

TISKOVÁ ZPRÁVA

Praha 1. dubna 2025

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

NENÍ STRES JAKO STRES – I ODPOVĚĎ BUŇKY NA NĚJ MÁ RŮZNÉ FORMY

Dosud se mělo za to, že široká škála různých typů stresu spouští v buňkách savců jednu jedinou, tzv. integrovanou stresovou odpověď (ISR). Vědci z [Mikrobiologického ústavu AV ČR](#) nyní přispěli do studie [publikované](#) v časopise *Nature*, která prokázala, že tato stresová odpověď má jednu donedávna neznámou odnož. Výsledky jsou klíčové pro hledání léčebných terapií u některých vzácných geneticky podmíněných onemocnění, jako jsou např. leukodystrofie, u nichž je narušena právě jen tato nově objevená odnož ISR.

Pro vyvážený růst a vývoj zdravé buňky je nezbytná syntéza bílkovin (tzv. translace), která v podstatě nemůže fungovat bez translačního iniciačního faktoru eIF2B. Ve stresované buňce je ale syntéza bílkovin rychle potlačena, mimo jiné i proto, aby si buňka udržela energetickou rovnováhu a rychle se na zdraví ohrožující stres adaptovala.

Klasická integrovaná stresová odpověď (ISR, Integrated Stress Response) vypíná a současně přeprogramovává translaci během několika minut tím, že potlačuje aktivitu zmíněného faktoru eIF2B. Děje se tak prostřednictvím fosforylace, metabolické reakce, při které se na danou sloučeninu naváže jedna nebo více molekul fosfátu, partnerského faktoru eIF2; fosforylace je alfou a omegou celé signalizace. Toto potlačení však paradoxně vyvolá syntézu hlavního protistresového proteinu ATF4, který buňce buď zprostředkuje adaptaci na daný stress, nebo ji připraví na programovanou buněčnou smrt, aby organismu nemohla škodit. Mimochodem, novou, komplexnější cestu vzniku ATF4 popsali vědci z Mikrobiologického ústavu AV ČR v loňském roce v časopise [Cell Reports](#) ([psali jsme o tom zde](#)).

„U leukodystrofií také dochází k potlačení funkce eIF2B, ale stává se tak v důsledku mutací, a nikoli působením stresu.“

„Velkou záhadou ale zůstávalo, co se děje např. u leukodystrofií, tedy u skupiny geneticky podmíněných chorob, které se kvůli poruchám metabolismu projevují morfologickými změnami bílé hmoty centrálního nervového systému,“ říká vedoucí laboratoře Leoš Shivaya Valášek z [Mikrobiologického ústavu AV ČR](#). „U těchto vzácných onemocnění totiž také dochází k potlačení funkce eIF2B, ale stává se

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

Petr Solil
BIOCEV
petr.solil@biocev.eu
+420 774 727 981

tak v důsledku mutací, a nikoli působením stresu, tedy bez aktivace klíčového signálu ve formě fosforylace eIF2,“ vysvětluje Leoš Valášek.

„Rozpolcená“ stresová odpověď

Zásadní a relativně „jednoduchou“ otázkou tedy bylo, jestli se i v nestresovaných buňkách pacientů, u nichž je funkce eIF2B nedostatečná, syntéza bílkovin přeprogramuje za pomoci hlavního stresového proteinu ATF4 či nikoli. V článku v časopise *Nature* mezinárodní tým vědců popsal dosud neznámý mechanismus, který spouští pouze snížená aktivita eIF2B a který byl příhodně nazván „rozpolcená“ stresová odpověď (split-ISR), neboť se de facto o stresovou odpověď nejedná.

„Ukázalo se, že tato odpověď rovněž aktivuje ATF4, avšak jiným způsobem než klasická ISR, což má za následek i jiný způsob přeprogramování translace. Mění se hlavně syntéza celé řady metabolických genů, což vede k zásadním metabolickým změnám potřebným k udržení buněčné bioenergetické rovnováhy,“ dodává vědec.

Bude se muset změnit obecně přijímaný názor, podle něhož nově objevená plasticita integrované stresové odpovědi poskytuje savcím buňkám flexibilitu při přizpůsobování jejich reakce na základě intenzity stresu. ”

Tato revoluční práce tak vyvrací dosud převládající představu, že integrovaná stresová odpověď je jediným mechanismem, který se v buňce aktivuje bez ohledu na typ nebo trvání stresu a/nebo buněčný kontext. U zdravých buněk se rozpolcená ISR spouští při mírném stresu způsobeném např. mírnou hypoglykemií, zatímco při silném stresu (tj. úplné deprivaci glukózy) je nahrazena klasickou ISR. Z toho vyplývá, že se bude muset změnit obecně přijímaný názor, podle něhož tato nově objevená plasticita integrované stresové odpovědi poskytuje savcím buňkám flexibilitu při přizpůsobování jejich reakce na základě intenzity stresu.

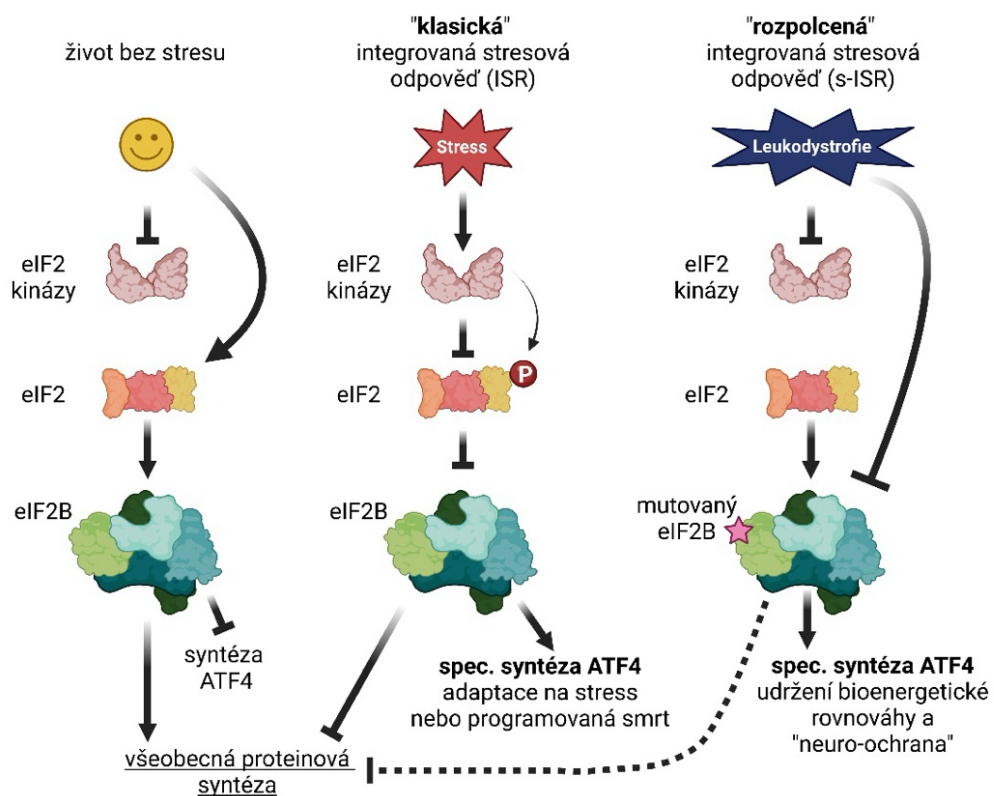
Leukodystrofie – jak na ně?

Již delší dobu je známo, že aktivitu eIF2B potlačují mutace u lidských leukodystrofií, geneticky podmíněných chorob, např. u nemoci mizející bílé hmoty (VWMD). Nízká aktivita eIF2B činí postižené nervové buňky (konkrétně oligodendrocyty a astrocyty) zranitelnými vůči různým stresorům. Nová zjištění zatím na otázku „Jak na leukodystrofie“ odpověď neznají, ale poukazují na skutečný problém, který tyto nemoci způsobuje.

„Ukazuje se, že výsledkem nově objevené metabolické adaptace spouštěné touto nově zjištěnou dráhou je syntéza látek, které mají neuro-ochranný charakter. Znamená to, že postižené buňky dělají, co je v jejich silách, aby změnou svého metabolismu vyspravily značně pochroumané ochranné obaly nervových vláken a současně potlačily zánětlivé reakce a hromadění reaktivních forem kyslíku,“ doplňuje Leoš Valášek.

Více informací:

Leoš Shivaya Valášek
Mikrobiologický ústav AV ČR
valasekl@biomed.cas.cz
+420 724 731 661



Regulace syntézy proteinů bez stresu, za stresu a v rámci leukodystrofií přes translační faktory eIF2 a eIF2B prostřednictvím syntézy hlavního protistresového proteinu ATF4.

Created in BioRender. Valasek, L. (2025) <https://BioRender.com/g08p138>.



Tým Leoše Valáška. FOTO: MBÚ AV ČR