



TISKOVÁ ZPRÁVA

Praha 4. listopadu 2022

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

JAK FUNGUJE DICER ANEB SAVČÍ NŮŽKY NA RNA

Článek v aktuálním čísle časopisu *Molecular Cell* popisuje mechanismus fungování savčího Diceru, enzymu stříhajícího RNA, který je klíčový pro tlumení aktivity genů v buňkách a u bezobratlých má i antivirovou funkci. Práce je výsledkem společného úsilí laboratoří Petra Svobody z Ústavu molekulární genetiky (ÚMG) Akademie věd ČR a Richarda Štefla z CEITEC, Masarykovy univerzity; zahrnovala také spolupráci s Dónalem O' Carrollem z Univerzity v Edinburgu a Carrie Berneckou z rakouského Institute of Science and Technology Austria (ISTA).

Obecný způsob, jakým Dicer stříhá RNA molekuly na fragmenty, které fungují v tlumení aktivity genů a v antivirové imunitě u bezobratlých a rostlin, je známý. Plně funkční Dicer kombinuje dva procesy: 1) aktivitu helikázy, která využívá energii spalování molekul ATP pro „naládování“ RNA molekuly do enzymu, a 2) aktivitu nukleázy zodpovědnou za přestřihnutí RNA. První aktivita, vkládání RNA do enzymu, se během evoluce savčí varianty Diceru zásadně změnila. Již dříve se ukázalo, že savčí Dicer nepotřebuje aktivní helikázu spalující ATP navzdory mimořádnému zachování helikázového katalytického centra. Výsledkem je varianta enzymu, která ztratila antivirovou aktivitu a specializovala se na produkci takzvaných mikroRNA, jež tlumí aktivitu genů.

Výsledek spolupráce obou laboratoří ukazuje jedinečný způsob, jakým savčí Dicer vybírá, váže a stříhá RNA molekuly. Již na počátku evoluce obratlovců se helikáza zablokovala v poloze, která je optimální pro navázání jen jednoho typu RNA, oněch mikroRNA. Jiné RNA molekuly Dicer v této podobě váže velmi špatně. Když byla zablokovaná helikáza uvolněna pomocí mutace, enzym začal účinně štěpit i jiné molekuly RNA, ale zároveň nepřesně produkoval mikroRNA. Tyto nepřesnosti v produkci mikroRNA mohou buňky tolerovat, ale pro myš, pokud má k dispozici pouze variantu s uvolněnou helikázou, jsou smrtelné, protože přesná produkce mikroRNA je důležitá pro embryonální vývoj, zejména srdce.

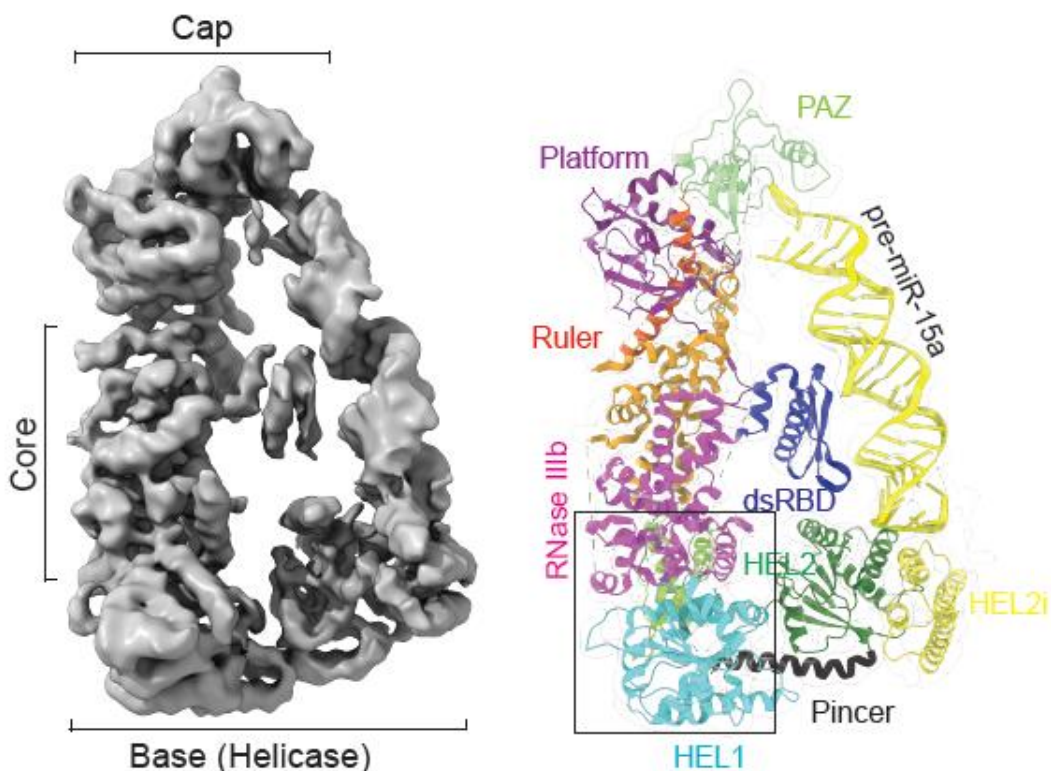
„Proč má savčí Dicer tak zachovalou helikázu, když její aktivitu nepotřebuje, je hádanka stará dvacet let,“ říká Petr Svoboda. Pro vyřešení tohoto rébusu se vědci z laboratoře Richarda Štefla brněnského CEITECu soustředili na analýzu struktury tohoto enzymu pomocí moderní metody zvané kryo-elektronová mikroskopie. Tak se podařilo zrekonstruovat strukturu myší verze Diceru bez RNA a s navázanou

Kontakt pro média: **Věra Chvojková**
Ústav molekulární genetiky AV ČR
vera.chvojkova@img.cas.cz
+420 296 443 397

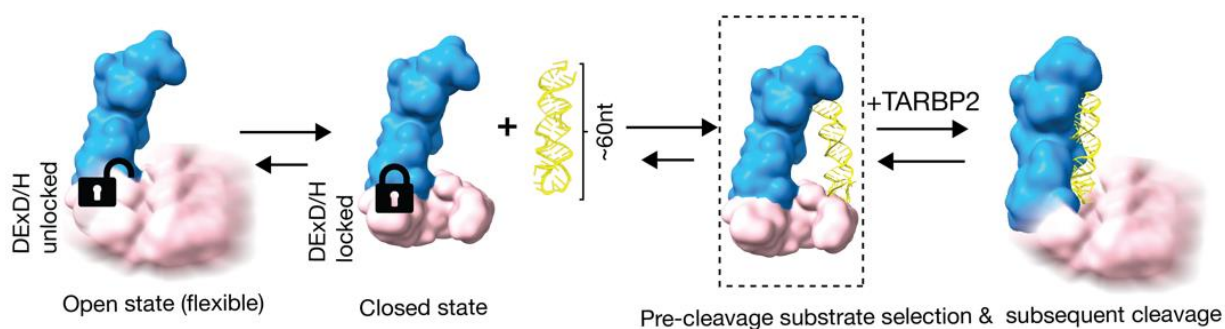
a stříhanou RNA. Zároveň vědci z ÚMG a jeho Českého centra pro fenogenomiku připravili a studovali geneticky upravené myši, které nesly cílené mutace ve zmíněné helikázové doméně enzymu. „Bylo to dost komplikované a nakonec to trvalo sedm let,“ říká Petr Svoboda. Jeho týmu se však podařilo prokázat, že helikázová doména má nečekaně významnou roli pro přesné štěpení RNA fragmentů umlčujících geny (tzv. mikroRNA).

Výsledkem je práce, která ukazuje, že savčí Dicer funguje trochu jinak než Dicery bezobratlých a rostlin, protože se během evoluce adaptoval pro produkci mikroRNA. Tato adaptace mu zároveň brání, aby se účinně zapojil do antivirové obrany. Odhalení strukturální podstaty unikátního fungování savčího Diceru nyní pomůže při probíhajícím hledání strategie, jak znovu účinně oživit antivirovou aktivitu savčí varianty tohoto enzymu.

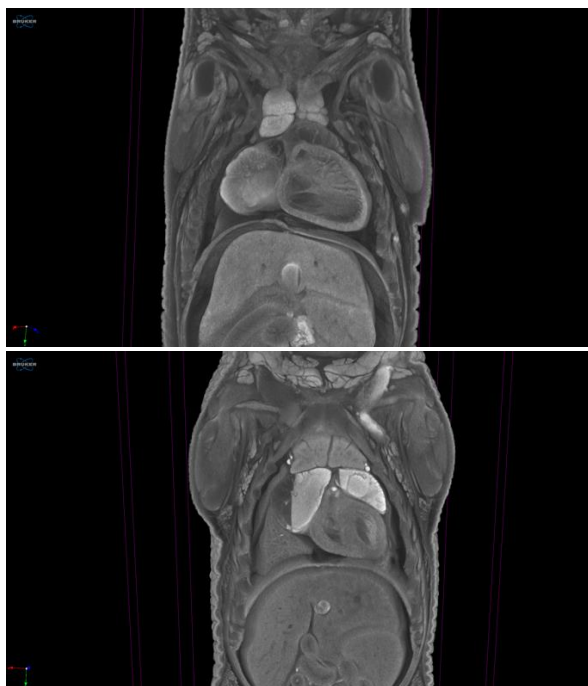
Fotogalerie:



Obrázek 1 – Nalevo je zázorněna ukázka výsledku kryoelektronové mikroskopie a napravo konečná podoba rekonstrukce vnitřní struktury enzymu Dicer s navázanou mikroRNA molekulou (žlutá molekula označená pre-miR-15a). V této podobě je enzym ve fázi rozpoznávání a navázání správné RNA molekuly, ale ještě ji nestříhá.



Obrázek 2 – Schéma molekulárního mechanismu, kterým Dicer stříhá mikroRNA (žlutá molekula). Helikáza Diceru je růžová část enzymu, rozmazané zobrazení znázorňuje stav, kdy je pohyblivá. Orámovaná struktura je ve větším rozlišení na obr. 1.



Obrázek 3 – CT skeny hrudní a břišní dutiny myšičího embrya s upravenou helikázou Diceru (vlevo) a normálního myšičího embrya (vpravo). Mutantní myšičí embrya mají hůře vyvinuté plíce a srdce, u kterého je vidět tenčí stěna srdečních komor.

Více informací: **prof. Mgr. Petr Svoboda, Ph.D.**
 +420 774 798 122
 e-mail: svobodap@img.cas.cz

Odkaz na publikaci:

Zapletal et al., Structural and functional basis of mammalian microRNA biogenesis by Dicer, *Molecular Cell*, 82 (20), November 3, 2022. <https://authors.elsevier.com/sd/article/S1097276522009674>

<https://www.cell.com/molecular-cell/current>