

Praha 26. října 2023

PRO ZDÁRNÝ VÝVOJ EMBRYA JE KLÍČOVÁ DÉLKA BUNĚČNÉHO CYKLU

Vědcům z Ústavu živočišné fyziologie a genetiky AV ČR se podařil zásadní objev v pochopení procesu vývoje zdravého embrya z oplozeného vajíčka. Zjistili, že pro zdárný vývoj myšního zárodku je ve stadiu dvoubuněčného embrya zásadní prodloužení jedné přípravné fáze buněčného cyklu. Popsali také protein, který regulaci délky buněčného cyklu řídí. Pokud ve vajíčku tento CHK1 protein chybí, nedojde ke zdárnému vývoji do blastocysty a embryo zanikne. Výsledky mohou přinést obrovský pokrok v léčbě neplodnosti.

Během embryonálního vývoje nastává podstatný moment: dvě vysoce rozlišené buňky – vajíčko a spermie – se přemění na buňky, z nichž může vzniknout budoucí organismus. Podmínkou je, že se změní na blastomery, což jsou transkripčně aktivní a totipotentní buňky, ve kterých se opět nastartuje transkripce, tedy přepis nové RNA z DNA matky i otce.

Tento náročný proces je spojen s přizpůsobením buněčného cyklu, včetně prodloužení nebo zkrácení mezer mezi jednotlivými děleními. „Tyto procesy probíhají u dvoubuněčných myších embryí v tzv. G2 fázi, která je u nich prodloužená až na 16 hodin. Dokázali jsme, že právě prodloužení této fáze, která nastává po zdvojení genetické informace před dalším dělením, je zcela zásadní pro ochranu celistvosti DNA v embryích – její zkrácení má fatální následky vedoucí k zániku embrya,“ popisuje výsledky práce vedoucí vědeckého týmu Dávid Drutovič z Ústavu živočišné fyziologie a genetiky AV ČR.

Uspíšený nástup dalšího buněčného dělení vede k neplodnosti

Zejména u savců dosud nebylo známo, co změny délky buněčného cyklu reguluje a jak tato regulace chrání DNA buňky před poškozením. „My jsme zjistili, že extrémně dlouhou G2 fázi u dvoubuněčných embryí reguluje protein CHK1 známý jako checkpoint kináza 1, a hraje tak zásadní roli v načasování, kdy buňky přejdou do další fáze dělení. Embrya, která měla odstraněný CHK1 protein, měla tuto G2 fázi výrazně zkrácenou a začala se dále dělit mnohem dříve. Právě toto uspíšené dělení mělo zásadní význam na kvalitu DNA. Rychleji se dělící embrya totiž měla v drtivé většině poškozenou DNA nebo u nich došlo k poruchám v rozdělení množství DNA do dceřiných buněk, což vedlo ke zhoršenému vývoji a zániku embrya,“ vysvětluje Dávid Drutovič.

Tento zcela zásadní objev v pochopení řízení správného dělení buněk při vzniku nového embrya je významným krokem vpřed ve vědeckém poznání v oblasti embryonálního vývoje a buněčné regulace. Může tak otevřít nové cesty k léčbě reprodukčních poruch a vývojových onemocnění. „Naše výsledky mohou mít podstatný význam pro pochopení příčin neplodnosti u lidí. Věříme, že je v budoucnu půjde převést i do praxe v centrech pro asistovanou reprodukci,“ dodává Dávid Drutovič.

Nepostradatelná role SPIM mikroskopie v odhalení prodloužené G2 fáze u embryí

Vědcům tento významný objev umožnila kombinace pokročilé mikroskopické technologie nazývané SPIM (*Single Plane Illumination Microscopy*) a genetického modelování myši. SPIM je metoda mikroskopie, díky níž lze pozorovat vzorky s vysokým rozlišením a zároveň minimalizovat jejich poškození způsobené expozicí světla.

Odborníci technologii upravili speciálně pro pozorování vývoje savčích vajíček a embryí, což jim umožnilo dosáhnout násobně vyšší přesnosti a prodloužené doby pozorování ve srovnání s klasickými konfokálními mikroskopy.

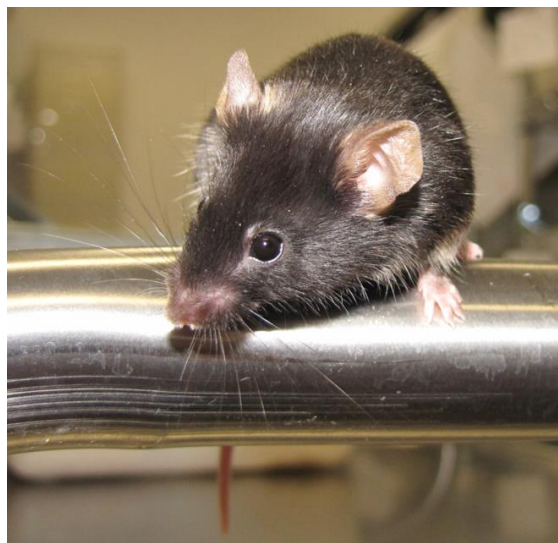
„Díky této unikátní technologii, kterou máme na našem pracovišti k dispozici, jsme mohli odhalit prodlouženou G2 fázi u dvoubuněčných embryí. Zároveň jsme využili speciálně upravený kmen myši, který měl odstraněný protein *CHK1*, díky čemuž jsme odhalili, že tento protein je klíčový pro načasování dělení v buňce, a mohli studovat následky zkrácení G2 přípravné fáze na kvalitu DNA v embryích,“ popisuje Dávid Drutovič unikátní vybavení.

Více informací: RNDr. Dávid Drutovič, Ph.D.
Laboratoř integrity DNA
Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR
drutovic@iapg.cas.cz
+420 606 769 975

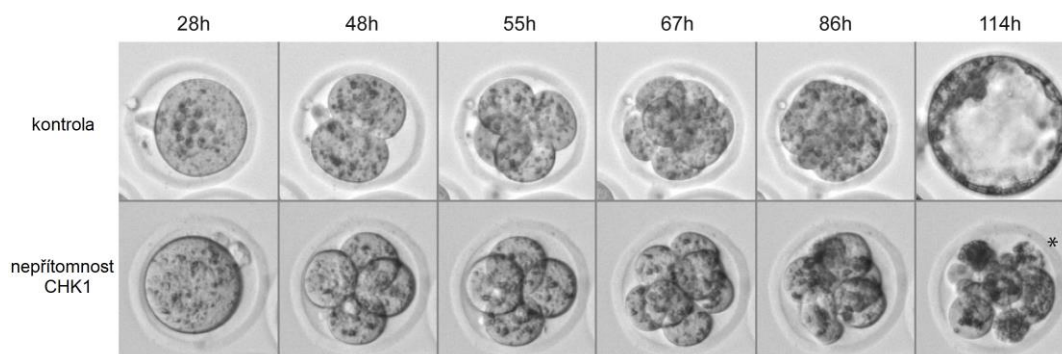
Kontakt pro média: RNDr. Barbora Vošlajerová, Ph.D.
Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR
voslajerova@iapg.cas.cz
+420 608 242 415

Publikace: *CHK1-CDC25A-CDK1 regulate cell cycle progression and protect genome integrity in early mouse embryos* | *EMBO reports* (embopress.org)

Fotogalerie:



Obrázek 1: Myší model pro výzkum regulace délky buněčného cyklu – *KOCHK1*. Jedná se o kmen myší s vypnutým *Chk1* genem, jehož oocyty nemají protein *CHK1*, a tudíž se vznikající embrya začínají dělit mnohem rychleji než embrya kontrolní. Rychlejší nástup dělení vede k zhoršení kvality DNA v buňkách a k neplodnosti (foto Archiv ÚŽFG).



Obrázek 2: Protein *CHK1* je zásadní regulátor načasování dělení buněk v raném vývoji embrya. Embrya, která neměla protein *CHK1* (dolní panel) se začala dělit výrazně dříve než kontrolní embrya (horní panel, s dvoubuněčným embryem i po 48 hodinách od začátku experimentu). Toto uspíšené dělení ale vedlo k zhoršenému vývoji embrya, nedošlo ke zdárnému vzniku blastocysty a embrya následně zanikla (poslední panel po 114 hodinách – nahoře – vytvořená blastocysta, dole – shluk buněk bez vzniku (foto Lucie Knoblochová, D. Drutovič).