

Jak se skládají molekulární nůžky pro stříhání RNA aneb kdo je kadeřník, kdo dohazovač a kdo Sisyfos

19.5.2025 - David Staněk | Grantová agentura ČR

Lidské geny obsahují informace o tom, jaké bílkoviny buňky potřebují a kdy si je mají vyrobit. Před více jak 40 lety bylo zjištěno, že informace pro výrobu bílkovin není v našich genech uložena kontinuálně, ale je přerušována dlouhými úseky DNA, které pro výrobu bílkovin nejsou potřeba. Před syntézou bílkovin je tedy nutné tyto sekvence vyjmout a úseky, které kódují informaci pro přípravu bílkovin, spojit. Proces spojování se neděje na úrovni DNA, ta zůstává netknutá, ale až po přepisu genetické informace do RNA.

V molekule RNA jsou nekódující sekvence identifikovány, z RNA vyjmuty a zbylá část řetězce RNA je poté spojena dohromady. Tomuto procesu se říká *mRNA sestřih* (mRNA – messenger nebo také mediátorová RNA) a musí probíhat s ohromnou přesností. Pokud by se rozpoznání nekódující sekvence posunulo, byť jen o jediné písmenko genetické abecedy, došlo by ke znehodnocení informace a tato chybná mRNA by nemohla sloužit jako návod pro výrobu bílkoviny.

Tento mRNA sestřih je realizován obrovským tzv. sestřihovým komplexem. Jedná se v podstatě o molekulární nůžky spojené se šicím strojem. Po nalezení rozhraní mezi kódujícím a nekódujícím úsekem molekulární nůžky mRNA nastříhnou a vyjmou nepotřebný kousek RNA a šicí stroj volné konce zase spojí dohromady.

Sestřihový komplex se skládá z 200 různých součástí a je jedním z největších a nejsložitějších molekulárních strojů, které se v našich buňkách nacházejí. Navíc se tento komplex neskládá jen z bílkovin, jak bývá u enzymů katalyzujících různé reakce zvykem. V sestřihovém komplexu se nacházejí i krátké RNA, tzv. snRNA, které jsou klíčové pro navedení nůžek na správné místo a které asistují i při následném sešití volných konců. Složit takto sofistikovaný komplex není nic jednoduchého, a tak není překvapivé, že mnohé mutace v jeho komponentech vedou k defektům v RNA sestřihu, což má za následek různé dědičné poruchy.

RNA u kadeřníka

Laboratoř biologie RNA vedená Davidem Staňkem zkoumá, jak buňky sestřihový komplex skládají a jak zajišťují, aby při jeho formování nedocházelo k chybám. Díky projektu financovanému Grantovou agenturou České republiky (GA ČR) popsali funkci tří bílkovin, které napomáhají správnému skládání a recyklaci sestřihového komplexu.

Čeští výzkumníci ukázali, že bílkovina Gemin3 je vlastně takový kadeřník, který snRNA „češe“, aby se na ně mohly správně navázat bílkoviny tvořící sestřihový komplex. Pokud je snRNA „rozcuchaná“, její partnerské bílkoviny se na ni nenavážou, což vede k chybám v RNA sestřihu a k odumírání motorických neuronů, které svými nervovými vlákny spojují míchu se svaly.

Vědci se dále soustředili na bílkovinu TSSC4 a zjistili, že pomáhá jednotlivým dílkům sestřihového komplexu najít v chaotickém prostředí buněčného jádra vhodné partnery a správně se s nimi spárovat. V podstatě se jedná o molekulární obdobu Kecal z Prodané nevěsty. Zajímavostí je, že mutace v této bílkovině jsou spojeny s nižší tělesnou výškou, ale není vůbec jasné, proč tomu tak je.

Komplikací, kterým musí naše buňky při mRNA sestřihu čelit, je však více. Sestřihový komplex není stabilní, a kdykoliv na mRNA udělá jeden šev, rozpadne se a buňky ho musí recyklovat a znovu složit. Doslova sisyfovská práce. Při té buňkám asistuje bílkovina SART3, která se na použitý sestřihový komplex váže a pomáhá ho dostat zpět do formy.

<https://gacr.cz/jak-se-skladaji-molekularni-nuzky-pro-strihani-rna-aneb-kdo-je-kadernik-kdo-dohazovaci-a-kdo-sisyfos>