

Transkripční faktory

Transkripční faktory (TF) jsou proteiny, které se spolupodílejí na iniciaci transkripce (přepis dědičné informace z genu (z DNA) na RNA).

Váží se na jednotlivé *cis*-regulační elementy (specifické velmi krátké sekvence DNA v promotoru, enhanceru, silenceru), čímž usnadňují vazbu příslušné RNA-polymerázy, případně dalších proteinů. Vazba TF na specifickou oblast DNA je realizována pomocí vodíkových a iontových vazeb, příp. hydrofobních interakcí mezi strukturálně (3D) komplementárními oblastmi proteinů a velkého a malého žlábků DNA. **Prokaryotická** RNA-polymeráza ke své činnosti TF nevyžaduje, transkripce u **eukaryot** je na přítomnosti TF závislá.

Jejich prostřednictvím je genová exprese přizpůsobována potřebám buňky či celého organismu (např. hormony, hypoxie mohou stimulovat expresi – transkripci určitých genů). Toto přizpůsobení může být značně rychlé, během hodiny může vzniknout až několik tisíc transkriptů jednoho úseku DNA. Některé TF musí být nejdříve aktivovány např. fosforylací nebo odstraněním inhibitoru.

Rozlišujeme:

1. **obecné TF** – výskyt ve všech typech buněk,
2. **speciální TF** – výskyt jen v určitých buňkách,
3. **bazální TF** – faktory nutné pro navození bazální transkripce (v buňkách s nízkou transkripční aktivitou).

Základní pojmy

Pokud faktor blokuje transkripci jedná se o tzv. **represor**, v opačném případě jde o **induktor**.

Sekvence DNA, na které se regulační proteiny vážou – **kontrolní** (responsivní) **elementy** :

- **promotor** – část DNA v blízkosti genu (RNA sekvence bazí, které mají specifické vazebné body pro RNA-polymerázu), která se podílí na regulaci jeho exprese (např. TATA box, CAT box)
 - *síla promotoru* – schopnost promotoru iniciovat transkripci, spočívá v afinitě oblasti promotoru k RNA-polymeráze. Na síle promotoru závisí frekvence transkripce přilehlého genu. Silné promotory mají sekvence v oblasti -35 a -10 (Pribnow box) shodné s konvenční sekvencí, čím víc se od konvenční sekvence odlišují, tím je promotor slabší.
- **operátor** – regulační oblast na DNA, která leží mezi promotorem a počátkem transkripce. Navázání aktivního represoru na operátor blokuje transkripci a tím i expresi strukturních genů.
- **enhancer** – sekvence DNA, která váže aktivační faktory
- **silencer** – sekvence DNA, která váže inhibiční faktory

Negativní genovou regulaci (tj. „switch off, vypnutí“ genu) zajišťují represory – některé se vážou na DNA pouze v nepřítomnosti specifického ligandu, po jeho navázání se promotor stane přístupným RNA-polymeráze. Jiné represory blokuje transkripci v přítomnosti ligandu.

Pozitivní genová regulace – transkripce inhibována vazbou ligandu na induktor, ale mnoho induktorů je aktivních jen při vazbě ligandu.

Funkce a biologická úloha transkripčních faktorů

Regulace bazální transkripce

- **GTFs** (general transcription factors) – nezbytné pro průběh transkripce
- mnohé z nich se neváží na DNA, ale jsou součástí preiniciačního komplexu, který reaguje přímo s RNA-polymerázou II
- nejběžnější: TFIIA, TFIIB, TFIID (součástí je podjednotka zvaná *TATA binding protein* (TBP) – váže se specificky na sekvenci TATA box), TFIIE, TFIIF a TFIIH

Buněčný vývoj

- na základě signálů regulují buněčnou diferenciaci a determinaci
- rodina TF **Hox** je významná pro správné tělesné uspořádání
- TF kódovaný **SRY** (Sex-determining region of Y) – určení pohlaví člověka

Odpověď na mezibuněčné signály

- součástí signalizační kaskády (aktivace x suprese)

- např. **estrogenová signalizace**: TF je součástí estrogenového receptoru, který po aktivaci putuje do jádra, kde reguluje transkripci určitých genů

Odpověď na vnější prostředí

- TF rovněž regulují signalizační kaskády exogenního původu
- **Heat shock factor** (HSF) – aktivuje geny umožňující přežití při vyšších teplotách
- **Hypoxia inducible factor** (HIF) – přežití v prostředí s nedostatkem kyslíku

Kontrola buněčného cyklu

- hl. TF, které jsou **onkogeny** (např. myc) a **tumorsupresory** (např. p53) – úloha v buněčném růstu a apoptóze

Regulace aktivity transkripčních faktorů

Syntéza transkripčních faktorů

- každý z kroků transkripce a translace TF může být regulován
- TF mají schopnost regulovat vlastní tvorbu negativní zpětnou vazbou (vazba TF na DNA vlastního genu)

Jaderná lokalizace

- TF jsou transkribovány v jádře, ale translace probíhá v cytoplasmě
- obsahují jaderné lokalizační signály – směřují je do jádra
- mnoho TF vč. jaderných receptorů musí nejprve navázat ligand před přemístěním do jádra

Aktivace chemickými modifikacemi či vazbou ligandu

- vazba ligandu na TF ovlivňuje jeho nitrobuněčnou lokalizaci, aktivaci a schopnost vazby na DNA či kofaktory
- chemická modifikace je další možností aktivace TF (např. STAT proteiny musejí být fosforylované, aby se vázaly na DNA)

Přístupnost DNA-vazebného místa

- DNA heterochromatinu je nepřístupná TF – heterochromatin se musí změnit na euchromatin (většinou modifikacemi histonů), vazebné místo DNA může být rovněž obsazeno (a tedy blokováno) jiným TF (antagonismus TF v regulaci daného genu – aktivátor a represor)

Dostupnost kofaktorů

- většina TF nepůsobí samostatně, ale potřebuje kofaktory

Struktura transkripčních faktorů

Transkripční faktory sestávají z následujících domén:

DNA-vázající doména (DNA-binding domain, DBD)

- váže se na specifické sekvence DNA, tzv. **responzivní elementy** (enhancer, promotor) sousedící s regulovanými geny, příklady:
 - *lambda repressor-like*
 - *srf-like* (serum response factor)
 - *GCC box*
 - *Zn2/Cys6*
 - *základní helix-loop-helix*
 - *homeodoménové proteiny* – úloha v regulaci vývoje, vážou se na homeoboxové sekvence DNA, které kódují další TF (krátká sekvence nukleotidů, totožná u různých genů i organismů, role při expresi příslušných genů)
 - *multi-doménové Cys2His2 zinkové prsty*
 - *základní leucinový zip* (bZIP)

Trans-aktivační doména (trans-activating domain, TAD)

- obsahuje vazebná místa (tzv. **AFs - activation functions**) pro další proteiny fungující jako koregulátory transkripce

Ligand vázající doména (ligand, binding domain, signal sensing domain, SSD)

- nemusí být přítomna
- reaguje na zevní signály a přenáší je do zbytku transkripčního komplexu – výsledkem **up/down regulace genové exprese**

Vazebná místa transkripčních faktorů (responzivní elementy)

Transkripční faktory většinou **reagují** se svými vazebnými místy za pomoci **vodíkových můstků a Van der Waalsových sil**. Vzhledem k povaze těchto chemických interakcí se většina TF váže na DNA **specificky**.

Avšak ne všechny baze vazebného místa musí skutečně reagovat s TF. Navíc některé z těchto interakcí mohou být slabší než jiné. TF jsou schopny vázat několik příbuzných sekvencí, každou s jinou silou (např. ačkoli je hlavní vazebný úsek pro TATA binding protein (TBP) sekvence TATAAAA, TBP se může vázat rovněž na TATATAT či TATATAA). Vazba na všechny tyto kompatibilní sekvence je však nepravděpodobná, jelikož zde spolupůsobí i přístupnost DNA a množství kofaktorů. Je tedy pořád těžké odhadnout, kam se TF nakonec naváže.

Třídy transkripčních faktorů

Mechanické dělení

1. **Transkripční faktory preiniciačního komplexu** (general transcription factors) – TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIIE, TFIIF, TFIIH – jsou všudypřítomné a reagují s promotorem (často TATA box) strukturních genů, důležité při vývoji obratlovců i bezobratlých
2. **Upstream transcription factors** (UTF) – upstream – směrem k 5' části, proteiny, které se vážou na regulační část promotoru RNA-polymerázy I v poloze -110 až -180, přítomnost není pro iniciaci transkripce nezbytná, mnohonásobně však zvyšuje její účinnost (může působit i represivně)
3. **Inducibilní transkripční faktory** – stejné jako UTF, ale potřebují být aktivovány či inhibovány

Funkční dělení

1. **Konstitutivní** – přítomné (a aktivní) v buňce po celou dobu – general transcription factors, Sp1, NF1, CCAAT
2. **Podmíněně aktivní** – nutná jejich aktivace
 - **Vývojové** (buněčně specifické) TF – exprese je přísně kontrolována, ale po expresi již nevyžadují další aktivaci – GATA, HNF, PIT-1, MyoD, Myf5, Hox, Winged Helix
 - **Signál-dependentní** TF – potřebují k aktivaci vnější signál
 - *extracelulární ligand-dependentní* – jaderné receptory
 - *intracelulární ligand-dependentní* – aktivovány malými ic. molekulami – SREBP, p53, osamocený jaderný receptor
 - *závislé na receptoru buněčné membrány* – kaskády s druhým poslem způsobující fosforylaci TF
 - residentní jaderné faktory – jsou v jádře bez ohledu na aktivační stav – CREB, AP-1, Mef2
 - latentní cytoplasmatické faktory – v cytoplasmě v neaktivní formě, po aktivaci translokovány do jádra – STAT, R-SMAD, NF-κB, Notch, TUBBY, NFAT

Výskyt transkripčních faktorů

Transkripční faktory jsou nezbytné pro regulaci genové exprese a nacházíme je tudíž ve všech živých organismech. Počet TF v organismu je **přímoúměrný velikosti genomu**. V lidském genomu je zhruba 2600 proteinů s DNA-vázajícími doménami a většina funguje jako TF. Jsou kódovány asi 10 % všech genů a představují tak největší jednotnou rodinu lidských proteinů. Asi 2000 TF je schopných vzájemné kooperace, což umožňuje citlivou regulaci každého lidského genu.

Význam transkripčních faktorů v onemocnění člověka

Vzhledem k jejich významné roli při vývoji, v mezibuněčné signalizaci a buněčném cyklu, jsou mutace TF spojeny s patogenezi několika lidských chorob.

Rettův syndrom

- mutace **MECP2** (methyl CpG binding protein 2) – ve všech buňkách těla, represor transkripce, ve vysokých koncentracích v neuronech – zrání CNS a vznik synapsí
- mutace – tvorba nadbytečných proteinů v neuronech (působí jako represor transkripce)
- syndrom **charakterizovaný** pomalým a abnormálním vývojem zdánlivě zdravě narozených děvčátek; v 6. až 18. měsíci života se zastavuje vývoj, obvod lebky roste pomalu, mizí svalový tonus, začínají neúčelné pohyby a

- záchvaty, může se vyvinout skolióza
- atrofie mozku, hyperamonemie, progredující demence
- **dědičnost** je zřejmě dominantní s vazbou na X chromozom
- mutace MECP2 rovněž u neonatální encefalopatie, Angelmanova syndromu, autismu

Diabetes - MODY (Maturity onset diabetes of the young)

- vzácná **dědičná forma diabetu 2. typu** manifestující se do 25 let a nevyžadující (po dobu alespoň 5 let) podávání inzulínu
- cca 5 % všech případů DM
- dědičnost je obvykle autozomálně dominantní
- rozlišeny různé typy MODY s mutacemi **hepatálního nukleárního faktoru** (HNF; patří mezi steroido/tyroidální hormony, hraje významnou roli v embryogenezi, ve vývoji a buněčné diferenciaci, zajišťuje normální aktivitu entodermu jater, střev, ledvin a β-buněk pankreatu – **MODY1** – rychlá progresse, hyperglykemie, inzulinopenie) či **insulin promoter faktoru-1** (IPF1; 13. chr., **MODY 4**, ovlivňuje časný vývoj pankreatu a expresi některých genů β-bb. pankreatu, včetně genu pro inzulin, glukokinázu, expresi genu pro somatostatin v D buňkách pankreatu)

Vývojová verbální dyspraxie (DVD)

- mutace **FOXP2**
- jedinci nejsou schopni jemně koordinovaných pohybů nezbytných pro vznik řeči
- afázie, slovní patlavost, specifická vývojová odchylka na úrovni slov, tzn. porucha v realizaci slova, struktuře slova, určité části slova

Autoimunitní choroby

- **IPEX** (*Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked Syndrome*)
- mutace **FOXP3** (hl. regulátor vývoje a funkce Treg, mutace dále u DM, RS, astmatu či renálních onemocnění)
- vzácné autoimunitní onemocnění postihující supresorové T-lymfocyty

Malignity

- mnoho TF jsou tumorsupresory či onkogeny – jejich mutace nebo dysregulace spojeny se vznikem nádorového bujení
- např. **Li-Fraumeni syndrom** – mutace v tumorsupresoru p53 (v 50 % případů); vzácný autosomálně dominantní nádorový syndrom; u jedinců z takto postižených rodin dochází k zvýšení pravděpodobnosti vzniku maligního onemocnění často v raném věku
- převládajícím typem nádorů jsou sarkomy měkkých tkání, osteosarkomy, nádory CNS, leukemie, adenokarcinom dřeně nadledvin (ADCC) a premenopauzální výskyt nádorů prsu

Odkazy

Související články

- Transkripce
- Regulace genové exprese u eukaryot
- Regulace genové exprese u prokaryot

Použitá literatura

- SILBERNAGEL, S a F LANG. *Atlas patofyziologie člověka*. 1. vydání. Praha : Grada Publishing, 2001. 404 s. ISBN 80-7169-968-3.
- ALBERTS, B a J ALEXANDER, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4. vydání. Garland, 2002. s. 404. ISBN 0-8153-4072-9.
- LATCHMAN, DS. Transcription factors: an overview. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*. 1997, roč. 29 (12), s. 1305-12, ISSN 1357-2725.
- KARIN, M. Too many transcription factors: positive and negative interactions. *New Biol.*. 1990, roč. 2, s. 126-31, ISSN 1552-4450.
- WIKIPEDIA EN https://en.wikipedia.org/wiki/Transcription_factor