**Vědci odhalili nový mechanismus ovlivňující fungování genů v buňce**

26. listopadu 2021

**Mezinárodní vědecký tým vedený Courtney Hodgesem z Baylor College of Medicine v USA a Václavem Veverkou z Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR odhalil důležitý díl ve složité a z velké části neznámé skládačce procesů, které řídí zapínání a vypínání (tzv. expresi) genů v buňce. Jejich výsledky zveřejněné nyní v časopise *Science* odhalují dosud neznámý mechanismus, který koordinuje skládání různých komponent v buňce do složitějších celků, které genovou expresi ve výsledku kontrolují. Tento mechanismus je klíčový nejen pro základní buněčné funkce, ale může také hrát roli v rozvoji rakoviny, neurodegenerativních nemocí nebo při nákaze virem HIV.**

*„Dosud se vědci většinou soustředili na jednotlivé buněčné komponenty, které zapínají či vypínají geny,“* říká jeden z hlavních autorů práce Dr. H. Courtney Hodges z Baylor College of Medicine v Houstonu (USA). *„Naše práce ale přináší novou perspektivu – že bílkoviny regulující rychlost exprese genů mohou působit také kolektivně, a tím dokáží jemně přizpůsobovat úroveň genové exprese aktuálním potřebám buňky. Identifkovali jsme mechanismus, který vzájemnou interakci těchto bílkovin umožňuje.“*

V předcházejícím výzkumu probíhajícím ve spolupráci s vědci z KU Leuven (Belgie) vědci studovali interakce různých bílkovin v kontextu leukémie a infekce HIV, zejména pak interakce zprostředkované jedním typem proteinových domén označovaných jako TND (z angl. TFIIS N-terminal domain). Nyní své zkoumání rozšířili a domény TND objevili i v mnoha dalších bílkovinách.

*„Tyto domény jsme našli všude, kam jsme se podívali, především ve složitém soustrojí, které reguluje prodlužování řetězce RNA při přepisu z DNA. To je jeden z prvních kroků genové exprese ve všech lidských buňkách a jedná se o komplexní proces, kterého se koordinovaně účastní mnoho různých bílkovin,“* říká první autorka článku Dr. Kateřina Čermáková z Baylor College of Medicine v Houstonu a Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR. *„Zjistili jsme, že TND domény jsou nejčastějším strukturním prvkem mezi faktory, které ovlivňují syntézu RNA. Jakmile se po těchto doménách začnete dívat, tak zjistíte, že všechny důležité bílkovinné komplexy asistující při procesu prodlužování řetězce RNA je buď obsahují, nebo se na ně váží.“*

Předchozí práce výzkumníkům naznačila, že TND domény fungují jako záchytná platforma pro další bílkoviny, zejména pak pro krátké nestrukturované úseky bílkovin známé jako TND interakční motivy (TIM). Nestrukturované oblasti bílkovin se obecně studují jen velmi obtížně a tvoří tak „temnou hmotu“ buňky, o níž toho není mnoho známo. I proto se vědci na TIM detailně zaměřili.

*„Na těchto nestrukturovaných oblastech bílkovin je pozoruhodné to, jak se jako molekuly chovají,“* říká jeden z hlavních autorů, strukturní biolog Dr. Václav Veverka z Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR. *„Představte si takovou oblast jako vlákno, které je na jednom konci volné a divoce vlaje jako v prudkém větru. Jakmile narazí na správnou TND doménu z jiné bílkoviny, okamžitě se k ní pevně přivine, aby ji drželo nablízku.“*

Jak se ukázalo, právě toto dosud neznámé propojování nestrukturovaných částí bílkovin s doménami TND hraje zásadní roli v počátečních fázích genové exprese.

*„Pravidla, podle kterých se domény a motivy spojují, jsme nejprve odhalili ‘ve zkumavce‘, a následně jsme si je ověřili i na živých buňkách, což bylo fascinující pozorovat,“* popisuje Kateřina Čermáková. *„Zjistili jsme při tom, že tyto TND-TIM interakce nejsou nahodilé, ale naopak velmi specifické.“*

*„Byl jsem velmi překvapen, když jsme přišli na to, že centrální úlohu tu hraje bílkovina IWS1, o níž se dosud soudilo, že v prodlužování řetězce RNA hraje jen druhotnou roli,“* říká Courtney Hodges.

*„Zjistili jsme, že právě díky TND-TIM interakcím tato bílkovina funguje v buňce jako dirigent, který najednou koordinuje aktivitu mnoha různých faktorů ovlivňujících transkripci, takže celý systém funguje v harmonické souhře,“* doplňuje Václav Veverka.

Vědci rovněž zkoumali, co se stane, pokud se taková nestrukturovaná oblast bílkoviny poruší a nemůže tak souhru více bílkovin řídit.

*„Když jsme vyřadili byť jen jedinou nestrukturovanou oblast, stovky genů s důležitými funkcemi se okamžitě změnily,“* dodává Courtney Hodges. *„První krok genové exprese sice začal, ale pak se zastavil, takže k expresi nemohlo dojít.“*

Tato nová zjištění ukazují klíčovou, ale dosud opomíjenou roli interakcí nestrukturovaných oblastí bílkovin pro synchronizaci procesů genové exprese a dalších komplexních biologických funkcí. Objev může přispět k lepšímu porozumění rakovinných, virových či neurodegenerativních onemocnění a potenciálně i dalších stavů, kde dochází k narušení exprese genů. TND a TIM díky tomu mohou představovat nový důležitý cíl pro lepší léčbu těchto nemocí.

**Původní článek:** Kateřina Čermáková, Jonas Demeulemeester, Vanda Lux, Monika Nedomová, Seth R. Goldman, Eric A. Smith, Pavel Srb, Rozálie Hexnerová, Milan Fábry, Marcela Mádlíková, Magdalena Hořejší. Jan De Rijck, Zeger Debyser, Karen Adelman, H. Courtney Hodges\*, Václav Veverka\*. A ubiquitous disordered protein interaction module orchestrates transcription elongation. *Science* **2021**. **<https://doi.org/10.1126/science.abe2913>**

--- KONEC TISKOVÉ ZPRÁVY ---

**KONTAKT PRO NOVINÁŘE:**

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