

TISKOVÁ ZPRÁVA

Praha 28. dubna 2022

Akademie věd ČR
Národní 1009/3, 110 00 Praha 1
www.avcr.cz

VĚDCI POPSALI VZÁJEMNÉ PŮSOBNÍ DŮLEŽITÝCH PROTEINŮ, KTERÉ JSOU KLÍČOVÉ PRO STÁRNUTÍ BUNĚK

Stres spouští v těle celou kaskádu dění. Na buněčné úrovni na něj reaguje také tzv. transkripční faktor p53, který brání tomu, aby se vlivem stresu staly z normálních buněk buňky nádorové. Významnou roli hraje i další transkripční faktor FOXO4. Za stresových podmínek pak tyto proteiny interagují a společně zvyšují produkci proteinu p21, čímž způsobují přechod buněk do tzv. senescentního neboli stárnoucího stavu. Hromadění takových buněk přispívá ke stárnutí organismu. V práci publikované v časopise *Protein Science* vědecké týmy Veroniky Obšilové z Fyziologického ústavu AV ČR (FGÚ AV ČR) a Tomáše Obšila (Přírodovědecká fakulta UK a FGÚ AV ČR) charakterizovali vzájemné interakce proteinů p53 a FOXO4 na molekulární úrovni. Nové poznatky o struktuře tohoto proteinového komplexu pomohou při vývoji léčiv zaměřených na stárnoucí buňky.

V této strukturní studii vědci podrobně charakterizovali vzájemné interakce proteinů v komplexu FOXO4:p53. Oba samostatně pomáhají organismu, aby se vyrovnal s buněčným stresem, zároveň ale v takových podmínkách interagují a zvyšují produkci jiného proteinu – p21. Ten spouští proces stárnutí buňky (senescenci).

„V tomto stavu se už buňka dále nedělí a produkuje prozánětlivé faktory. Se vzrůstajícím věkem organismu stoupá počet buněk v senescentním stavu, což ho zatěžuje a přispívá ke vzniku různých chorob a celkového zhoršení stavu tkáně a i organismu,“ vysvětluje Veronika Obšilová z Fyziologického ústavu AV ČR. „Pokud dojde k narušení interakce p53 a FOXO4, například vhodným inhibítorem, senescentní buňka zahyne a uvolněné místo může využít jiná buňka, která se stále může dělit. Takže pokud snížíme počet buněk v senescentním stavu, dojde k celkovému zlepšení stavu organismu.“

„ Pokud snížíme počet buněk v senescentním stavu, dojde k celkovému zlepšení stavu organismu. ”

Molekulární mechanismus zvyšování transkripce p21 je však stále nejasný. V článku publikovaném v časopise *Protein Science* vědci z Fyziologického ústavu AV ČR, Ústavu organické chemie AV ČR

Kontakt pro média: **Eliška Zvolánková**
Divize vnějších vztahů AV ČR
press@avcr.cz
+420 739 535 007

Diana Moosová
Fyziologický ústav AV ČR
Diana.Moosova@fgu.cas.cz
+420 778 484 825

a Přírodovědecké fakulty Karlovy univerzity charakterizují vzájemné interakce proteinů p53 a FOXO4 na molekulární úrovni pomocí integrovaného přístupu zahrnujícího nukleární magnetickou rezonanci, analytickou ultracentrifugaci a chemické zesílení spojené s hmotnostní spektrometrií. Takto detailní charakterizace dosud chyběla.

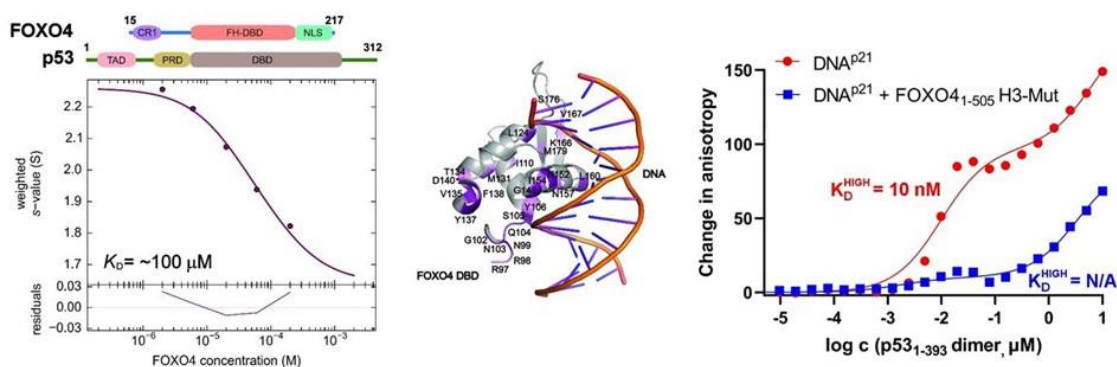
Díky studiu jednotlivých domén (viz obrázek) obou transkripčních faktorů zjistili, co je zásadní pro stabilitu komplexu FOXO4:p53.

Nové poznatky pomůžou pochopit propletené funkce obou proteinů v udržení vnitřní buněčné rovnováhy, dlouhověkosti a při reakci na stres. Naleznou také využití při vývoji specifických inhibitorů (blokátorů) vzájemného působení obou proteinů, a následně pak při vývoji nových léčiv, které se zaměří na selektivní vyřazení stárnoucích (senescentních) buněk.

Více informací: **RNDr. Veronika Obšilová, Ph.D.**
Fyziologický ústav AV ČR
veronika.obsilova@fgu.cas.cz

prof. RNDr. Tomáš Obšil, Ph.D.
Fyziologický ústav AV ČR
Přírodovědecká fakulta Karlovy univerzity
tomas.obsil@natur.cuni.cz

Mandal R, Kohoutova K, Petrvalska O, Horvath M, Srb P, Veverka V, Obsilova V and Obsil T.
FOXO4 interacts with p53 TAD and CRD and inhibits its binding to DNA. Protein Sci. roč. 31, č. 5 (2022), č. článku e4287. IF = 6.725. DOI: 10.1002/pro.4287.



Vlevo: analýza interakce mezi FOXO4 a p53 pomocí analytické ultracentrifugace metodou sedimentační rychlosti. Uprostřed: změny v chemických posunech ¹⁵N-značeného FOXO4 v přítomnosti p53 získané z 1H-15N HSQC spekter namapované na krystalovou strukturu komplexu FOXO4 DBD:DNA. Vpravo: měření změn anisotropie fluorescence ukazující, že tvorba komplexu inhibuje vazbu p53 na DNA.