Není překladatel jako překladatel aneb i buňky potřebují výkladový slovník

12.8.2024 - | Grantová agentura ČR

Chceme-li porozumět člověku, který mluví cizím jazykem, máme dvě možnosti. Buď si zaplatíme profesionálního překladatele, nebo se jeho jazyk pokusíme naučit gramatickým rychlokurzem a překladatelem „rychlokvaškou“ se staneme sami. V takovém případě se naše překladatelské schopnosti neobejdou bez výkladového slovníku. Takových překladatelů „rychlokvašek“ má každá buňka přehršel. Už odedávna se starají o to, aby genetickou informaci uloženou v řeči DNA (nukleotidové sekvenci DNA) přesně přeložili do řeči bílkovin (aminokyselinové sekvence). Díky tomu totiž buňka, potažmo celý organismus, žije a množí se. Bez dokonalých slovníků jsou však tito neviditelní překladatelé zcela ztracení. Ale jsou jejich slovníky dokonalé?

Genetická informace je uložena v molekulách DNA. Jednotlivé úseky DNA označujeme jako geny a soubor genů v daném organismu nazýváme genom. Každá molekula DNA se skládá ze čtyř základních stavebních prvků – nukleotidů. V přeneseném slova smyslu lze říci, že různými kombinacemi nukleotidů vznikají jednotlivá slova a věty řeči DNA, tedy „nukleotidštiny“. Genom si pak lze představit jako knihu života. Každé slovo je tvořeno kombinací přesně tří nukleotidů, takže tato molekulární řeč má pouze 64 slov, respektive 61 slov a 3 různé druhy teček, které věty ukončují. V porovnání s naší řečí je „nukleotidština“ vskutku na slovo skoupá.

Každý gen je ukončený tečkou a obsahuje návod na výrobu jedné bílkoviny, tedy řetězce aminokyselin, která vzniká různými kombinacemi dvaceti základních aminokyselin procesem zvaným proteinová syntéza. Opět lze v nadsázce říci, že různými kombinacemi aminokyselin vznikají jednotlivá slova a věty řeči bílkovin, tedy „aminokyselinštiny“.

Definici života tak lze vyjádřit jako dokonale provedený překlad genetické informace z „nukleotidštiny“ do „aminokyselinštiny“, který v každé buňce probíhá prakticky neustále od jejího zrození až po její skon. O něj se stará makromolekula zvaná ribozom. Je to ale ten typ překladatele, který si bez slovníku vůbec neví rady. Jako slovníky mu slouží malé molekuly zvané transferové RNA (tRNA), které přenáší aminokyseliny. Opět v nadsázce řečeno, ribozom otevře jednu stránku knihy DNA, kde je v „nukleotidštině“ napsáno, v jakém přesném pořadí je třeba ze všech dostupných dvaceti aminokyselin vyrobit bílkovinu, kterou si buňka zrovna potřebuje vyrobit.

Molekuly tRNA umí každé slovo z celkových 61 přečíst, protože jsou stejně jako DNA tvořeny sekvencí nukleotidů, a podle smyslu a pořadí těchto slov na ribozom postupně přinesou přesně ty aminokyseliny, které daným slovům odpovídají. To je přesně určeno tzv. genetickým kódem. Ribozom se pak stará o to, aby se jednotlivé aminokyseliny propojily do celé smysluplné věty „aminokyselinštiny“, tedy vytvořily požadovanou bílkovinu. Při 61 slovech „nukleotidštiny“ a 20 slovech „aminokyselinštiny“ je patrno, že se některá slova „nukleotidštiny“ musejí překládat stejnou aminokyselinou. Tak to opravdu je, a proto se genetickému kódu říká, že je degenerovaný. V tomto případě je ale degenerace ke prospěchu věci.

Je známo, že slovníky tRNA nejsou neomylné. Občas se význam některých slov „nukleotidštiny“ poplete a tRNA přinese na ribozom jinou aminokyselinu, než jaká danému slovu odpovídá. Děje se tak naštěstí jen opravdu velmi zřídka. O něco častěji se ale může stát, že tRNA přinesou na ribozom aminokyselinu i v okamžiku, kdy „nukleotidština“ signalizuje jednu ze tří teček a mělo by dojít k ukončení syntézy dané bílkoviny. V takovém případě se syntéza některých bílkovin protáhne a ty jsou

potom delší, než by správně měly být. Někdy je to žádoucí, ale většinou jsou takto prodloužené bílkoviny buňkou ihned zlikvidovány. Zajímavé je, že jen hrstka molekul tRNA dělá tyhle chyby, zatímco většina ostatních je vskutku neomylná a čte/kóduje jen tu svoji aminokyselinu. Vědci z Mikrobiologického ústavu AV ČR chtěli zjistit, které z molekul tRNA patří mezi tyhle „tRNA poplety" a také, proč tomu tak je.

Dr. Valášek a jeho vědecký tým

Vědci z Ostravské univerzity pod vedením prof. Marka Eliáše se v nedávné době podíleli na objevu velmi zajímavého fenoménu: popsali organismy, jejichž věty jsou v „nukleotidštině" přerušeny velkým množstvím teček. V principu by vůbec neměly přežít, protože dle pravidel daných genetickým kódem by syntéza prakticky všech jejich proteinů měla být předčasně ukončena. Oni ale bez problému kolonizovali celý svět. Patří mezi ně například trypanosomy *Blastocrithidia nonstop*.

Dílem náhody se týmu Leoše Valáška, ve spolupráci s vědci z Parazitologického ústavu Biologického centra AV ČR pod vedením prof. Juliuse Lukeše a Dr. Zdeňka Parise, podařilo ukázat, že jedním z hlavních důvodů, proč tyto organismy přežily, je fakt, že mají speciální tRNA kódující aminokyselinu tryptofan, která je superpopleta. Tato tRNA čte jednu ze tří teček právě jako tryptofan a úplně ignoruje, že tečka, ať je uprostřed věty, nebo na jejím konci, by měla vždy znamenat konec. Tento objev byl v roce 2023 zveřejněn v prestižním časopise *Nature*.

Laboratoř Leoše Valáška se již několik let zabývala otázkou, jak a proč se mezi tRNA vyskytují tyhle tRNA poplety. Nedávno se výzkumnému týmu podařilo ukázat, že tRNA poplety se od těch přesných liší jen v drobných detailech v jejich celkovém složení. Tyto malé rozdíly pak registruje ribozom, se kterým si díky těmto odlišnostem vytvoří silnější intermolekulární vazbu. Jinými slovy, díky této vylepšené vazbě je ribozom neodmítne, a to ani když tečky (tj. konce vět) nelogicky překládají jako aminokyseliny tryptofan, popřípadě glutamin. Odborně se tomu říká pročítání stop kodónu, které vede k produkci nestandardně dlouhých proteinů. Tento objev byl nedávno zveřejněn v prestižním časopise *Nature Structural and Molecular Biology*.

Existuje celá řada více či méně vzácných genetických onemocnění, jejichž podstata spočívá ve spontánním výskytu jediné tečky navíc někde uprostřed jedné jediné věty v rámci celého genomu. Této „tečce navíc" se říká nesmyslná mutace a tato věta vždy kóduje nějaký pro buňku velmi důležitý protein. Mezi nejznámější onemocnění tohoto typu patří cystická fibróza, která je způsobená jednou nesmyslnou mutací v genu, jehož proteinový produkt zajišťuje čistotu a dobrou funkci plic.

Pokud by se vědcům podařilo zpřesnit funkci těch pár známých popletených tRNA, tak bychom se v budoucnu mohli dočkat tzv. tRNA terapií. V rámci nich do těla pacientů vneseme tyto modifikované tRNA, které zajistí, že jakákoliv tečka uprostřed jakékoliv věty bude bezpečně přečtena, syntéza zkráceného proteinu bude dokončena a pacient bude jednou provždy vyléčen.

Nebude to jednoduché, neboť je současně naprosto nezbytné, aby tečky na konci všech „genomických" vět zůstaly dál tečkami. Jinými slovy, tyhle pravé tečky musí zdokonalené, popletené tRNA zcela ignorovat. Naštěstí se dle současného výzkumu, včetně toho z Laboratoře regulace genové exprese Leoše Valáška, zdá, že pokrok v téhle oblasti je mnohem rychlejší a nadějnější, než si vědci ještě do nedávna dokázali vůbec představit.

Ani naše základní molekulární mechanismy nejsou zcela dokonalé. A tak díky rychlokvašce překladateli-ribozomu a popleteným tRNA máme šanci si sami opravit nesmyslné mutace v knihách/genomech našich životů, které velmi snižují kvalitu života některých pacientů a které se dědičnými stávají proto, že je základní opravné mechanismy buňky nedokázaly opravit anebo opravit nestihly. Překlad z „nukleotidštiny" do „aminokyselinštiny" upravený člověkem zvnějšku zřejmě

nebyl nikdy blíže jeho uplatnění v medicíně, než je nyní.

Dr. Leoš Valášek

http://gacr.cz/neni-prekladatel-jako-prekladatel-aneb-i-bunky-potrebuji-vykladovy-slovnik