první krok na cestě k umělé epigenetice – cílenému zapínání a vypínání genů. Jejich práci nyní publikoval prestižní vědecký časopis *Chemical Science*.

Genetická informace obsažená v DNA se předává během dvou následných, prostorově a časově oddělených procesů vedoucích ke vzniku proteinů. Při prvním procesu, tzv. transkripci, se celá informace jednoho genu přepíše do molekuly RNA (zvané mediatorová, mRNA). Ta potom ve druhém kroku slouží jako vzor, podle něž se při následné translaci v buňce syntetizuje konkrétní protein. Nad touto základní úrovní genetické informace je ovšem ještě druhá úroveň, tzv. epigenetika, která určuje, které geny jsou v daném čase aktivní, a jejich přepis do mRNA tak probíhá, a které naopak vypnuté, a jejich přepis neprobíhá. Toto zapínání a vypínání genů je řízeno několika mechanismy. Jedním z nevýznamnějších jsou chemické úpravy DNA bází, tzv. methylace a demethylace DNA, při nichž se na daném místě DNA připojuje nebo naopak odstraňuje methylová skupina. Tyto velmi malé modifikace na DNA regulují transkripci do RNA a tím i vznik příslušných proteinů.

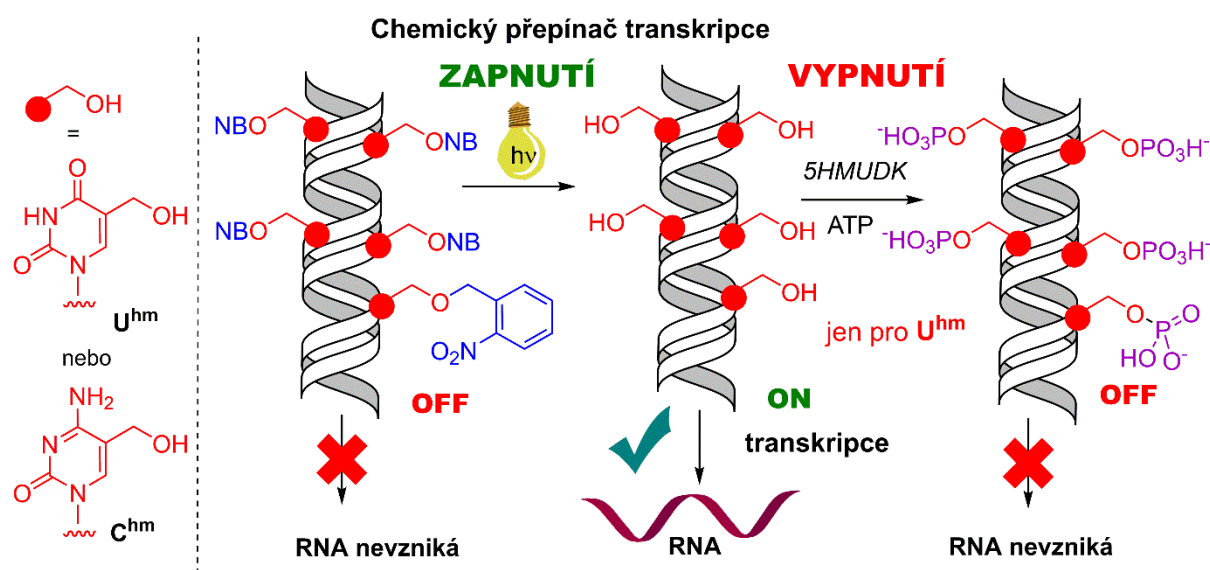
Tým vědců z Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, Přírodovědecké fakulty UK a Mikrobiologického ústavu AV ČR pod vedením prof. Michala Hocka a dr. Libora Krásného nyní pomocí uměle připravené upravené DNA poodhalil tajemství regulace těchto epigenetických změn.

Autoři již v předchozím článku publikovali překvapivé zjištění, že modifikované pyrimidinové nukleobáze, které obsahují hydroxymethylovou skupinu, zvyšují transkripci bakteriální RNA polymerázou. Tyto hydroxymethylované pyrimidiny se přirozeně nacházejí jako minoritní báze v genomech některých organismů. Nyní vědci připravili maskované deriváty těchto bází, které obsahují speciální fotolabilní chránící skupinu, která způsobuje, že celá takto modifikovaná DNA je z hlediska transkripce vypnutá. Po krátkém osvětlení viditelným světlem (vlnové délky 400 nm) jsou ale maskovací skupiny odstraněny a transkripce se zapíná. V dalším kroku je ale možno transkripci opět cíleně vypnout pomocí jiné reakce, enzymatické fosforylace hydroxymethylových skupin.

Tento metodický přístup je unikátní především v tom, že k přepínání využívá chemické reakce ve velkém zlátku DNA, takže by v principu mohl zavést další umělou úroveň epigenetické regulace, která by mohla fungovat paralelně s přirozenou epigenetikou. Při ní by bylo možné poměrně jednoduchými chemickými reakcemi, které v buňce za normálních okolností neprobíhají, ovlivňovat vypínání či zapínání genů, a tím i tvorbu konkrétních proteinů, které např. hrají roli v rozvoji či léčbě různých nemocí.

Tento nový přístup k přepínání genové exprese, který vědci publikovali v časopise *Chemical Science*, byl zatím prokázán pouze *in vitro* (ve zkumavce) a jeho aplikace v živých buňkách či organismech ještě bude vyžadovat překonání řady dalších překážek. Výsledky zatím přinášejí mnohem více otázek než odpovědí, ale otevírají několik nových zajímavých směrů výzkumu. Jako nejatraktivnější se v současnosti jeví hypotéza, že by se mohlo jednat o mechanismus, jímž se bakterie účinně brání přepisu virové DNA (fosforylací virové DNA, která je u některých virů přirozeně hydroxymethylovaná), a dále pak možnost cílené regulace genové exprese, která by byla časově omezená. Takto modifikovaná DNA by byla

definovaně zapnuta jen po žádoucí dobu a přirozená nestabilita takové DNA v buňce by zabránila nežádoucím dlouhodobým efektům. Výzkum v této oblasti bude dále pokračovat a v budoucnu by mohl přinést zásadní průlom v chápání mechanismů spojených s tím, jak organismy regulují genovou expresi.



Původní článek: Z. Vaníková, M. Janoušková, M. Kambová, L. Krásný a M. Hocek, Switching transcription with bacterial RNA polymerase through photocaging, photorelease and phosphorylation reactions in the major groove of DNA, *Chem. Sci.*, 2019, DOI: [10.1039/C9SC00205G](https://doi.org/10.1039/C9SC00205G).

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR / ÚOCHB (www.uochb.cz) je přední mezinárodně uznávaná vědecká instituce, jejímž hlavním posláním je základní výzkum v oblasti chemické biologie a medicínské chemie, organické a materiálové chemie, chemie přírodních látek, biochemie a molekulární biologie, fyzikální chemie, teoretické chemie a analytické chemie. Nedílnou součástí poslání ÚOCHB je přenos výsledků základního výzkumu do praxe. Důraz na mezioborové zaměření výzkumu ústí do řady aplikací v medicíně, farmacii a dalších odvětvích.

Mikrobiologický ústav AV ČR / MBÚ (mbucas.cz) v současnosti představuje největší pracoviště v České republice, které komplexně studuje vlastnosti mikroorganismů z hlediska základního výzkumu i z ohledu jejich praktické využitelnosti v průmyslu, medicíně a řadě dalších oborů. Hlavními směry výzkumu ústavu jsou buněčná a molekulární mikrobiologie, genetika a fyziologie mikroorganismů a jejich rezistence vůči antibiotikům, produkce mikrobiálních metabolitů a jejich biotransformace a šlechtění produkčních kmenů.

--- KONEC TISKOVÉ ZPRÁVY ---

KONTAKT PRO NOVINÁŘE:

Dušan Brinzanik (ÚOCHB): dusan.brinzanik@uochb.cas.cz, mob: +420 731 609 271

Lucia Hronková (MBÚ): prmbu@biomed.cas.cz, mob: 778 421 375