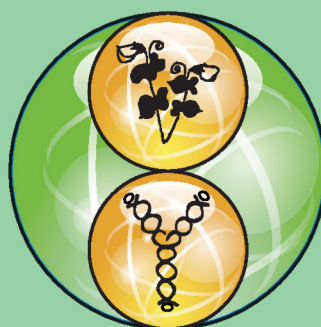




INFORMAČNÍ LISTY



Obsah

Konference GSGM 2027 – první oznámení.....	2
Vyhlášení osmého kola soutěže o Cenu GSGM pro období 2024-2026	3
Zápis ze schůze výboru GSGM, z.s. konané dne 12.2.2025	5
Zápis ze schůze výboru GSGM, z.s. konané dne 2.4.2025	8
Vyúčtování hospodaření GSGM, z.s. od 1.1.2024 do 31.12.2024 za ČR.....	10
Vyúčtování hospodaření GSGM, z.s. od 1.1.2025 do 31.12.2025 za ČR.....	11
Vyúčtovanie hospodárenia GSGM, z.s. k 31. 12. 2025 za slovenskú časť.....	12
Vzpomínka na prof. Ing. Antonína Stratila, DrSc. (1941–2025)	13
Functional Nucleic Acids – A short story about long molecules (M. Volek).....	15
DNA deň 2025 (A. Ševčovičová)	38
Příspěvek ostravských archeologů k osvětlení původu Maďarů (J. Pergner)	40
Cena dr. Ludmily Sedlárovej-Rabanovej v roku 2025 (L. Tomáška).....	41
Příspěvky vítězů Ceny dr. Ludmily Sedlárovej-Rabanovej (R. Sepšiová, F. Červenák, M. Pacalajová)	43
Perličky ze školních lavic (D. Holá).....	53

INFORMAČNÍ LISTY

číslo 62, 2025

Vydává Genetická společnost Gregora Mendela, z.s.

Redakční rada – Výbor GSGM

Výkonný redaktor – Mgr. Alexandr Sember, Ph.D.

Ústav živočišné fyziologie a genetiky AVČR, v.v.i.

Grafická úprava – prof. Ing. Tomáš Urban, Ph.D.

UMFGZ, Agronomická fakulta, Mendelova univerzita v Brně

ISSN 3029-5270

Konference GSGM 2027 – první oznámení

Ve dnech 12.-14. května 2027 se v krásném prostředí zámku Lesů ČZU v Kostelci nad Černými lesy bude konat tradiční setkání českých a slovenských vědců a zájemců o genetiku a molekulární biologii různých organismů. Snahou organizačního výboru je zpřístupnit konferenci širokému okruhu zájemců a zejména pak mladším a začínajícím vědeckým pracovníkům a studentům. Na program tedy budou nejen zvané plenární přednášky významných odborníků z vysokých škol a akademických pracovišť, ale i kratší přednášky a tradiční prezentace formou plakátových sdělení. Přednášky a postery budou věnované aktuálním tématům z nejrůznějších oblastí genetiky a molekulární biologie včetně genomiky, epigenetiky, onkogenetiky, cytogenetiky, evoluční genetiky, aplikované lékařské genetiky aj. Zastoupeno bude široké spektrum studovaných modelů – viry, mikroorganismy, rostliny a živočichové včetně člověka.

Konference připomene též 35. výročí vzniku GSGM. Je tudíž vhodnou příležitostí pro všechny současné i bývalé členy společnosti k uskutečnění přátelských setkání a obnovení dřívějších či zapomenutých kontaktů. Konference je ale jako obvykle určena všem zájemcům bez ohledu na členství v GSGM. Pro doktorandy a magisterské studenty je to skvělá příležitost, jak představit výsledky své práce širší vědecké komunitě!

Další informace (zejména odkaz na konferenční stránky) obdrží všichni členové GSGM a další zájemci co nejdříve. Předběžně se předpokládá otevření registrace v prosinci 2026. Poslední den by měl na program konference navazovat EduWorkshop.



Organizační výbor konference GSGM

Vyhlášení osmého kola soutěže o Cenu GSGM pro období 2024-2026

Osmé kolo soutěže vyhláší výbor Genetické společnosti Gregora Mendela, z.s. (GSGM) na roky 2024-2026. Cena bude udělena na konferenci GSGM, která se bude konat v Kostelci nad Černými lesy v květnu 2027.

Statut Ceny GSGM

1. Cena je vypisována za významný přínos v oblasti genetiky a/nebo molekulární biologie v rámci České nebo Slovenské republiky a je sponzorována firmou M.G.P., s.r.o., Zlín.

2. Cenu ve výši **2000 EUR** může získat osoba **ve věku do 35 let (v době uzávěrky soutěže)**, **přičemž podmínkou je afiliace žadatele k některému vědeckému pracovišti v České nebo Slovenské republice**. Žadatel NEMUSÍ být členem GSGM. Cena se uděluje za **vědeckou práci nebo soubor prací publikovaných** (nebo „in press“) v posledních třech letech před podáním přihlášky do soutěžního kola (**období 1.1.2024 – 31.12.2026**).

3. Přihláška do soutěže se podává na příslušném formuláři, který je předkladatelům k dispozici na internetových stránkách společnosti (<https://www.gsgm.cz/cena.html>).

Společně s přihláškou musí být předloženo:

- a) Jednostránková anotace práce
- b) Seznam publikací přihlašovaných k ocenění, včetně IF a AIS v roce vydání (nebo v roce předchozím, není-li pro daný rok ještě k dispozici), počtu citací (včetně autocitací) podle Web of Science, popisu konkrétního příspěvku předkladatele na publikovaných vědeckých výsledcích a zda byl korespondujícím autorem.
- c) Všechny publikace přihlašované k ocenění ve formátu pdf (pokud jejich velikost přesáhne limit pro odeslání emailem, je nutné tuto skutečnost zmínit v textu emailu a zbylé práce poslat např. v dalším emailu).

Soutěžící se dále zavazuje, že v případě vítězství napíše krátký příspěvek formou literárního přehledu týkajícího se tématu jeho výzkumu (ideálně se zahrnutím popisu vlastních řešených témat) do Informačních listů, které vydává Genetická společnost Gregora Mendela, z.s. (o délce příspěvku a jeho obsahu je možné se dohodnout s hlavním redaktorem IL).

4. Udělení ceny není omezeno žádnými zvláštními kvalifikačními požadavky na předkladatele (kromě požadavků uvedených výše v rámci bodu 2), avšak oceněný autor nemůže být vyhlášen vítězem soutěže opakovaně. Udělení ceny zahrnuje kromě finanční odměny i povinnost autora přednést plenární přednášku na konferenci GSGM, která se bude konat v květnu 2027.

O udělení ceny rozhoduje výbor GSGM po zhodnocení přihlášek na návrh odborné posuzovatelské komise, kterou výbor GSGM k tomuto účelu ad hoc ustavuje. Výbor společnosti má právo v daném kole soutěže cenu neudělit nebo ji rozdělit mezi dva vyhodnocené předkladatele.

Přihlášky do soutěže se přijímají elektronicky do 31. prosince 2026 na adresu gsgmcena@gmail.com. Na tuto adresu směřujte i případné dotazy.

Výbor GSGM

Zápis ze schůze výboru Genetické společnosti Gregora Mendela, z.s., (dále jen GSGM) konané dne 12.2.2025

Přítomni (prezenčně): Holá, Knoll, Lízal, Sember, Urban; (online): Čellárová, Pergner, Procházková

Omluveni: Mašek, Slaninová, Šeda, Ševčovičová, Tomáška

Program zasedání:

- 1) informace úředního charakteru
- 2) webové stránky spolku
- 3) Informační listy GSGM
- 4) členské příspěvky
- 5) Eduseminář 2025
- 6) různé

Schůzi zahájil předseda spolku dr. Pavel Lízal, který přítomné členy výboru přivítal a informoval je stručně o programu zasedání (viz výše).

ad 1) Dr. Lízal informoval o uzavření nové nájemní smlouvy s Masarykovou univerzitou o pronájmu „Spolkovny“ (místnost a zázemí v budově Kotlářská 267/2, Brno) za účelem jejího užívání pro administrativní činnost GSGM. Smlouva se nijak podstatně neodlišuje od znění původní smlouvy uzavřené za tímto účelem (rozdíl je pouze v tom, že každý spolek využívající tuto místnost má v ní přidělený určitý půlden), celková částka za pronájem je dokonce o něco nižší než v minulých letech. Členové výboru se smlouvou souhlasili.

Dr. Lízal rovněž informoval o tom, že výroční finanční zpráva (přehled o majetku a závazcích + přehled o příjmech a výdajích) za rok 2024 (za českou část spolku) byla hospodářem GSGM za ČR, prof. Knollem, připravena v předepsané podobě a požadovaným způsobem (datovou schránkou, elektronický podpis předsedy spolku) byla odeslána do rejstříkové evidence (na Městský soud v Brně). Slovenské části spolku se tato povinnost podle informací od dr. Slaninové netýká.

ad 2) Dr. Sember předložil členům výboru ke zvážení nabídku Národní knihovny o zařazení celých webových stránek GSGM (nikoliv jen Informačních listů) mezi výběrové české webové zdroje určené k pravidelné a dlouhodobé archivaci webu s cílem jejich uchování pro budoucí historické a výzkumné účely (realizuje Webarchiv Národní knihovny ČR). Tato archivace by byla bezplatná a mohla by být provedena buď pod jednou z verzí licence Creative Commons, nebo prostřednictvím smlouvy uzavřené s Národní knihovnou. Obsah webu by tak byl několikrát ročně archivován a zůstal by uchován v rámci fondu Národní knihovny ČR.

Členové výboru o této nabídce dlouze diskutovali, probírali užitečnost takové archivace, výhody a nevýhody možných licencí či navržené smlouvy, potenciální problémy, s kterými by to mohlo být spojeno (možné zneužití obsahu, plná kontrola nad obsahem), potenciální přínosy (vzhledem k obsahu webových stránek a tomu, že správci webu GSGM sami archivují různé verze na svých počítačích, vesměs žádné).

Nakonec se dohodli, že pro účely činnosti GSGM by taková archivace neměla moc smysl. Dr. Sember v tomto smyslu odpoví Národní knihovně.

ad 3) Dr. Lízal a dr. Sember informovali o podnětu, který přišel od jedné slovenské členky GSGM, zařadit do Informačních listů (IL) GSGM pravidelnou sekci „Novinky v genetice“ (3-4 krátké zprávy o aktuálních důležitých objevech v této oblasti). Všichni konstatovali, že je to dobrý podnět, který zazněl již v minulosti. Problémy by mohly být dva: 1) interval IL (vycházejí pouze dvakrát ročně, takže „novinky“ by v době vydání příslušného čísla už nemusely být skutečně novinkami; na druhou stranu to by umožnilo nashromáždit více nových genetických zajímavostí), a 2) potřeba člověka, který by měl čas průběžně sledovat převratné genetické objevy (obecnější zdroje typu Science, Nature apod.) a takovou rubriku pravidelně připravovat (dr. Sember uvedl, že to nemůže být hlavní redaktor, který má v souvislosti s přípravou IL mnoho dalších povinností). Bylo doporučeno, aby dr. Sember oslovil příslušnou členku GSGM, zda by byla ochotna se tohoto ujmout. Dr. Pergner se rovněž nabídl, že by si případně vzal (jako člen redakčního týmu) částečně takovou rubriku IL na starost.

Prof. Čellárová rovněž navrhla, zda by nebylo vhodné změnit název IL, aby více vystihoval zaměření na genetiku. Doc. Holá oponovala, že současný název vystihuje to, k čemu mají IL primárně sloužit: k informování členů GSGM o tom, co se v rámci spolku děje a k poskytování informací o různých genetických akcích (plus dalších příspěvků souvisejících s problematikou genetiky). Nemá se jednat jen o další z mnoha geneticky zaměřených odborných časopisů.

Dr. Sember zároveň konstatoval, že jeho vytíženost jinými pracovními povinnostmi znemožňuje, aby se funkci hlavního redaktora IL věnoval plně, a že dává funkci k dispozici. Zajistí ještě nadcházející číslo, ale bude potřeba, aby výbor určil nového hlavního redaktora, který funkci převezme. Dr. Lízal uvedl, že se zeptá, zda by nebyl ochoten se k této funkci vrátit prof. Šmarda. V každém případě bude zřejmě nutné rozšířit redakční tým, přičemž různí členové týmu dostanou na starost různé rubriky, a založit novou emailovou adresu, na kterou bude zasílána komunikace týkající se IL.

Dr. Sember dále uvedl, že z určitých emailových adres se mu při rozesílání IL členům GSGM emaily vrací; jedná se zejména o některé adresy slovenských členů GSGM. Bylo by tedy vhodné uvést do aktuálního stavu emailové adresy členů ve sdílené databázi (poslední aktualizace proběhla cca před 4 lety) – obě tajemnice GSGM, dr. Holá a dr. Slaninová budou pověřeny zajištěním této aktualizace.

ad 4) prof. Knoll uvedl, že cca 50 % členů GSGM z české strany má v rámci úhrady členských příspěvků nedoplatek alespoň za jeden rok (zatím v to nejsou počítány příspěvky na rok 2025). 14 z těchto členů nemá uhrazené příspěvky za více než 4 roky, 4 členové za 3 roky, 15 členů za 2 roky. Dr. Knoll pošle příslušným členům začátkem března email s upozorněním o nutnosti úhrady příspěvků a s žádostí o informaci, aby v případě, že příslušné osoby nemají o členství v GSGM nadále zájem, jej o tom informovali. Pro veškerou komunikaci týkající se členských příspěvků a dotazů ze strany členů GSGM ohledně stavu jejich úhrady bude sloužit emailový účet gsgm.cz@gmail.com, který prof. Knoll založil. Přítomní členové výboru (Lízal, Holá, Sember, Pergner) zároveň dostali k dispozici seznam těchto neplatičů a pokusí se těm, které znají osobně, povinnost placení členských příspěvků připomenout. V případě, že ani po tomto upozornění se platební morálka příslušných členů GSGM nezlepší, nezbuďte než přistoupit v souladu se stanovami k ukončení jejich členství.

Prof. Knoll dále otevřel otázku stávající výše členských příspěvků, která je aktuálně podle informací na webu odlišná pro české (300 Kč; studenti a důchodci 100 Kč) a slovenské členy (5 EUR, studenti 3 EUR). D. Holá konstatovala, že při poslední změně výše členských příspěvků, která byla v souladu se stanovami schválena příslušným Valným shromážděním GSGM, došlo ke schválení uvedených částek v korunách, ale přesto, že se automaticky předpokládalo, že ekvivalentní zvýšení se bude týkat i EUR, výslovně se o tom tehdy nejednalo. Zároveň však vzhledem k přechodu na elektronickou podobu IL odpadly náklady na tisk a poštovné, a slovenská část spolku nehradí náklady za pronájem „Spolkovny“, tedy má skutečně nižší náklady než část česká. Je tedy na zvážení, zda snížit výši poplatku pro české členy, zvýšit poplatek pro slovenské členy, provést oboje nebo zachovat stávající nepoměr. Změnu členských příspěvků musí v každém případě odsouhlasit Valné shromáždění GSGM. Členové výboru se dohodli, že poté, co budou dány do pořádku nedoplatky v členských příspěvcích, a bude zřejmé, kolik je na českém a slovenském účtu GSGM a na co byly finance v uplynulém roce vynaloženy (obvyklá účetní uzávěrka, zveřejňovaná v IL) tuto otázku prodiskutují znovu a navrhnou nejvhodnější řešení, které pak bude předloženo Valnému shromáždění GSGM.

ad 5) Členové GSGM dostali od dr. Holé a dr. Slaninové emailem výzvu k zaslání návrhů na témata, která by mohla být náplní Edusemináře 2025; žádné návrhy z členské základny spolku však obdrženy nebyly. Dr. Lízal navrhl jako téma závěrečné zkoušky a závěrečné práce v době AI, též v souvislosti se změnou VŠ zákona v ČR, prof. Čellárová navrhla ještě přidat jako téma akreditace pro habilitační a jmenovací řízení v oblasti genetiky. Členové výboru konstatovali, že spojení těchto dvou témat by bylo optimální náplní pro Eduseminář. Dr. Holá doplnila jako možné téma v dalším roce dopady změny VŠ zákona v ČR na doktorské studium, případně jako další možné téma popularizaci genetiky pro veřejnost. Výbor GSGM se k této otázce sejde znovu pravděpodobně v první polovině března 2025. Konání Edusemináře v Mendelově muzeu v obvyklé době by mělo být možné.

ad 6) Dr. Holá se dotázala, zda společnost M.G.P. spol., Zlín (jejímž vedoucím je člen spolku dr. Karel Zelený), bude i nadále ochotna hradit jednak předplácení domény, na které jsou provozovány webové stránky GSGM, a dále zda bude ochotna hradit Cenu GSGM (v souvislosti s konferencí GSGM, která by se měla pravděpodobně v následujícím roce konat. Dr. Lízal obě věci zjistí u dr. Zeleného, resp. jeho administrativního personálu. Dr. Sember uvedl, že otevření Ceny GSGM je nutné oznámit na začátku roku 2026.

Dr. Holá dále informovala o ukončení členství jednoho člena GSGM na jeho vlastní žádost.

Po vyčerpání programu a všech diskuzních příspěvků dr. Lízal schůzi výboru ukončil a poděkoval přítomným za účast. Příští zasedání výboru se bude konat online pravděpodobně v první polovině března 2025.

Zapsala: doc. RNDr. Dana Holá, Ph.D. (tajemnice GSGM za ČR)

Schválil: RNDr. Pavel Lízal, Ph.D. (předseda GSGM)

Zápis ze schůze výboru GSGM, z.s., konané online prostřednictvím MS Teams dne 2.4.2025

Přítomni: Holá, Knoll, Lízal, Pergner, Sember, Slaninová, Ševčovičová, Urban

Omluveni: Čellárová, Mašek, Procházková, Šeda, Tomáška

Program zasedání:

- 1) Eduseminář 2025
- 2) členské příspěvky
- 3) Informační listy GSGM – funkce hlavního redaktora
- 4) různé

Schůzi zahájil předseda spolku dr. Pavel Lízal, který přítomné členy výboru přivítal a informoval je stručně o programu zasedání (viz výše).

ad 1) Dr. Lízal informoval přítomné členy výboru, že prof. Tomáška se v letošním roce bohužel nemůže z kapacitních důvodů věnovat organizaci Edusemináře 2025. Buď tedy bude nutné najít jiného člena výboru, který se této organizaci bude ochoten věnovat, nebo bude nutné pořádání Edusemináře letos vynechat. Dr. Lízal prozatím přerušil jednání s Mendelovým muzeem o konkrétní době konání, protože v případě druhé možnosti bychom muzeu zbytečně blokovali čas a místo, a v případě první možnosti není nezbytně nutné seminář pořádat v Brně. Dr. Lízal se členů výboru dotázal, co by podle nich bylo nejvhodnější. Dr. Sember navrhl i možnost přesunu Edusemináře na podzim, nicméně vzhledem k velkému množství povinností a celkové vytíženosti v této době to není úplně optimální čas. Po krátké diskuzi se členové výboru dohodli, že vzhledem k tomu, že ani ze strany členské základny GSGM nepřišly návrhy témat na Eduseminář, bude lepší v r. 2025 Eduseminář vynechat.

ad 2) prof. Knoll uvedl, že cca 32 členů GSGM z ČR přesto, že dostali v souladu s usnesením z posledního zasedání výboru jmenovitě email s výzvou ohledně nutnosti úhrady příspěvků (a konkrétní informací o tom, za kolik let dluží příspěvky), na tuto výzvu stále nereagovalo. Dr. Slaninová konstatovala, že na Slovensku je situace podobná. Dr. Holá uvedla, že podle stanov spolku členovi, který po dobu nejméně 2 let neplatí členské příspěvky, byl k jejich doplacení vyzván a přesto tak neučinil, může výbor členství v GSGM ukončit. Dr. Lízal navrhl, aby příslušným členům (těm, kteří neplatí 3 a více let, v ČR i SR) byla zaslána ještě poslední výzva s jednoznačnou informací, že je nutné, aby chybějící částky doplatili do konce května 2025 a pokud tak neučiní, bude již výbor na svém dalším zasedání jednat o jejich vyloučení.

Zároveň prof. Knoll připomenul návrh z minulého zasedání výboru na možné snížení výše členských příspěvků.

ad 3) Dr. Lízal zjišťoval, zda by nebyl ochoten se k funkci hlavního redaktora Informačních listů (IL) vrátit prof. Šmarda, ale odpověď byla negativní. Uvedl dále, že by bylo vhodné, aby se rozšířil redakční tým, přičemž jeden zástupce by byl z ČR a druhý ze SR, dr. Holá doplnila, že by bylo dobré mít v rámci ČR zástupce z Čech a

z Moravy, přičemž zástupcem za Moravu by patrně mohl být Dr. Pergner, který se k tomu minule uvolil. Slovenští členové výboru se dohodnou mezi sebou, koho do redakčního týmu nominovat jako zástupce SR. Nicméně hlavní redaktor by měl i tak být pouze jeden. Dr. Holá navrhla, aby až do konání konference GSGM a s tím spojené volby nového výboru GSGM ještě funkci hlavního redaktora zastával dr. Sember. Nový výbor spolku pak rozhodne o celkovém uspořádání redakčního týmu a osobě hlavního redaktora. Dr. Sember potvrdil, že je k tomu ochoten, pokud k tomu bude mít pomoc dalších členů výboru. V r. 2025 vyjde ale pouze jedno číslo IL, i s ohledem na to, že odpadne Eduseminář. Měla by v něm být uvedena informace o konání konference, a o vyhlášení Ceny GSGM. Dr. Lízal navrhl, aby při volbách do výboru byla rovnou členská základě adresována výzva ke kandidatuře na redaktora IL.

ad 4) Dr. Holá uvedla, že v r. 2026 by se pravděpodobně měla konat konference GSGM, tentokrát v Praze (nebo okolí). Bude nutné jmenovat organizační výbor a začít konferenci připravovat. Zeptala se rovněž dr. Lízala, zda je již jisté, že společnost M.G.P. spol., Zlín bude ochotna sponzorovat Cenu GSGM. Dr. Lízal uvedl, že zatím v tomto směru informaci neobdržel, pokusí se zjistit. Členové výboru GSGM z Čech (Holá, Sember, Šeda + Mašek jako revizor účtů) připraví návrh organizačního výboru konference a předloží jej na příštím zasedání výboru GSGM. Začnou zároveň zjišťovat možná místa a termíny konání. Není vhodné, aby se konference konala v době semestru. Pokud by se konference konala na přelomu srpna a září, je nutné termín jejího konání stanovit co nejdříve. Prof. Knol připomněl, že občerstvení není možné hradit z účtu GSGM, pronájem stolarů nebo jiné vysloveně „konferenční“ věci ale ano.

Po vyčerpání programu a všech diskuzních příspěvků dr. Lízal schůzi výboru ukončil a poděkoval přítomným za účast.

Zapsala: RNDr. Dana Holá, Ph.D.

Schválil: RNDr. Pavel Lízal, Ph.D.

Vyúčtování hospodaření GSGM, z.s., od 1.1.2024 do 31.12.2024 za ČR

Zůstatek k 31.12.2023 **34483,65 Kč**

z toho	na účtu KB	33077,65
	v pokladně	1406,00

Příjmy v období **7550,00 Kč**

1. členské příspěvky (7550 Kč):

z toho	placené na účet KB	7550,-
	placené hotově	0,-

Výdaje v období **6088,50 Kč**

1. poplatky bance za vedení účtu a položky	1188,-
2. faktura za pronájem místnosti (spolkovny)	4900,50

Zůstatek k 31.12.2024 **35945,15 Kč**

z toho	na účtu KB	34539,15
	v pokladně	1406,00

Zpracoval hospodář:

dne 3.2. 2025

prof. RNDr. Aleš Knoll, Ph.D.

Kontroloval revizor účtu, doklady a výpisy banky předloženy:

dne

RNDr. Tomáš Mašek, Ph.D.

Vyúčtování hospodaření GSGM, z.s., od 1.1.2025 do 31.12.2025 za ČR

Zůstatek k 31.12.2024 **35945,15 Kč**

z toho	na účtu KB	34539,15
	v pokladně	1406,00

Příjmy v období **21800,00 Kč**

1. členské příspěvky (21800 Kč):

z toho	placené na účet KB	21800,-
	placené hotově	0,-

Výdaje v období **5786,00 Kč**

1. poplatky bance za vedení účtu a položky	1188,-
2. faktura za pronájem místnosti (spolkovny)	4598,00

Zůstatek k 31.12.2025 **51959,15 Kč**

z toho	na účtu KB	50553,15
	v pokladně	1406,00

Zpracoval hospodář:

dne 6.2. 2026

prof. RNDr. Aleš Knoll, Ph.D.

Kontroloval revizor účtu, doklady a výpisy banky předloženy:

dne

RNDr. Tomáš Mašek, Ph.D.

Vyúčtovanie hospodárenia GSGM, z.s., od 1.1.2025 do 31.12.2025 za ČR

Zostatok k 31. 12. 2023	1 161,86 EUR
A. na účte Tatra banka	466.97 EUR
B. v hotovosti	694, 89 EUR

Príjmy a výdavky v roku 2024-25

A.

Príjmy z členských poplatkov	k 31. 12. 2025	68,00 EUR
Poplatky banke za vedenie účtu	dokl. č. 1.	155,7 EUR

B.

Príjmy z členských poplatkov	k 31.12. 2025	0,00 EUR
Výdavky		0,00 EUR

Zostatok k 31. 12. 2025	1 074.16 EUR
A. na účte Tatra banka	379,27 EUR
B. v hotovosti	694, 89 EUR

Spracovala: dne 24.4. 2026 doc. Mgr. Miroslava Slaninová, Ph.D.

Vzpomínka na prof. Ing. Antonína Stratila, DrSc. (1941–2025)

V prosinci loňského roku nás opustil prof. Ing. Antonín Stratil, DrSc., významný český vědec, molekulární genetik a dlouholetý pracovník Ústavu živočišné fyziologie a genetiky AV ČR v Liběchově. Po řadu let byl členem Genetické společnosti Gregora Mendela, patřil k průkopníkům využití molekulární genetiky ve výzkumu hospodářských zvířat a k nejvýznamnějším osobnostem tohoto oboru v České republice.

Prof. Stratil se narodil 11. června 1941. Po absolvování Vysoké školy zemědělské v Brně nastoupil v roce 1964 do výzkumného ústavu v Liběchově, s nímž spojil celou svou profesní dráhu a kde působil také jako zástupce ředitele. V roce 2006 byl na návrh vědecké rady České zemědělské univerzity v Praze jmenován profesorem.

Patřil ke generaci vědců, kteří se aktivně podíleli na přechodu od klasické biochemické genetiky k nastupujícím molekulárním a genomickým přístupům, které určují dnešní podobu oboru. Jeho raný výzkum proteinových polymorfismů přispěl k zavedení metod ověřování původu hospodářských zvířat do praxe. Později se věnoval analýze kandidátních genů, genové exprese a oblastí genomu ovlivňujících růst svaloviny a kvalitu masa u prasat.

Prof. Stratil stál u zrodu Laboratoře genomiky živočichů v Liběchově, kterou po řadu let vedl a která se pod jeho vedením stala respektovaným pracovištěm v oboru, na něž se obracela řada domácích i zahraničních spolupracovníků. Své odborné působení dále rozvíjel jako člen Laboratoře molekulární ekologie, kde navázal na svůj dlouhodobý výzkum v oblasti molekulární genetiky. Po celou svou profesní dráhu kladl mimořádný důraz na pečlivou experimentální práci, kterou považoval za základ vědeckého poznání a jíž se osobně věnoval po celý svůj vědecký život.

Významnou součástí profesního života prof. Stratila byla pedagogická činnost. Po řadu let přednášel na České zemědělské univerzitě v Praze, kde zajišťoval výuku předmětu Molekulární genetiky zvířat a vedl řadu doktorandů. Mnozí z jeho bývalých studentů dnes působí jako odborní pracovníci v akademické nebo aplikované sféře, na což byl právem hrdý.

Během své kariéry publikoval řadu odborných článků v mezinárodních vědeckých časopisech. Podílel se také na tvorbě vysokoškolských učebnic a výukových materiálů, které ovlivnily výuku oboru v České republice. Aktivně se podílel na řešení řady grantových projektů, často jako hlavní řešitel, a rozvíjel mezinárodní spolupráci, zejména s pracovišti v Německu a Belgii.

Vedle vlastní vědecké práce se výrazně angažoval i v práci pro odbornou komunitu. Působil v řadě vědeckých a oborových rad, panelů grantových agentur a habilitačních komisí, byl členem Akreditační komise České republiky a podílel se na činnosti vědeckých společností. Vedle členství v Genetické společnosti Gregora Mendela byl například členem výkonného výboru International Society for Animal Genetics.

Dlouhodobě se podílel na redakční práci v odborných časopisech, zejména v Czech Journal of Animal Science, vydávaném Českou akademií zemědělských věd, kde od roku 2007 zastával funkci koeditora v oblasti molekulární genetiky zvířat.

Za svou práci získal řadu ocenění, mimo jiné Národní cenu za výzkum polymorfních bílkovin hospodářských zvířat, medaili G. J. Mendela za zásluhy v biologických vědách a čestné členství v České akademii zemědělských věd.

Ti, kteří měli možnost s prof. Stratilem pracovat, na něj vzpomínají nejen jako na vynikajícího odborníka, ale také jako na člověka s pevnými zásadami, přirozenou skromností a velkým smyslem pro odpovědnost. Ústav v Liběchově si bude prof. Stratila připomínat jako výjimečného vědce a pedagoga i jako kolegu, který byl s institucí úzce spjat. Se svou manželkou Ing. Anežkou Stratilovou, která zde řadu let vedla ekonomické oddělení, si byli po celý život vzájemnou oporou.

Odchodem prof. Stratila ztrácí vědecká komunita výraznou osobnost a výjimečného odborníka na genetiku hospodářských zvířat, vědce tělem i duší. Jeho odkaz přetrvává nejen v jeho vědeckém díle, ale především v práci jeho studentů a kolegů, které během své kariéry inspiroval.



Prof. Antonín Stratil se svou manželkou Anežkou.

Připravil:
RNDr. Petr Kotlík, Ph.D.
Laboratoř molekulární ekologie
Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, Liběchov

Functional Nucleic Acids – A short story about long molecules

Martin Volek^{1,2}

¹Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, v.v.i., Flemingovo náměstí 542/2, Praha 6, 160 00, ²Universität Würzburg, Institute für Organische Chemie, Am Hubland, Würzburg, 970 74

We can envision DNA as one of the oldest relics of prehistoric life on our planet. This is molecule that is much older than dinosaurs or even eukaryotic cells, which is beyond my imagination. However, it is still here and is still working. This is fascinating! If DNA can do the things it does with its relative chemical simplicity compared to proteins, this suggests that perhaps we do not fully understand its functional limits, and we might even be able to find new applications for DNA molecules that at first glance seem impossible. To say this in another way, we should never underestimate DNA.

Once upon a time a Swiss doctor lived in a castle in Thübingen.

Once upon a time a Swiss doctor lived in a castle in Thübingen (**Fig. 1a, b**). This was not exactly once upon a time, but instead the 19th century and the year 1869. This doctor was named Friedrich Miescher (**Fig. 1c**) and he was analysing a white substance isolated from leucocytes (Miescher 1871). Because this substance was isolated using a protocol that contained a protease digestion step, it could not be protein. Since Miescher isolated this substance from the cell's nuclei, he named it nuclein, and this name is preserved in today's designation deoxyribonucleic acid.

Friedrich Miescher was a rigorous scientist, and he was careful with his extraction protocol and controls during DNA isolation. He checked his starting extraction material (pus from fresh surgical bandages) for any signs of decomposition with a microscope. After nuclei isolation, he stained the samples with iodine solutions to confirm cytoplasm removal. Through elementary composition analysis, he was able to determine that nuclein contained high amounts of phosphorus and that this phosphorus was present in organic bonds rather than in an inorganic state. Based on these observations as well as the behaviour of nuclein during the isolation procedure (it precipitated at acidic pH, could be redissolved by adding base, and did not coagulate when boiled), Miescher was convinced that nuclein was different from all known types of protein and other organic molecules (Dahm 2005, 2008).

Miescher was also able to isolate nuclein from various tissues such as liver, testes, and kidney, from yeast cells, and from the sperm of salmon (**Fig. 1d**), carp, frogs, chicken and bulls. Isolation of large quantities of nuclein from salmon sperm provided an important clue about nuclein function, and Miescher wrote: "If one [...] wants to assume that a single substance is the specific cause of fertilization, than one should undoubtedly first and foremost consider nuclein. (Miescher 1874)" Although this claim captured the situation with astonishing accuracy, Miescher never concluded that nuclein is the carrier of hereditary information. Moreover, Miescher wrongly determined an atomic weight of 500-600 for nuclein and proposed several incorrect atomic formulas for nuclein. Miescher's view of nuclein was more as a chemical substance that occurs in the nucleus and provides the correct chemical environment for

fertilization than as a molecule that encodes hereditary information, in part because he thought it unlikely that the same substance could result in the diversity of different animal species (Dahm 2005, 2008).

However, Miescher aim was not to discover the molecular basis of hereditary information. His question was, what is the chemical basis of life? And in this aim Friedrich Miescher succeeded.

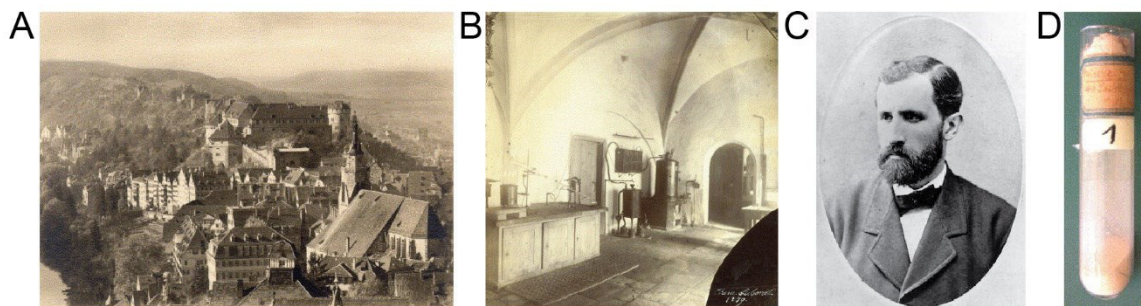


Figure 1. The discovery of DNA. (A) Historic photograph of Tübingen castle. The picture was taken around the time when Friedrich Miescher stayed in Tübingen. This photograph was taken by Paul Sinner and is in the Stadtarchiv Tübingen. (B) The laboratory where Miescher discovered DNA. This photograph was taken by Paul Sinner and is in the Stadtarchiv Tübingen. (C) Photograph of young Johann Friedrich Miescher. (D) Glass vial containing nuclein from salmon sperm isolated during Miescher's stay at the University of Basel. This photograph was taken by Alfons Renz and is in the University of Tübingen. Adapted from Dahm 2005 and 2008.

Dead mouse, good mouse

Although shortly after its discovery DNA was considered wrongly as a phosphate storage molecule, its possible role in fertilization and in the storage of genetic information was correctly suggested soon afterwards. However, it took decades to finally prove that DNA rather than protein is the carrier of genetic information.

The first successful work in this area was Griffith's experiment in 1928 (Griffith 1928). In this experiment Griffith was working with two strains of *Diplococcus pneumoniae*. The III-S strain is virulent and kills infected mice, while the II-R strain is non-virulent and does not kill infected mice. When Griffith inactivated the III-S strain by heating and mixed this with the II-R strain, the mixture killed infected mice, but these two components did not kill mice by themselves. Based on this observation, Frederick Griffith postulated a "transforming principle" by which the non-virulent II-R strain was converted into the lethal III-S strain.

The mechanism of the "transforming principle" was explained 16 years later by Oswald Avery, Colin MacLeod, and Maclyn McCarty (Fig. 2c-e) in the famous Avery-MacLeod-McCarty experiment (Fig. 2a) (Avery, MacLeod, and McCarty 1944). This was done using the same bacterial strains that were used by Griffith, but instead of just mixing the inactivated type III-S strain with the active type II-R strain, they isolated DNA from the inactivated type III-S strain (Fig. 2b) (Witkin 2005). They then mixed this DNA from the type III-S strain with the non-lethal type II-R strain bacteria, and they have observed transformation into the lethal strain, just like they would be using the crude inactivated bacteria. They observed same results even after they have treated the DNA sample with the proteases or ribonucleases, however when the DNA was treated with deoxyribonuclease, the transforming effect was lost. Despite the fact that proper

controls were done, many scientists were still unwilling to accept that DNA, not protein, is the carrier of genetic information.

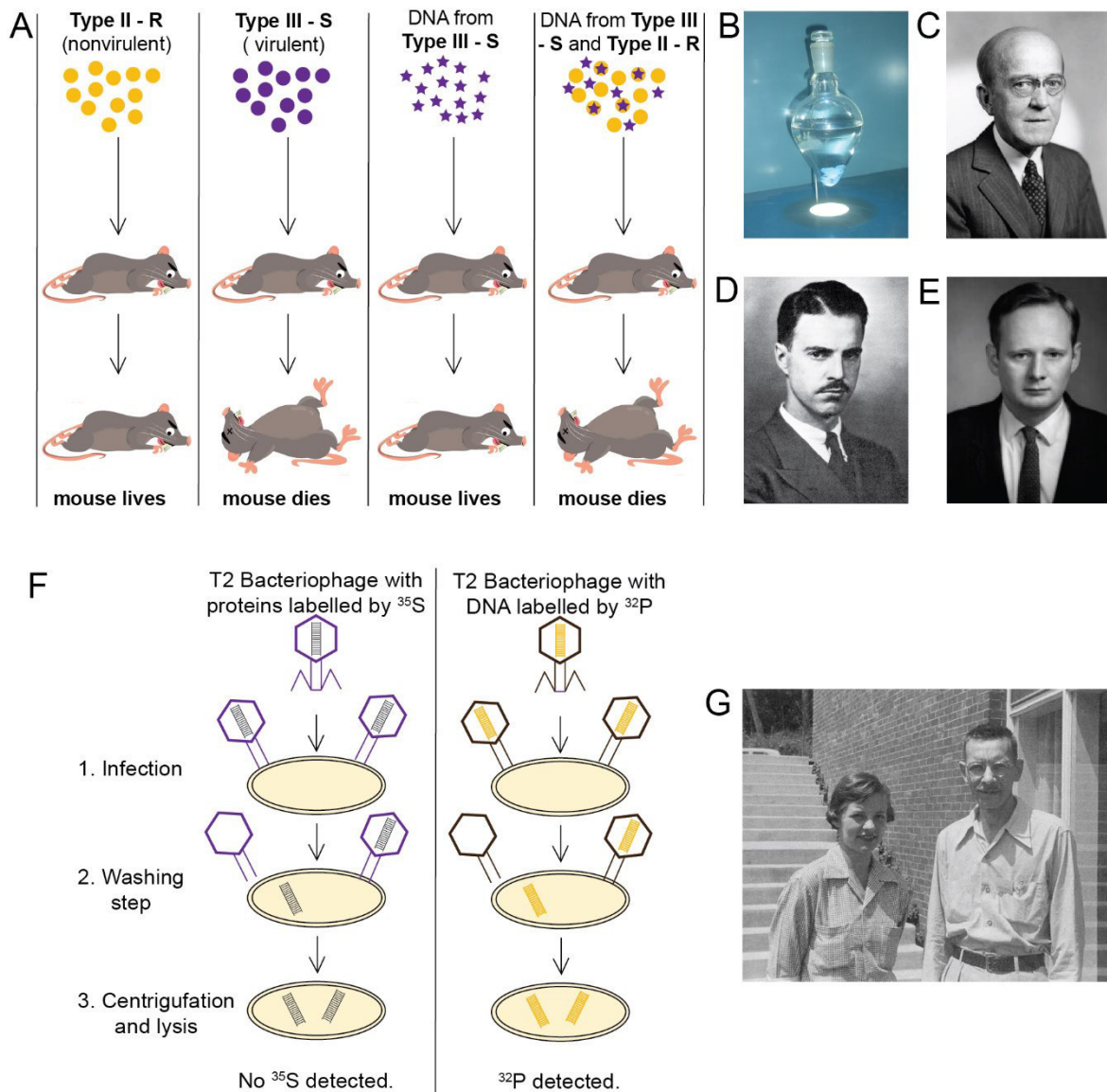


Figure 2. DNA is the carrier of genetic information. (A) Schematic representation of the Avery-MacLeod-McCarty experiment with Type II-R and Type III-S *Streptococcus pneumoniae* bacteria. **(B)** Photograph of precipitated DNA from solutions of cell components. **(C)** Photograph of Oswald Avery. **(D)** Photograph of Colin MacLeod from around 1940. **(E)** Photograph of Maclyn McCarty. **(F)** Schematic representation of the Hershey-Chase experiment with T2 bacteriophages and selectively labeled proteins or DNA. **(G)** Photograph of Martha Chase (left) and Alfred Hershey (right).

This scepticism continued until 1952 when Alfred Hershey and Martha Chase (**Fig. 2g**) helped to confirm that DNA is the genetic material (**Fig. 2h**) (Hershey and Chase 1952). They used T2 bacteriophages for their experiments and isotopically labeled bacteriophage DNA with radioactive ^{32}P and bacteriophage protein with radioactive ^{35}S . They then mixed both types of labeled T2 bacteriophages (one labelled with ^{32}P , another with ^{35}S) with unlabeled bacteria. Phage coats should remain on the outside of the bacteria, while the genetic material should enter the bacterial cells. After infection, bacterial cells were washed, centrifuged and lysed. Hershey and Chase

were able to detect the signal only from ^{32}P labelled T2 bacteriophages, indicating that only the labeled DNA had entered the bacterial cells. This in turn provided additional evidence that DNA is the genetic material

DNA from different organisms always contains the same amount of adenine and thymine as well as the same amount of guanine and cytosine. Great job gentlemen! We are done.

From the perspective of hindsight, things appear obvious and simple, and we wonder why some discoveries were not made earlier. One such example concerns Erwin Chargaff (**Fig. 3b**), the excellent biochemist who discovered Chargaff's rules. These rules state that the amount of guanine in the DNA of an organism should be equal to the amount of cytosine and the amount of adenine should be equal to the amount of thymine (**Fig. 3c**). This rule is valid for DNA from any organism. If we think about these rules nowadays, we immediately envision the DNA double helix and wonder why Chargaff did not propose such a model.

To put Chargaff's discoveries into context, we must go back to Friedrich Miescher. His discovery of nuclein caused some interest in the scientific community and there were even attempts to link nuclein with the transfer of hereditary information. However, interest in this idea gradually diminished due to the so-called tetranucleotide hypothesis developed by Phoebus Levene and Hermann Steudel (**Fig. 3a**) (Levene 1909). This hypothesis assumed that DNA was composed of repeating tetranucleotide building blocks of the same sequence, each of which contained guanine, cytosine, adenine, and thymine. This implied that the four bases would always be present in equimolar proportions and the DNA from any organism would always contain the same amount of each of the bases. Moreover, accordingly to this hypothesis, DNA is a polymer composed of just one type of monomeric unit, and therefore not well suited for the encoding and storage of genetic information. From these reasons, many scientists started to focus on proteins, which are composed of more than 20 different amino acids and appeared to be more suitable for encoding complex information.

Erwin Chargaff's initial results were in agreement with this hypothesis. He and his co-workers determined that DNA contained as many purine (A, G) as pyrimidine bases (C, T) and that the molar ratios of the bases A/T and G/C were very close to one (Erwin. Chargaff et al. 1949). However, they also discovered that the ratios of A/C, A/G, T/C and T/G could deviate significantly from each other. Moreover, the relative proportion of bases in DNA was same in individuals of a single species, but differed in different species (Chargaff 1951). These findings finally proved that the tetranucleotide hypothesis was not correct, and they also suggested that DNA might be able to encode complex information. The work of Erwin Chargaff therefore provided valuable and correct information about DNA's chemical composition and helped other scientists to solve the structure of DNA.

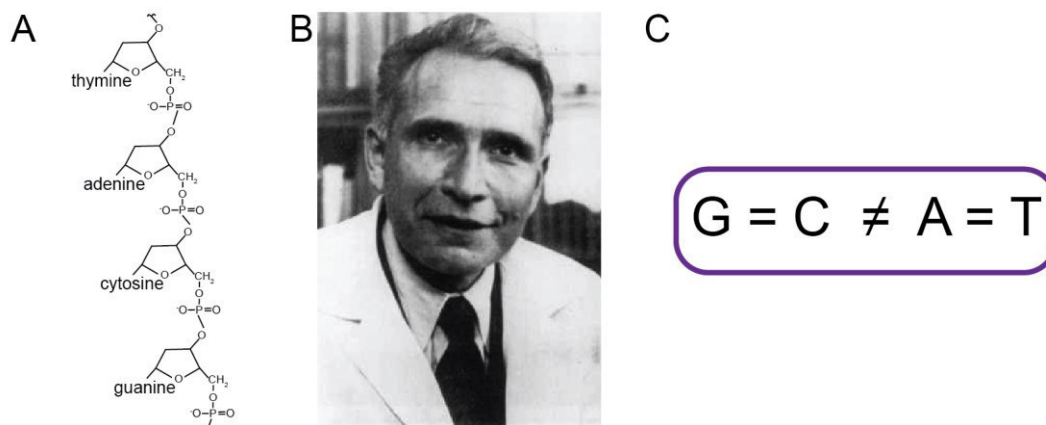


Figure 3. Chargaff's rules. (A) Repeating tetranucleotide unit as described in the tetranucleotide hypothesis postulated by Phoebus Levene. (B) Photograph of Erwin Chargaff. (C) Schematic representation of simplified Chargaff's rules.

Can you please draw something for me, darling? Tomorrow James and I are sending our paper to Nature.

This was probably not what Francis Crick said to his wife Odile Crick before she drew the model of double helical structure of DNA. This drawing was published in Nature in April 1953 and became a symbol of molecular biology (**Fig. 4b**) (Watson and Crick 1953b).

The discovery of the double helical model of DNA came at the right time and individual pieces of previously known information came together perfectly. When James Watson and Francis Crick (**Fig. 4a**) started working on the structure of DNA, there was strong evidence that DNA stores genetic information. The work of Erwin Chargaff showed that the DNA of organisms contains equal numbers of A/T and G/C bases, but the breakthrough came from X-ray crystallographers who were studying organic macromolecules. Thanks to the excellent X-ray photographs of DNA obtained by Rosalind Franklin (**Fig. 4c,d**) (Franklin and Gosling 1953), Watson and Crick were able to develop a model of the DNA double helix that rationalized Chargaff's rules. Watson and Crick recognized the biological implications of their structure. They also correctly predicted how DNA can function and suggested a semi-conservative mechanism of DNA replication (Watson and Crick 1953a).

However, many ethical controversies are also associated with this discovery. Rosalind Franklin did not give permission to Watson and Crick to use her X-ray photographs of DNA, but it is not clear if she would have solved the structure of DNA by herself. Moreover, she was not awarded the Nobel Prize in 1962 along with Watson, Crick and Wilkins. Rosalind Franklin died in 1958, but the stipulation against posthumous awards was not instated until 1974. Something more positive is that her name is now mentioned more often together with Watson and Crick and the importance of her contribution in solving the structure of DNA is appreciated.

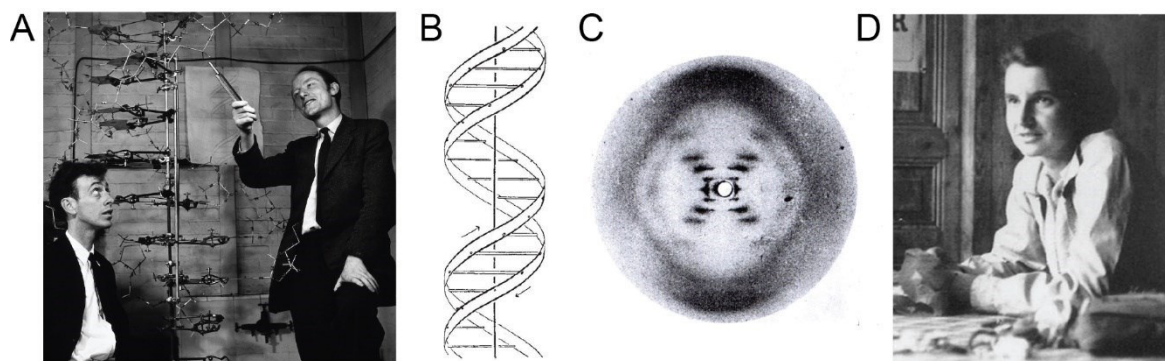


Figure 4. Molecular structure of DNA. (A) Historic photograph of James Watson (left) and Francis Crick (right) with their DNA model at the Cavendish Laboratories in 1953. This photograph was taken by A. Barrington Brown. (B) Schematic drawing of a DNA double helix drawn by Odine Crick. The two ribbons represent the sugar-phosphate backbones of the two DNA chains, and the horizontal rods represent base pairs that hold the chains together. The vertical line marks the fibre axis. (C) Franklin's X-ray diagram of the B form of sodium thymonucleate (DNA) fibres. (D) Historic photograph of Rosalind Elsie Franklin in Paris in 1949. This photograph was taken by Vittorio Luzzati. Source: Wikipedia Commons. Adapted from Watson and Crick 1953 and Franklin and Gosling 1953.

Have you had a drink Matthew? How many lines do you see?

After Watson and Crick solved the double helical structure of DNA, they wrote in their second Nature paper of 1953 "The double helix of antiparallel strands is, in effect a pair of templates, each of which is complementary to the other. We imagine that prior to duplication the hydrogen bonds are broken down and the two chains unwind and separate. Each chain then acts as a template from the formation onto itself of a new companion chain so that eventually we shall have two pairs of chains, where we only had one before. (Watson and Crick 1953a)" This hypothesis suggested a semi-conservative mechanism of DNA replication. However, it needed to be confirmed, and this was done by Matthew Meselson and Franklin Stahl in 1958 (Meselson and Stahl 1958) in an experiment which is sometimes called the most beautiful experiment in biology.

If *E. coli* cells are grown only in ^{15}N medium, their DNA become heavier than DNA of *E. coli* cells which are grown in normal ^{14}N medium. This simple observation, in combination with a method to separate heavy and light DNA strands by centrifugation in a CsCl density gradient, revealed the answer to this important biological question.

E. coli cells were first grown in ^{15}N medium. They were then collected and put into ^{14}N medium. Cells divisions were monitored by microscopic cell counting. After one cell division, the DNA appeared in only one band in the CsCl gradient, which indicated an intermediate density and ruled out a conservative replication mechanism in which the entire DNA double helix served as a template for synthesis of completely new DNA double helix. Such a model would instead predict that two bands should appear in the CsCl gradient after one cell division (one daughter DNA molecule would contain only "old" ^{15}N DNA and the other would only contain "new" ^{14}N DNA).

Another model of DNA replication is called the dispersive hypothesis. This was postulated by Max Delbrück (Delbrück 1954). In this model, breaks in the DNA occur every 10 nucleotides during DNA replication. At each break, a new DNA strand is synthesized and attached to the end of the old strand. Such a mechanism of replication

would result in a patchwork double helix in which new DNA is mixed with old DNA every 10 nucleotides. If breaks are completely random, DNA would appear only in one band in the CsCl gradient after one round of DNA replication because each daughter DNA molecule will contain 50% old ^{15}N DNA and 50% new ^{14}N DNA. This would be consistent with the results of Meselson and Stahl, but after two cycles of replication, only one band should still be observed, because each daughter DNA molecule will contain 25% old ^{15}N DNA and 75% new ^{14}N DNA.

However, Meselson and Stahl instead observed two distinct bands of approximately the same intensity after two cycles of replication (**Fig. 5b**). This is instead consistent with the semi-conservative model of replication postulated by Watson and Crick (Watson and Crick 1953a) (two daughter DNA molecules will contain 50% old ^{15}N DNA and 50% new ^{14}N DNA while the other two daughter DNA molecules will contain only ^{14}N DNA (**Fig. 5a**).

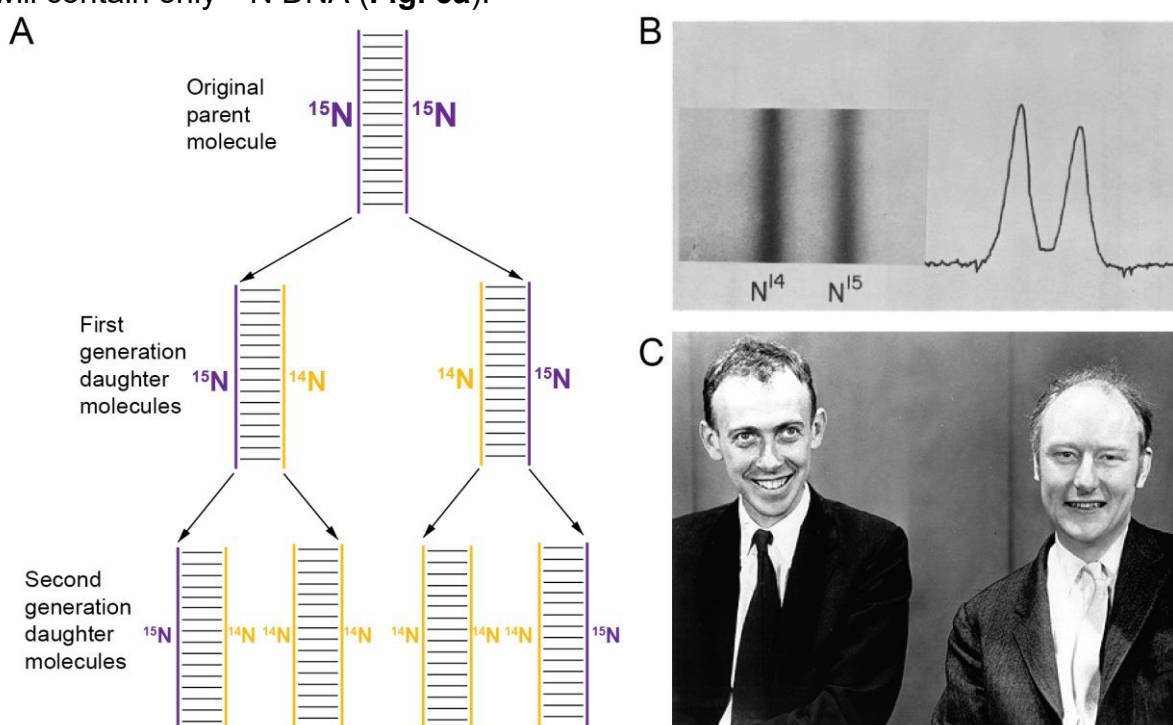


Figure 5. The Meselson-Stahl experiment. (A) Illustration of the semi-conservative mechanism of DNA replication proposed by Watson and Crick. (B) Left: The resolution of ^{14}N DNA from ^{15}N DNA by density-gradient centrifugation. The photograph was taken after 24 hours of centrifugation at 44,770 RPM. Right: A microdensitometer tracing showing the DNA distribution after two generations of *E. coli* cells replication. Adapted from Meselson and Stahl 1958 (Meselson and Stahl 1958). (C) Historic photograph of Frank Stahl (left) and Matt Meselson (right).

Ribozyme? That is a good joke, Dr. Cech.

The work of Thomas Cech can be taken as an excellent example of serendipity in science. When Cech started his own research group he was studying a different topic. He did not believe initial results showing catalytic activity of RNA, and was so determined to find the source of contamination in these reactions that he even mentioned this in his Nobel lecture (Cech 1990). But after accepting this discovery, he and his research team were able to identify and describe the mechanism of Group I self-splicing introns. Moreover, he was able to persuade the scientific community that

his results were correct, even though the existing dogma was that all enzymes are proteins.

When Thomas Cech (**Fig. 6a**) was setting up his own research group in Boulder in 1978, he wanted to better understand gene expression. He therefore turned his attention to the rDNA (gene for the large ribosomal RNAs) of the protozoan *Tetrahymena*. The genes encoding rRNA in *Tetrahymena* are located on small DNA molecules in the nucleoli, and they are transcribed at exceptionally high levels (Yao, Kimmel, and Gorovsky 1974). The plan was to isolate this gene along with its associated structural proteins as well as proteins that regulated its transcription.

The presence of an intervening sequence (IVS), or intron, which interrupted the rRNA-coding sequences of the rDNA in some strains of *Tetrahymena* (Wild and Gall 1979) was not interesting to Cech at that time. However, when they were trying to prepare the rRNA in a crude cell-free system and separated the products of this *in vitro* transcription by gel electrophoresis, Cech and co-workers observed a discrete low molecular weight product (**Fig. 6b**, marked 0.4kb). Further analysis revealed that this small RNA product corresponded to the intervening sequence (Zaug and Cech 1980; Carin et al. 1980). This was an exciting result, because each *Tetrahymena* cell contained thousands of rDNA genes, and each produced unspliced pre-rRNA. Cech therefore reasoned that the nuclei might contain a high concentration of the splicing enzyme, and he wanted to isolate it.

However, isolation of this splicing enzyme never happened, because after purification of unspliced pre-rRNA and incubation of this pre-rRNA in a solution containing salts and nucleotides, the same small RNA product corresponding to the IVS was observed on the gel. As Cech mentioned in his Nobel lecture, he said to his co-worker: "Well, Art, this looks very encouraging, except you must have made some mistake making up the control sample." However, several careful repetitions of the experiment confirmed that the release of the IVS occurred independently of the addition of any enzyme. Further analysis of the minimum components necessary for the release of the IVS revealed that GTP was required at micromolar concentrations. This GTP molecule was transferred to the 5' end of the spliced IVS and formed a normal 3'-5' phosphodiester bond. Addition of GTP was stoichiometric and the triphosphate was unnecessary, as GMP and even guanosine could be used in place of GTP. These findings led to the discovery of the self-splicing mechanism of Group 1 introns. Addition of guanosine to the 5' splice site occurs through a transesterification reaction. This frees the 5' exon and creates a new 3' hydroxyl group at its 3' end. A second transesterification reaction then occurs and the 3' hydroxyl group at the 3' end of the 5' exon attacks a phosphodiester bond at the 3' splice site. Thus two exons are joined together in a reaction catalyzed entirely by RNA (**Fig. 6c**) (Cech, Zaug, and Grabowski 1981).

Even after all this work, Cech was not fully convinced that splicing of the IVS occurs without the help of protein. He speculated that splicing might be catalysed by a protein tightly bound (or even covalently bonded) to the pre-rRNA isolated from *Tetrahymena* nuclei. The best way to rule out this possibility was to synthesize the RNA in as artificial manner as possible. For this reason, a bacterial plasmid encoding the IVS with the flanking rRNA sequences was prepared. The plasmid was grown in *E. coli* and the RNA was transcribed by *E. coli* RNA polymerase under conditions that

were inhibitory for splicing. RNA was then purified by gel electrophoresis and upon addition of GTP, MgCl₂ and salt, the IVS was released, providing proof that the self-splicing RNA was not dependent on any protein from *Tetrahymena* or any protein in general (Kruger et al. 1982).

As Thomas Cech wrote, the term ribozyme was coined as follows. "We held a relatively subdued celebration in the lab. Between sips of champagne, we compiled a list of possible general names for RNA molecules able to lower the activation energy for specific biochemical reactions. It was then that we coined the term ribozyme, for a ribonucleic acid with enzyme-like properties. (Cech 1990)"

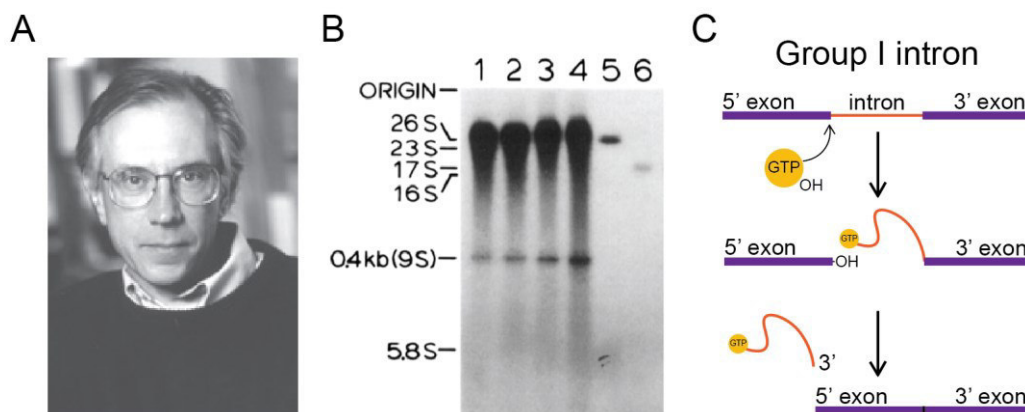


Figure 6. The discovery of catalytic RNA. (A) Historic photograph of Thomas Cech. (B) *In vitro* transcription and splicing of pre-rRNA in isolated *Tetrahymena termophila* nuclei. (Lanes 1-4) RNA produced by incubation of nuclei at 30 °C for times from 5 to 60 minutes. The 0.4 kb product is the spliced IVS RNA. (Lanes 5 and 6) Molecular standards. (C) Self-splicing of the Group I intron from the pre-rRNA catalysed by two consecutive transesterification reactions. Adapted from Zaug and Cech 1980.

A nucleic acid chemist, a mass-spectrometer manufacturer, and a rocket engineer meet in bar...

This sounds like the beginning of a bad joke, but it is in fact a description of three teams that worked together to provide new information about the possible origin of life on our planet.

In 2014, the European satellite Philae landed on the surface of comet 67P/Churyumov-Gerasimenko. The Philae satellite was equipped with a mass spectrometer and was able to send to Earth data about the chemical composition of our solar system 4.6 billion years ago (Leseigneur et al. 2022). Knowledge of this chemical composition provided valuable information about whether it is possible to synthesize the basic building blocks of life from these chemical substances and gave scientists new clues to evaluate the possibility of the RNA world hypothesis.

The RNA world hypothesis was first described by Walter Gilbert (Gilbert 1986) and it was inspired by Cech and Altman's discoveries of catalytic RNA function. Gilbert hypothesized that a primordial ribozyme encoded genotype and phenotype in a single molecule. Moreover, excision and reverse insertion reactions catalyzed by self-splicing introns enable genetic recombination, which is a much more powerful technique for information exchange than random mutagenesis and makes it possible for a useful exon to move from one replicating structure to another.

According to Gilbert, the first stage of evolution consisted of RNA molecules that could assemble themselves from a nucleotide mixture. In the next stage, RNA molecules started to use RNA cofactors such as nicotinamide adenine dinucleotide and flavin mononucleotide, and they began to develop new enzymatic activities. RNA molecules then started to use activated amino acids and short peptides as cofactors, and in this way the first proteins were formed. Gilbert suggested that modern protein enzymes do not catalyse different enzymatic reactions than primordial RNA molecules, but because they are better catalysts, they now dominate modern biology.

At some point DNA appeared on the scene. It replaced RNA as the main storage molecule for genetic information because it is more stable. At this point RNA no longer played the central role it once had. It was displaced from its catalytic role by more effective protein enzymes and from its role as a storage molecule by more stable DNA. The role of RNA then became a messenger between DNA and proteins. However, it is possible that we still observe some remnants of the RNA world in the core of ribosomes, in self-splicing introns, in the spliceosome, and in various RNA modifications and nucleotide cofactors (**Fig. 7**).

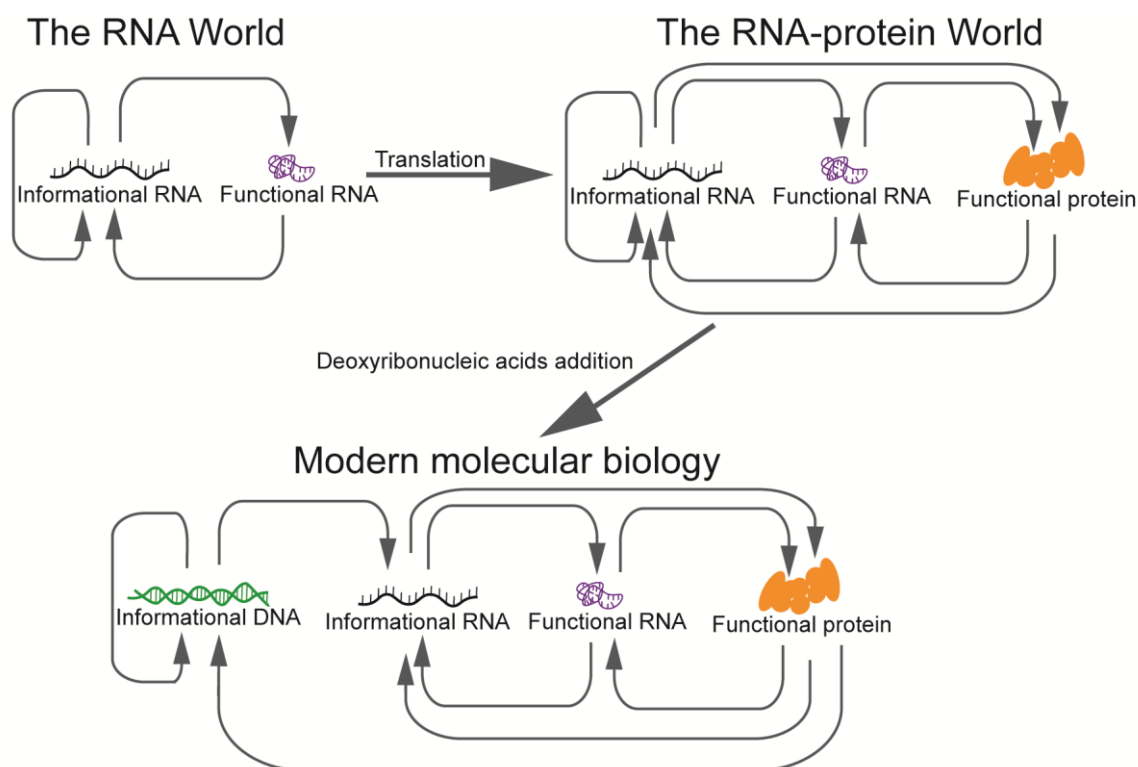


Figure 7. Model of RNA world hypothesis. Adapted from Goldman, Samudrala and Baross 2010.

Regarding the RNA world hypothesis, it is also worth mentioning the work of Professor Phil Holliger from Cambridge University. He and his team isolated by *in vitro* selection a polymerase ribozyme, which was efficient enough to transcribe another active ribozyme (Wochner et al. 2011). The emergence of such a ribozyme would have been a critical event in the origin of life, because such polymerase ribozyme could then replicate not only itself, but also a primordial RNA "genome". A polymerase previously developed in the Bartel group (Lawrence and Bartel 2005) was used as a starting point

for these efforts, which was in turn based on a ligase ribozyme that was originally developed by David Bartel in the Szostak group (Bartel and Szostak 1993).

Although the RNA world hypothesis was accepted by some scientists, others have proposed an alternative theory called the "peptide-RNA world". In this theory, simple peptides and RNA molecules co-evolved from the very beginning. Interesting results supporting this hypothesis were obtained by Professor Thomas Carell and his team from Ludwig Maximilians University from München. They recently demonstrated that RNA, together with the help of non-canonical nucleosides which are today found in transfer and ribosomal RNAs and which are considered to be the relics of the RNA world, was able to generate RNA-peptide chimeras. These molecules raise the possibility of an RNA-peptide world from which ribosomal peptide synthesis could have emerged (Müller et al. 2022; Singer et al. 2023). Moreover, if peptides grow on RNA molecules constructed from D-ribose, this will lead to the self-selection of homo-L-peptides. These results provided a possible explanation for the homo-D-ribose and homo-L-amino acid combination seen in nature and hypothetically explained why the world in which we live is homochiral (Węgrzyn et al. 2024).

Thomas Carell and his team also used data from the satellite Philae about the chemical composition of comet 67P/Churyumov-Gerasimenko. They demonstrated that it is possible to form the purine and pyrimidine nucleosides from organic compounds present on this comet under prebiotically reasonable conditions. These data suggest that prebiotically plausible chemical pathways may have created the key molecules of life on the early Earth (Feldmann et al. 2023).

Give me more, give me more, give me one more round.

It often happens that discoveries are made at different places at roughly the same time. This can happen when knowledge in a specific field has reached the point at which the next step is logical and easily deducible.

This happened in year 1990 when three different research groups reported the discovery of functional RNA motifs using the process of artificial evolution. This technique is also referred to as directed evolution, *in vitro* selection, and SELEX (systematic evolution of ligands by exponential enrichment). This was possible because all the steps needed to perform artificial evolution in the lab had been worked out. During the 1980s, Thomas Cech and Sidney Altman discovered the catalytic activity of RNA (Cech 1990; Altman 1990). In 1970, Howard Temin and David Baltimore discovered the reverse transcriptase polymerase from retroviruses (Baltimore 1970; Temin and Mizutani 1970). Efficient solid-phase synthesis of synthetic DNA was described by Serge Beaucage and Marv Caruthers in 1981 (Beaucage and Caruthers 1981). In 1986 Kary Mullis developed a way to amplify DNA called the polymerase chain reaction (PCR) (Mullis et al. 1986) and the production of large amounts of RNA using a synthetic DNA template was possible thanks to the recombinant T7 RNA polymerase, described by John Milligan in 1987 (Milligan et al. 1987).

The first of these three initial papers was published by Debra Robertson and Gerald Joyce (**Fig. 8a**) in March of 1990 (Robertson and Joyce 1990). They used *in vitro* selection to change the substrate specificity of the self-splicing intron I from *Tetrahymena* described by Thomas Cech and his team (Zaug and Cech 1980). After

two rounds of *in vitro* selection, ribozymes were identified that preferentially cleaved a single-stranded DNA compared to the initial ribozyme, which cleaved RNA.

The second paper was published by Craig Tuerk and Larry Gold (**Fig. 8b**) in August 1990 (Tuerk and Gold 1990). They used a method they named SELEX to isolate RNA molecules that noncovalently bind to T4 DNA polymerase. To do this, they randomized an 8-nucleotide long loop in the mRNA of T4 DNA polymerase, and selected for RNA sequences that efficiently bind to T4 DNA polymerase. Two different sequences were selected from a pool of 65,536 possible sequences. One was the wild-type sequence and the second was a sequence with four mutations relative to the wild-type sequence. The binding affinities of these two RNA sequences toward T4 DNA polymerase were equivalent.

The third paper was published by Andrew Ellington and Jack Szostak (**Fig. 8c**) in late August 1990 (Ellington and Szostak 1990). They used *in vitro* selection to isolate RNA molecules that bind to a variety of organic dyes. They named these RNA molecules aptamers (from Latin "apta", to fit). Ellington and Szostak used a completely random 100 nucleotide-long library flanked by constant primer-binding sites. Their experimental setup was basically *in vitro* selection as it is used today. From the beginning, Ellington and Szostak pushed the limits in terms of library size (10^{15} to 10^{16} molecules is still considered as limit today, as larger libraries are difficult to handle in the laboratory) and library length (it is still generally difficult to synthesize DNA molecules larger than 100 nucleotides in high yields by solid-phase synthesis).

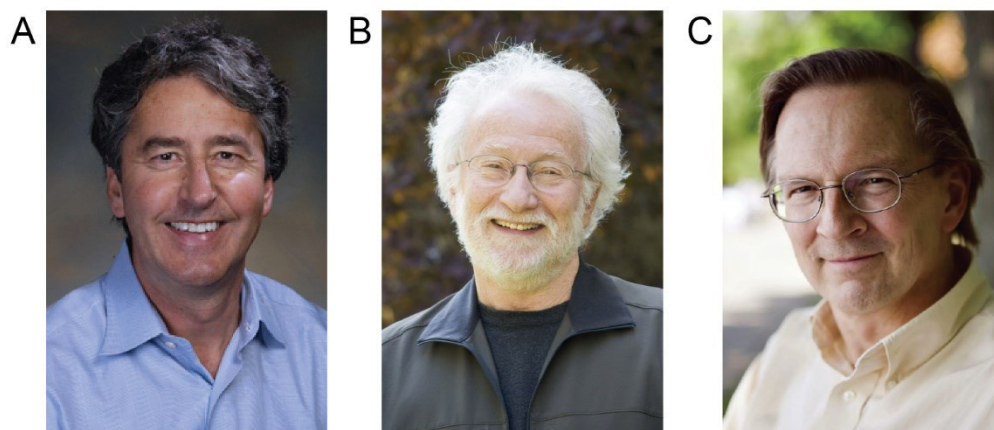


Figure 8. The holy trinity of *in vitro* selection. (A) Photograph of Gerald Joyce. This photo is owned by BioMedical Graphics. (B) Photograph of Larry Gold. This photo is owned by Cold Spring Harbor. (C) Photograph of Jack Szostak. This photo is owned by Encyclopedia Britannica.

The method of *in vitro* selection relies on similar processes as Darwinian evolution and is therefore sometimes also called artificial evolution. RNA or DNA molecules are subject to a selective pressure, and only molecules with a desired function survive. Because DNA can be amplified by PCR, and because it is possible to convert DNA to RNA using RNA polymerase and RNA to DNA using reverse transcriptase, nucleic acid selections are much easier than protein selections. This makes *in vitro* selection such a powerful and useful method.

The first step of an *in vitro* selection experiment is the incubation step (**Fig. 9**). The library is incubated with the substrate or target molecule and sequences are allowed to react. In the next step, the catalytically active sequences are separated from the inactive ones. This isolation process usually requires modification of active

sequences, so they can be distinguished from the inactive sequences. One such modification can be the ligation of short oligonucleotide to reacted library members (Svehlova et al. 2022; Li and Breaker 1999). Active sequences are longer and therefore can be isolated by gel electrophoresis. A similar strategy can be used to isolate sequences that cleave RNA or DNA (Santoro and Joyce 1997; Streckerová, Kurfürst, and Curtis 2021; Scheitl, Lange, and Höbartner 2020; Liaqat et al. 2020). Active sequences are shorter and can also be isolated by gel electrophoresis. Another type of isolation is based on the formation of a complex between an active sequence and a target molecule. If the target molecule is marked with an affinity tag, the complex can be isolated using an appropriately coated matrix such as biotin/streptavidin (Song et al. 2020) or thiophosphate/thiopropyl Sepharose (Murphy et al. 2003). Such complexes can also be isolated using native gel electrophoresis or capillary electrophoresis (Mosing and Bowser 2009).

A significant disadvantage of selection strategies that rely on self-modification is that selected sequences can only catalyse the desired reaction in a single turnover manner. A common strategy to solve this problem is to divide the active sequence into two parts (a substrate strand and an enzyme strand) (Breaker and Joyce 1994). Active sequence can then function in a *trans*-acting manner and catalyse multiple turnover reactions. However, this strategy is not applicable to all ribozymes and deoxyribozymes. A better solution would be to directly select for sequences, which are capable of multiple-turnover reactions. However, in this case the active sequences are not modified, and it is therefore impossible to separate them from the inactive ones.

Possible solutions can be found in microfluidic systems. In this type of experiment, library members are enclosed in droplets in water-in-oil emulsion in such a way that in one droplet contains multiple copies of a single sequence along with an excess of substrate molecules. After incubation, individual droplets can be sorted by fluorescence-activated cell sorting (FACS). If the sequence catalyses a multiple turnover reaction, the signal in a droplet will be stronger than in a droplet containing a molecule that only catalyses a single turnover reaction. This technique was successfully used by the Ellington lab to find multiple turnover ribozymes for RNA ligation (Levy, Griswold, and Ellington 2005) and by the Mayer lab to find an RNA motif that enables optical control and light-dependent gene expression in bacteria and mammalian cells (Pietruschka et al. 2024).

After the selection step, active sequences need to be amplified. Here the *in vitro* selection protocol differs for RNA and DNA molecules. RNA molecules are first reverse transcribed into complementary DNA (cDNA) and then amplified by PCR. However, PCR amplification is not always necessary for RNA molecules, because the cDNA is in the next step of selection (library recovery) transcribed back into RNA by RNA-polymerase and in this step the RNA molecules are also amplified. If the amplification by RNA polymerase is sufficient, the PCR step can be omitted. In contrast, in the case of DNA, PCR is the only method of amplification. Double stranded DNA molecules from PCR can be converted into single stranded ones by degradation of complementary strands by lambda exonuclease (if the reverse primer in PCR was 5' phosphorylated) or by strand separation using streptavidin coated magnetic beads (if the reverse primer in PCR was 5' biotinylated).

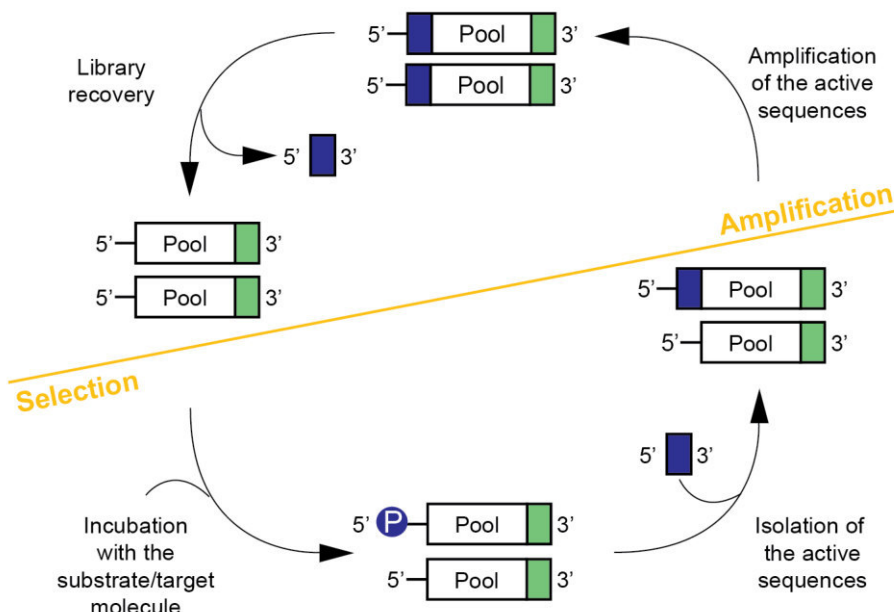


Figure 9. The general scheme of an *in vitro* selection experiment. The starting library is incubated with the substrate or target molecule. Active sequences are then isolated using various techniques such as gel electrophoresis, capillary electrophoresis, or streptavidin-coated magnetic beads. If the library is RNA, sequences are then transcribed into complementary DNA by reverse transcriptase. In next step, sequences are amplified by PCR using constant regions as primer binding sites. The library is then prepared for the next round by strand separation in the case of DNA or transcription in the case of RNA. This cycle is repeated until the desired activity is observed.

Once a signal is detected, the next step is to sequence the evolved library. Until recently this was done by amplifying the library by PCR, cloning individual sequences into plasmid, transforming the plasmids into *Escherichia coli*, and sequencing by Sanger sequencing (Curtis and Bartel 2005; Breaker and Joyce 1994). Tens to hundreds of sequences were typically obtained using this approach. However, evolved selection libraries typically contain thousands to hundreds of thousands of enriched sequences. Sequencing coverage by Sanger sequencing was therefore insufficient, although it could provide information about the most abundant sequences (and therefore theoretically the most active ones).

More recently, next generation sequencing methods have been developed. These are typically commercially available and have become the preferred method (Svehlova et al. 2022; Dupont et al. 2015). NGS methods have many advantages compared to Sanger sequencing. Several million sequences are typically obtained, which can provide a great deal of additional information relative to Sanger sequencing. Moreover, it is possible to sequence each round of an *in vitro* selection experiment and therefore identify active sequences based on round-to-round enrichments rather than read numbers. This can help to identify improved variants that arise by mutation during a selection but have low read numbers relative to sequences that were present in the starting library. NGS analysis can identify such sequences and several studies have shown that sequences with the highest read numbers are not always the most active sequences in a library (Streckerová, Kurfürst, and Curtis 2021; Cho et al. 2010).

NGS analysis also facilitates secondary structure determination. Secondary structure of aptamers, ribozymes or deoxyribozymes are sometimes determined using programs like Mfold (Zuker 1989) or ViennaRNA (Gruber, Bernhart, and Lorenz 2015).

These programs predict the secondary structure based on thermodynamic parameters but are not able to search for more complex structures like G-quadruplexes, triple helices and other non-Watson-Crick interactions. In addition, they often generate lists of very different structures with similar predicted stabilities and cannot account for stabilizing interactions formed by interactions between aptamers and ligands.

However, thanks to the high sequence numbers in NGS datasets it is possible to use a method called comparative sequence analysis, which does not rely on thermodynamic calculations. Instead, this method uses large datasets of sequences likely to adopt the same secondary structure. Such datasets can be generated by randomly mutagenizing a single variant of a functional motif and performing a second selection to identify the active variants. Identification of pairs of positions that change in a correlated way (called covariations) is a powerful way to identify base pairs in such datasets. These can be further tested by mutagenesis. For example, if single mutations at two different positions abolish activity, but combining these mutations does not, it is likely that these positions interact in some way. This method was used to predict the secondary structure of 16S-like ribosomal RNA (Woese et al. 1983). Moreover, if the number of sequences with the same secondary structure in the NGS dataset is sufficient, it is possible to generate sequence logos in which the level of conservation of each individual nucleotide can be observed. This can help to identify the minimal sequence needed for function (Svehlova et al. 2022).

The final step in an *in vitro* selection experiment is to test individual sequences for activity. However, it is not unusual to obtain inactive sequences even after many rounds of selection. This can be explained because of various types of selection biases such as those related to PCR amplification.

And what is it good for?

Functional nucleic acids were discovered less than 50 years ago, and the method of *in vitro* selection was developed 35 years ago. The high therapeutic and biotechnological potential of functional nucleic acids led to the development of many different aptamers, ribozymes, and deoxyribozymes. Here are a few examples of molecules, which could be especially useful or are close to being approved for clinical practice.

The good old thrombin aptamer

The thrombin aptamer was isolated in 1992 and was the first DNA aptamer isolated by SELEX (Bock et al. 1992). This aptamer blocks the protease activity of thrombin, an enzyme in the blood-coagulation cascade, and therefore prevents blood clotting. The minimal core of this aptamer is 15-nucleotides long, and because of its high stability, the crystal structure of the aptamer-thrombin complex was published only a year after its discovery in 1993 (Padmanabhan et al. 1993). The structure revealed that the thrombin aptamer folds into a stable G-quadruplex structure containing two stacked tetrads (**Fig. 10a, b**).

The thrombin aptamer has high therapeutic potential, because heparin, the currently most used anticoagulant drug, can cause thrombocytopenia (clotting of platelets in the presence of heparin) in some patients. Therefore, it is good to have alternative options. A thrombin aptamer variant named NU172 (Troisi et al. 2018) has a higher affinity for thrombin than the original thrombin aptamer. NU172 was submitted

for clinical trials by ARCA Biopharma, Inc. (ClinicalTrials.gov identifier NCT00808964) and should be used as a short-acting drug for anticoagulation in surgeries such as coronary artery bypass. NU172 entered Phase II clinical trials. However, despite promising results, it has not been approved for clinical use so far.

A study in Nature Communications published this year by Professor Bruce Sullenger (Yu et al. 2024) and his team used different approach to improve the affinity of the thrombin aptamer. They found inspiration in hematophagous organisms, which can selectively inhibit structurally homologous proteases of coagulation. These organisms achieve this by producing peptide inhibitors which target both the exosites and active sites of specific proteases.

For this reason, Sullenger and his team named these aptamers EXACT inhibitors (EXosite-binding aptamers with small molecule ACTIVE site inhibitors). One of their EXACT inhibitors, HD22-7A-DAB, has extraordinary anticoagulation activity. HD22-7A-DAB is a combination of the thrombin aptamer HD22 (Tasset, Kubik, and Steiner 1997), a 7 nucleotide long linker and the inhibitor dabigatran (DAB) (Hauel et al. 2002). The thrombin aptamer HD22 binds to the anion binding exosite 2 of thrombin with high affinity and selectivity but has weak anticoagulant activity. On the other hand, DAB binds to the thrombin active site, but also has inhibitory activity towards other proteases (**Fig. 10c**). DAB has a K_i of 4.5 nM and HD22 is only able to inhibit thrombin activity to a level of 30%. Strikingly, the combination of HD22-7A-DAB has an IC_{50} of 0.95 nM, which is a 500-fold improvement compared to DAB (**Fig. 10d**). Moreover, at a 1 nM concentration, thrombin activity is completely blocked. Therefore, simply conjugating a surface binding aptamer with an active site binding inhibitor can have numerous therapeutic applications.

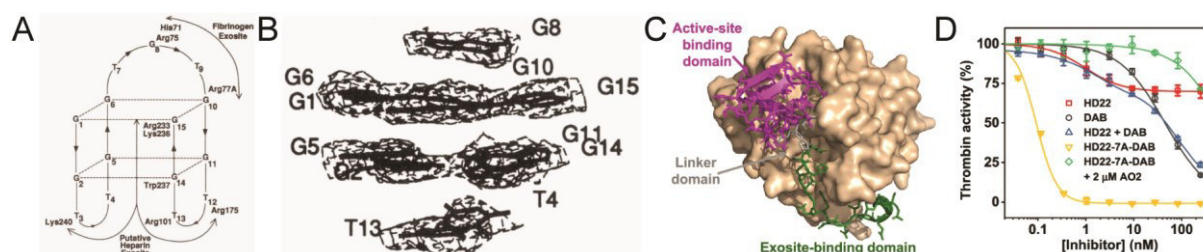


Figure 10. Structure and use of Thrombin aptamer. (A) Secondary structure of 15 nucleotide-long DNA Thrombin aptamer and its interaction with Thrombin. (B) Stereo view of basket electron density of stacked bases of Thrombin aptamer. (C) Crystal structure of hirudin-thrombin complex. (D) Thrombin inhibition by HD22-7A-DAB and other inhibitors in fluorescent peptidyl substrate cleavage assay. (Adapted from Padmanabhan et al. 1993 and Yu et al. 2024).

I will isolate hundreds of new aptamers. Is this enough, Larry?

Larry Gold is one of the inventors of *in vitro* selection. Ten years after his initial discovery, he founded a company called SomaLogic, Inc.. The main goal of this company is to develop aptamers against every protein in the human body. The main reason for this decision is that the human genome has around 19,000 genes and thanks to the alternative splicing more than 100,000 human proteins exist, but the majority of the publications focus only on a few hundred of the most popular and studied proteins. Other interesting and possibly very biologically important proteins can escape our notice just because of missing molecular tools (antibodies) to study them.

Aptamers from SomaLogic are called SOMAmers, because they contain unnatural and modified nucleotides to prevent degradation and to increase chemical variability. Using these SOMAmers, SomaLogic developed the SomaScan platform, which allows the identification and quantification of protein biomarkers for different diseases. In 2010 it was possible using the SomaScan platform to identify and quantify 813 proteins simultaneously (Gold et al. 2010). Currently, the commercially available version of the SomaScan platform can identify and quantify up to 11,000 proteins.

One example of how SOMAmers can be used comes from the work of Dr. Xiaotang Lu from the Lichtman lab at Harvard University. She and her co-workers have used SOMAmers, which specifically bind to the different cell types in mouse brain (**Fig. 11**). These SOMAmers were fluorescently labelled and enabled detergent-free immunolabelling of brain cells on ultra-structurally reconstructable electron micrographs. Thanks to this labelling, the three-dimensional reconstitution of the brain tissue was possible with all neural circuits between different types of brain cells (Lu et al., n.d.).

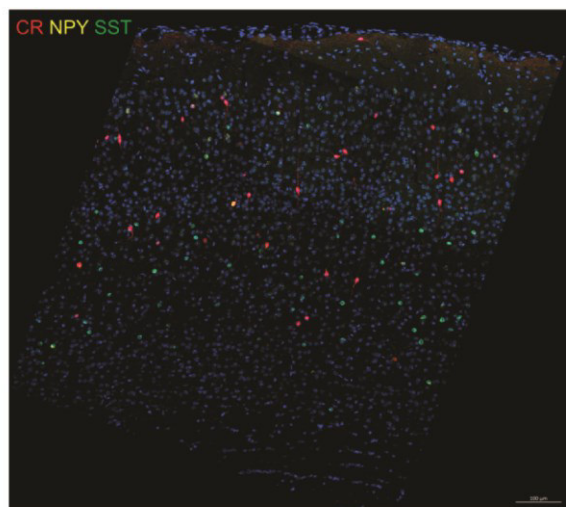


Figure 11. Use of SOMAmers. Stained INTACT mouse somatosensory cortex. Celretinin (red) and Neuropeptide Y (yellow) were labeled with SOMAmer reagents, while SST neuron nuclei were tagged with GFP (gree). (Adapated from Lu et al., n. d.)

Do you want Corn or Broccoli? No thank you, I already have Mango.

In vitro selection was also used to identify RNA and DNA molecules that generate different types of signals. These molecules can be used as signalling components in different biochemical assays.

The most studied group of such signalling sequences are fluorogen-activating RNA aptamers. These are also referred to as Fluorescent Light-Up Aptamers (FLAPs). The first aptamer from this group was named Spinach (Pothoulakis et al. 2014) and mimics the green fluorescent protein (GFP). Spinach binds to the difluorinated analogue of the GFP chromophore, named DFH1, and the emission wavelength and quantum yield resemble enhanced GFP. Many different analogues of Spinach have been isolated, such as Broccoli (Filonov et al. 2014), Corn (H and Sr 2019), Chili (C et al. 2019), Pepper (X et al. 2019), Squash (Sk et al. 2022), and Mango (Ev et al. 2014). The mechanisms of these aptamers are similar. Each RNA aptamer binds a small molecule, which is intrinsically non-fluorescent, but after binding the aptamer, the conformational flexibility of the ligand is reduced, which enhances its fluorescence.

Fluorogen-activating DNA aptamers, which work using the same type of mechanism, have also been described. These are less common than RNA aptamers. One example binds to a nonfluorescent Hoeschst derivative, which light up after binding (Sando, Narita, and Aoyama 2007). The signal to noise ratio of this aptamer is slightly over 100. Another well known DNA molecule that generates signals is a

peroxidase deoxyribozyme isolated by the Sen group (Sen and Poon 2011). This deoxyribozyme converts the substrate ABTS into a colorimetric product in the presence of hydrogen peroxidase and hemin (Travascio, Li, and Sen 1998; Sen and Poon 2011). This deoxyribozyme usually generate a chromogenic product, but a fluorogenic or light signals can also be produced when this reaction is performed with substrate such as tyramine (Nakayama and Sintim 2009) or luminol (Xiao et al. 2004).

Fluorogen-activating RNA aptamers have many practical applications (Trachman and Ferré-D'Amaré 2019; Neubacher and Hennig 2019; Bouhedda, Autour, and Ryckelynck 2017). For example, the RNA aptamer Spinach was converted into a sensor for different cellular metabolites. This was achieved by combining a ligand-binding RNA aptamer and the Spinach aptamer. Such sensors were used to detect intracellular levels of adenosine 5-diphosphate or S-adenosylmethionine in *E. coli* cells (Paige et al. 2012). Another RNA aptamer, called Mango (Ev et al. 2014), was isolated by Professor Peter Unrau and his team at Simon Fraser University in Vancouver. Mango binds to derivatives of thiazole orange and it was used for subcellular localization of small non-coding RNAs (5S, U6, and a box C/D scaRNA) in fixed and live mammalian cells (Autour et al. 2018). More recently, an improved Mango variant was used to image RNA molecules (coding β -actin mRNA or long non-coding NEAT1 RNA) in live cells with high contrast at single-molecule density (Cawte, Unrau, and Rueda 2020).

The fluorogen-activating RNA aptamers are useful for *in vivo* applications. However, for *in vitro* applications such as high-throughput screens or diagnostic applications, where the stability of the signal and overall cost per reaction plays an important role, DNA counterparts will be more useful. Unfortunately, current signalling molecules made of DNA suffer from high background signal and can require harsh reaction conditions which are not compatible with biological samples (Sen and Poon 2011). Signal to noise ratios are also often low (Sando et al. 2007). Therefore a light, color and fluorescence producing deoxyribozymes called Supernova, Apollon and Aurora were isolated in our laboratory, providing a useful addition to the toolbox of signalling nucleic acids (**Fig. 12a**) (Svehlova et al. 2022; Volek et al. 2024a, b). Aurora was also used to identify inhibitors of Nsp15 endoribonuclease from SARS-CoV2 showcasing practical utility of these deoxyribozymes in *in vitro* applications (**Fig. 12b**). However, additional deoxyribozymes that produce other types of signals could also be useful.

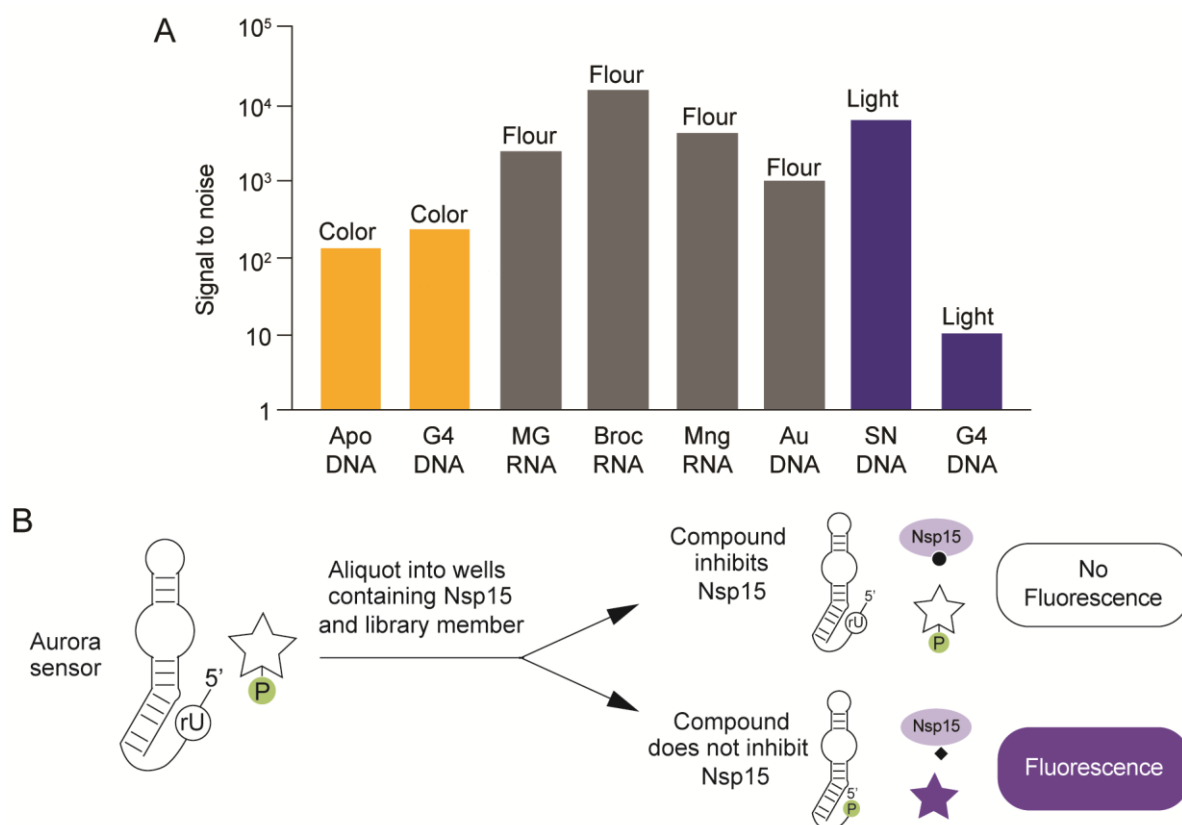


Figure 12. Comparison of existing nucleic acids-based methods to generate colorimetric, fluorescent, and chemiluminescent signal. (A) Apo = the Apollon deoxyribozyme; G4 = the DNA G-quadruplex-peroxidase system to generate color (in the presence of ABTS) or light (in the presence of luminol); MG = the malachite green RNA aptamer; Broc = the Red Broccoli RNA aptamer; Mng = the Mango RNA aptamer; Au = the Aurora deoxyribozyme; SN = the Supernova deoxyribozyme **(B)** Workflow of Aurora Nsp15 sensor to identify inhibitors of Nsp15 SARS-CoV2 endoribonuclease (Adapted from Svehlova et al. 2022 and Volek et al. 2024a).

References

- Altman S (1990) Enzymatic cleavage of RNA by RNA (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English* 29(7): 749–758.
- Autour A et al. (2018) Fluorogenic RNA Mango aptamers for imaging small non-coding RNAs in mammalian cells. *Nature Communications* 9(1): 656.
- Avery OT, MacLeod CM, McCarty M (1944) Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus Type III. *Journal of Experimental Medicine* 79 (2):137–158.
- Baltimore D (1970) Viral RNA-dependent DNA polymerase: RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature* 226(5252): 1209–1211.
- Bartel DP, Szostak JW (1993) Isolation of new ribozymes from a large pool of random sequences [see comment]. *Science* 261(5127): 1411–1418.
- Beaucage SL, Caruthers MH (1981) Deoxynucleoside phosphoramidites – a new class of key intermediates for deoxypolynucleotide synthesis. *Tetrahedron Letters* 22(20): 1859–1862.
- Bock LC, et al. (1992) Selection of single-stranded DNA molecules that bind and inhibit human thrombin. *Nature* 355(6360): 564–566.

- Bouhedda F, Autour A, Ryckelynck M (2017) Light-up RNA aptamers and their cognate fluorogens: from their development to their applications. *International Journal of Molecular Sciences* 19(1): 44.
- Breaker RR, Joyce GF (1994) A DNA enzyme that cleaves RNA. *Chemistry & Biology* 1(4): 223–229.
- Steinmetzger C, et al. (2019) A multicolor large Stokes shift fluorogen-activating RNA aptamer with cationic chromophores. *Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)* 25(8): 1931–1935.
- Carin M, et al. (1980) In vitro splicing of the ribosomal RNA precursor in isolated nucleoli from *Tetrahymena*. *Nucleic Acids Research* 8(23): 5551–5566.
- Cawte AD, Unrau PJ, Rueda DS (2020) Live cell imaging of single RNA molecules with fluorogenic Mango II arrays. *Nature Communications* 11(1): 1283.
- Cech TR (1990) Nobel Lecture. Self-splicing and enzymatic activity of an intervening sequence RNA from *Tetrahymena*. *Bioscience Reports* 10(3): 239–261.
- Cech TR, Zaug AJ, Grabowski PJ (1981) *In vitro* splicing of the ribosomal RNA precursor of *Tetrahymena*: involvement of a guanosine nucleotide in the excision of the intervening sequence. *Cell* 27(3 Pt 2): 487–496.
- Chargaff E (1951) Structure and function of nucleic acids as cell constituents. *Federation Proceedings* 10(3): 654–659.
- Chargaff E, et al. (1949) The composition of the desoxypentose nucleic acids of thymus and spleen. *Journal of Biological Chemistry* 177(1): 405–416.
- Cho M, et al. (2010) Quantitative selection of DNA aptamers through microfluidic selection and high-throughput sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (35):15373–15378.
- Curtis E, Bartel D (2005) New catalytic structures from an existing ribozyme. *Nature Structural & Molecular Biology* 12(11): 994–1000.
- Dahm R (2005) Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Developmental Biology* 278(2): 274–288.
- Dahm R (2008) Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research. *Human Genetics* 122(6): 565–581.
- Delbrück M (1954) On the replication of desoxyribonucleic acid (DNA). *Proceedings of the National Academy of Sciences* 40(9): 783–788.
- Dey SK, et al. (2022) Repurposing an adenine riboswitch into a fluorogenic imaging and sensing tag. *Nature Chemical Biology* 18(2): 180–190.
- Dupont DM, et al. (2015) Characterisation of aptamer–target interactions by branched selection and high-throughput sequencing of SELEX pools. *Nucleic Acids Research* 43(21): e139.
- Ellington AD, Szostak JW (1990) *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 346(6287): 818–822.
- Dolgosheina E, et al. (2014) RNA Mango aptamer-fluorophore: a bright, high-affinity complex for RNA labeling and tracking. *ACS Chemical Biology* 9(10): 2412–2420.
- Feldmann J, et al. (2023) A unifying concept for the prebiotic formation of RNA pyrimidine nucleosides. *ChemistryEurope* 1(1): e202300013.
- Filonov GS, et al. (2014) Broccoli: rapid selection of an RNA mimic of green fluorescent protein by fluorescence-based selection and directed evolution. *Journal of the American Chemical Society* 136(46): 16299–16308.
- Franklin R, Gosling RG (1953) Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature* 171(4356): 740–741.

- Gilbert W (1986) Origin of life: the RNA World. *Nature* 319(6055): 618–618.
- Gold L, et al. (2010) Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery. *PLOS One* 5(12): e15004.
- Goldman AD, Samudrala R, Baross JA (2010) The evolution and functional repertoire of translation proteins following the origin of life. *Biology Direct* 5:15.
- Griffith F (1928) The significance of pneumococcal types. *The Journal of Hygiene* 27(2): 113–59.
- Gruber AR, Bernhart SH, Lorenz R (2015) The ViennaRNA web services. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.) 1269:307–326.
- Kim H, Jaffrey Sr. (2019) A fluorogenic RNA-based sensor activated by metabolite-induced RNA dimerization. *Cell Chemical Biology* 26(12): 1725–1731.e6.
- Hauel NH, et al. (2002) Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* 45(9): 1757–1766.
- Hershey AD, Chase M (1952) Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *Journal of General Physiology* 36(1): 39–56.
- Kruger K, et al. (1982) Self-splicing RNA: autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of *Tetrahymena*. *Cell* 31(1): 147–157.
- Lawrence MS, Bartel DP (2005) New ligase-derived RNA polymerase ribozymes. *RNA* 11(8): 1173–1180.
- Leseigneur G, et al. (2022) ESA's cometary mission rosetta – re-characterization of the COSAC mass spectrometry results. *Angewandte Chemie International Edition* 61(29): e202201925.
- Levy M, Griswold KE, Ellington AD (2005) Direct selection of *trans*-acting ligase ribozymes by in vitro compartmentalization. *RNA* 11(10): 1555–1562.
- Li Y, Breaker RR (1999) Phosphorylating DNA with DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96(6): 2746–2751.
- Liaquat A, et al. (2020) N⁶-isopentenyladenosine in RNA determines the cleavage site of endonuclease deoxyribozymes. *Angewandte Chemie International Edition* 59(42): 18627–18631.
- Levene PA (1909) Yeast nucleic acid. *Biochemische Zeitschrift* 17: 120–131.
- Lu X et al. (2024) Probing molecular diversity and ultrastructure of brain cells with fluorescent aptamers. *bioRxiv*. Accessed June 18, 2024.¹
- Meselson M, Stahl FW (1958) The replication of DNA in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 44(7): 671.
- Miescher JF (1874) Die Spermatozoen einiger Wirbelthiere: ein Beitrag zur Histochemie. Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen ((4): pp.441–460).
- Milligan JF, et al. (1987) Oligoribonucleotide synthesis using T7 RNA polymerase and synthetic DNA templates. *Nucleic Acids Research* 15(21): 8783–8798.
- Mosing RK, Bowser MT (2009) Isolating aptamers using capillary electrophoresis-SELEX (CE-SELEX). *Methods in Molecular Biology* 535:33–43.
- Müller F, et al. (2022) A prebiotically plausible scenario of an RNA–peptide world. *Nature* 605(7909): 279–284.
- Mullis K, et al. (1986) Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 51 Pt 1:263–273.

¹ Pozn. redaktora: publikováno v dubnu 2026 v *Nature Communications*; doi:10.1038/s41467-026-72180-7

- Murphy MB, et al. (2003) An improved method for the *in vitro* evolution of aptamers and applications in protein detection and purification. *Nucleic Acids Research* 31(18): e110.
- Nakayama S, Sintim HO (2009) Biomolecule detection with peroxidase-mimicking DNAzymes; expanding detection modality with fluorogenic compounds. *Molecular BioSystems* 6(1): 95–97.
- Neubacher S, Hennig S (2019) RNA structure and cellular applications of fluorescent light-up aptamers. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)* 58(5): 1266–1279.
- Padmanabhan KKP, et al. (1993) The structure of alpha-thrombin inhibited by a 15-mer single-stranded DNA aptamer. *The Journal of Biological Chemistry* 268(24): 17651–17654.
- Paige JS, et al. (2012) Fluorescence imaging of cellular metabolites with RNA. *Science* 335 (6073): 1194.
- Pietruschka G, et al. (2024) An RNA motif that enables optozyme control and light-dependent gene expression in bacteria and mammalian cells. *Advanced Science* 11(12): 2304519.
- Pothoulakis G, et al. (2014) The spinach RNA aptamer as a characterization tool for synthetic biology. *ACS Synthetic Biology* 3(3): 182–187.
- Robertson DL, Joyce GF (1990) Selection *in vitro* of an RNA enzyme that specifically cleaves single-stranded DNA. *Nature* 344(6265): 467–468.
- Sando S, Narita A, Aoyama Y (2007) Light-up Hoechst-DNA aptamer pair: generation of an aptamer-selective fluorophore from a conventional DNA-staining dye. *ChemBiochem: A European Journal of Chemical Biology* 8(15): 1795–1803.
- Santoro SW, Joyce GF (1997) A general purpose RNA-cleaving DNA enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94(9): 4262–4266.
- Scheitl CPM, Lange S, Höbartner C (2020) New deoxyribozymes for the native ligation of RNA. *Molecules* 25(16): 3650.
- Sen D, Poon LCH (2011) RNA and DNA complexes with hemin [Fe(III) heme] are efficient peroxidases and peroxygenases: how do they do it and what does it mean? *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 46(6): 478–492.
- Singer JN, et al. (2023) Loading of amino acids onto RNA in a putative RNA-peptide world. *Angewandte Chemie International Edition* 62(21): e202302360.
- Song Z et al. (2020) Development of a CD63 aptamer for efficient cancer immunochemistry and immunoaffinity-based exosome isolation. *Molecules* 25(23): 5585.
- Streckerová T, Kurfürst J, Curtis EA (2021) Single-round deoxyribozyme discovery. *Nucleic Acids Research* 49(12): 6971–6981.
- Svehlova K, Lukšan O, Jakubec M, Curtis EA (2022) Supernova: a deoxyribozyme that catalyzes a chemiluminescent reaction. *Angewandte Chemie International Edition* 61(3): e202109347.
- Tasset DM, Kubik MF, Steiner W (1997) Oligonucleotide inhibitors of human thrombin that bind distinct epitopes. *Journal of Molecular Biology* 272(5): 688–698.
- Temin HM, Mizutani S (1970) RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature* 226(5252): 1211–1213.
- Trachman RJ, Ferré-D'Amaré AR (2019) Tracking RNA with light: selection, structure, and design of fluorescence turn-on RNA aptamers. *Quarterly Reviews of Biophysics* 52: e8.
- Travascio P, Li Y, Sen D (1998) DNA-enhanced peroxidase activity of a DNA aptamer-hemin complex. *Chemistry & Biology* 5 (9): 505–517.
- Troisi R, et al. (2018) Several structural motifs cooperate in determining the highly effective anti-thrombin activity of NU172 aptamer. *Nucleic Acids Research* 46 (22): 12177–12185.
- Tuerk C, Gold L (1990) Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science* 249 (4968): 505–510.

- Volek M, et al. (2024) Aurora: a fluorescent deoxyribozyme for high-throughput screening. *Nucleic Acids Research* 52(15): 9049-9061.
- Volek M, et al. (2024) Apollon: a deoxyribozyme that generates a yellow product. *Nucleic Acids Research* 52(15): 9062-9075.
- Watson JD, Crick FHC (1953a) Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature* 171 (4361): 964–967.
- Watson JD, Crick FHC (1953b). Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171 (4356): 737–738.
- Węgrzyn E, et al. (2024) RNA-templated peptide bond formation promotes L-homochirality.” *Angewandte Chemie International Edition* 63 (19): e202319235.
- Wild MA, Gall JG (1979) An intervening sequence in the gene coding for 25S ribosomal RNA of *Tetrahymena pigmentosa*. *Cell* 16 (3): 565–573.
- Witkin EM (2005) Remembering Rollin Hotchkiss (1911–2004). *Genetics* 170 (4): 1443–1447.
- Wochner A, et al. (2011) Ribozyme-catalyzed transcription of an active ribozyme. *Science* 332 (6026): 209–212.
- Woese CRR, et al. (1983) Detailed analysis of the higher-order structure of 16S-like ribosomal ribonucleic acids. *Microbiological Reviews* 47 (4): 621–669.
- Chen X, et al. (2019) Visualizing RNA dynamics in live cells with bright and stable fluorescent RNAs. *Nature Biotechnology* 37 (11): 1287–1293.
- Xiao, Y, et al. (2004) Lighting up biochemiluminescence by the surface self-assembly of DNA–hemin complexes. *ChemBioChem* 5 (3): 374–379.
- Yao MC, Kimmel AR, Gorovsky MA (1974) A small number of cistrons for ribosomal RNA in the germinal nucleus of a eukaryote, *Tetrahymena pyriformis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 71 (8): 3082–3086.
- Yu H, et al. (2024) Aptameric hirudins as selective and reversible EXosite-ACTive site (EXACT) Inhibitors. *Nature Communications* 15 (1): 3977.
- Zaug AJ, and Cech TR (1980) In vitro splicing of the ribosomal RNA precursor in nuclei of *Tetrahymena*. *Cell* 19 (2): 331–338.
- Zuker M (1989) On finding all suboptimal foldings of an RNA molecule. *Science* 244 (4900): 48–52.



RNDr. Martin Volek, Ph.D. (e-mail: martin.volek@uochb.cas.cz, martin.volek@uni-wuerzburg.de) je absolventem oboru Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie na Katedře genetiky a mikrobiologie Univerzity Karlovy. Dizertační práci vypracoval na téma Vývoj a využití deoxyribozymů, které produkují barvu a fluorescenci, pod vedením Edwarda Curtise, Ph.D. v laboratoři Funkcí potenciál nukleových kyselin v Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR. V současnosti pracuje jako postdoktorský pracovník v Institutu pro Organickou Chemii, Chemické a Farmaceutické fakulty Julius-Maximilians-Universität ve Würzburgu. Ve svém výzkumu se zabývá vývojem fluorescenčních senzorů DNA pro enzymy, které modifikují nukleové kyseliny.

DNA deň 2025 na Prírodovedeckej fakulte UK v Bratislave: Fakulta opäť ožila vedou pre stredoškolákov

Na deň presne 72 rokov po oznámení objavu dvojzávitnice DNA (25. apríl 1953) – jedného z najvýznamnejších míľnikov v histórii biológie sa na Prírodovedeckej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave konalo populárno-náučné podujatie DNA deň (www.dnaday.sk), organizované Katedrou genetiky Prírodovedeckej fakulty UK v Bratislave a Ústavom molekulárnej biomedicíny (IMBM) Lekárskej fakulty UK v Bratislave. DNA deň sa organizuje ako súčasť medzinárodnej iniciatívy na popularizáciu genetiky, biológie a modernej biomedicíny medzi mladými ľuďmi, najmä stredoškolskými študentmi a ich učiteľmi. Medzi jeho hlavné ciele patrí osláviť objav štruktúry DNA, inšpirovať mladú generáciu k vede, zvýšiť povedomie o genetike a biomedicíne, podporiť vzdelávanie v prírodných vedách na stredných školách a prepojiť stredné školy a výskumné vedecké inštitúcie na Slovensku.

Podujatie, ktoré sa po šiestich rokoch konalo opäť v prezenčnej forme, sa stretlo s mimoriadnym záujmom verejnosti – zúčastnilo sa ho viac ako 330 návštevníkov, vrátane študentov a učiteľov zo stredných škôl v Košiciach, Prešove, Poprade, Topoľčanoch, Senici, Banskej Bystrici, Púchove, Trnave, Senci, Hlohovci, Námestove a z Bratislavy.

Hlavným hosťom a rečníkom DNA dňa bol profesor Petr Svoboda z Ústavu molekulárnej genetiky AV ČR v Prahe (<https://www.img.cas.cz/skupina/petr-svoboda/>), medzinárodne uznávaný odborník v oblasti RNA biológie, držiteľ grantu ERC a laureát prestížnej Ceny Neuron. Jeho prednáška o úlohe RNA v regulácii génovej expresie zaujala nielen študentov, ale aj odbornú verejnosť.

Pre návštevníkov akcie bol pripravený bohatý program, ktorý po plenárnej prednáške pokračoval v paralelných sekciách.

V prednáškovej sekcii odzneli aj ďalšie populárno-náučné prednášky z dielne výskumníkov pôsobiacich na UK a bratislavských vedecko-vzdelávacích inštitúciách. Témy prednášok pokrývali široké spektrum oblastí – od evolúcie genetického kódu cez molekulárne mechanizmy chorôb až po najnovšie technológie v oblasti génovej editácie a diagnostiky.

V druhej sekcii mali stredoškolskí študenti možnosť zúčastniť sa interaktívnych workshopov, ktoré prebiehali v laboratóriách fakulty.

- Modelky vo výskume – interaktívny workshop o modelových organizmoch v genetickom výskume.
- Restrikčná analýza – originálny nástroj forenznnej genetiky – štiepenie DNA a jej analýza pomocou elektroforézy.
- Ako sa robí veda? – pohľad do procesu vedeckej práce od hypotézy až po publikáciu.
- Nanopórové sekvenovanie DNA – Revolúcia v diagnostike infekcií? – ukážka rýchlej a „mobilnej“ metódy sekvenovania.
- Svedectvo kostí – analýza ľudskej kostry a jej význam v evolúcii a antropológii.

- Mitóza, meióza a iné drámy – praktická simulácia bunkového delenia a chromozomálnych chýb.
- Prečo huby nerastú len v lese? - pozorovanie mikroskopických húb a plesní, tvorba Microbial Art a súťaž o najkreatívnejšie dielo.

Súčasťou programu DNA dňa bol aj workshop určený pedagógom, na ktorom sa zúčastnilo 23 učiteľov biológie z rôznych regiónov Slovenska. Workshop bol realizovaný v spolupráci s EMBL (Európske laboratórium molekulárnej biológie) v Heidelbergu a jeho účastníci získali oficiálny certifikát EMBL. Učitelia si z podujatia odniesli nielen nové poznatky, ale aj praktické materiály a námety na aktivity, ktoré môžu priamo využiť vo výučbe biológie na svojich školách.

Počas celého dňa boli k dispozícii informačné stánky s popularizačnými materiálmi a interaktívnymi prvkami, ktoré dali priestor katedrám Prírodovedeckej fakulty UK v Bratislave, ale aj ústavom SAV prezentovať svoj výskum. Neformálne diskusie s výskumníkmi poskytli študentom jedinečnú príležitosť dozvedieť sa viac o štúdiu a vedeckej práci v oblasti prírodných vied.

DNA deň 2025 bol opäť podujatím, ktoré dokáže inšpirovať mladú generáciu k záujmu o vedu. Ďakujeme všetkým pedagógom a študentom za ich aktívnu účasť a tešíme sa na ďalší ročník!

Viac informácií a fotogalériu nájdete na [www.dnaday.sk] (<http://www.dnaday.sk>).



Pripravila: doc. RNDr. Andrea Ševčovičová, PhD.

Ostravští archeogenetici přispěli k osvětlení původu Maďarů

Jiří Pergner

Archeogenetici z Ostravské Univerzity, Dr. Leonid Vyazov a Dr. Pavel Flegontov (vedoucí laboratoře Lidské populační genomiky na Přírodovědecké fakultě Ostravské univerzity), byli součástí velkého mezinárodního týmu, zahrnujícího i odborníky z USA, hlavně prof. Davida Reicha z Harvardovy univerzity, Ruska, Ukrajiny, Německa, Rakouska a Maďarska, který přispěl k objasnění genetického původu Maďarů. Svůj výzkum opublikovali v časopise Cell (Gyuris et al. 2025).

Výzkumníci využili nejmodernější metody zaměřené na izolaci DNA z kosterních pozůstatků, sekvencování tzv. dlouhých sdílených úseků DNA, tzn. částí DNA, děděných beze změn po společných předcích a získaná data výzkumníci kombinovali s daty získaných lingvistickým a archeologickým výzkumem.

Tým vědců osekvenoval celkem 131 vzorků odebraných z kosterních pozůstatků nalezených v oblasti jižního Uralu starých přibližně 3000 let. Zatímco podle dřívějších předpokladů se původ Maďarů odhadoval do Eurasijských stepí, získané poznatky jejich původ namapoval právě do této oblasti. Zejména s populací z oblasti jižního Uralu sdíleli lidé žijící na území Maďarska přibližně před 1000 lety, více shodných genetických znaků než s jakoukoliv stejně starou populací kdekoli jinde v Eurasii. Migrace z jižní oblasti Uralu do oblasti dnešního Maďarska proběhla pravděpodobně velmi rychle s krátkou zastávkou v oblasti Etelköz, kde došlo ke genetickému a kulturnímu promíchání s dalšími skupinami.

Citace:

Gyuris B, et al. (2025) Long shared haplotypes identify the southern Urals as a primary source for the 10th-century Hungarians. Cell 188(21): 6064–6078.e11.

Cenu dr. Ludmily Sedlárovej-Rabanovej za rok 2025 získali ex aequo Regina Sepšiová a Filip Červenák z Katedry genetiky Přírodovědeckej fakulty UK

V desiatom ročníku Ceny dr. Ludmily Sedlárovej-Rabanovej (LSR) za výnimočnú publikáciu v biologických vedách sa stali laureátmi *ex aequo* Regina Sepšiová a Filip Červenák z Katedry genetiky Přírodovědeckej fakulty UK za práce publikované v časopise *Nucleic Acids Research*. [Sepšiová a kol.](#) identifikovali prvú poly-ADP-ribózopolymerázu (PARP) u askomycétnych kvasiniek a popísali jej možnú úlohu v udržiavaní stability genómu. [Červenák a kol.](#) experimentálne testovali hypotézu vysvetľujúcu princípy ko-evolúcie telomerických sekvencií a proteínov, ktoré sa na ne viažu. Cenu si prevzali 11. decembra 2025 na slávnostnom ceremoniáli organizovanom [občianskym združením Natura](#) a Přírodovědeckou fakultou UK pod záštitou dekana fakulty prof. Petra Fedora a za účasti švajčiarskeho veľvyslanca na Slovensku Petra Nelsona, Ing Petra Robla (zástupcu sponzora Ceny Ing. Viliama Sedlára) a ďalších približne 70 hostí.

Novinkou tohto ročníka bolo, že v záujme zvýšenia objektivity nominované práce hodnotili [bývalé laureátky a laureáti Ceny LSR](#).

Špeciálnu cenu LSR pre mladú vedeckú pracovníčku získala Mária Pacalajová z Ústavu experimentálnej onkológie Biomedicínskeho centra SAV za prácu uverejnenú v časopise [Cancer Letters](#) popisujúcu novú stratégiu terapie agresívnych foriem rakoviny pankreasu.



Vľavo: Ing. Peter Robl, zástupca Viliama Sedlára sponzora Ceny Ludmily Sedlárovej-Rabanovej, laureátka Regina Sepšiová, dekan fakulty prof. Peter Fedor. Vpravo: P. Robl, laureát ceny Filip Červenák, P. Fedor.

Ivana Nemčovičová z Virologického ústavu Biomedicínskeho centra SAV získala čestné uznanie za prácu v časopise [*Journal of Biological Chemistry*](#) identifikujúcu malé syntetické molekuly cielené na proteín ľudského cytomegalovírusu, ktoré majú potenciál stať sa novými antivirotikmi.

Štipendiá LSR pre mladé výskumníčky a mladých výskumníkov získali Radka Macová (Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV) na podporu odbornej stáže na Semmelweis University v Budapešti, Anna Martyrosian (Katedra genetiky PriF UK) na študijný pobyt na Ústave molekulárnej genetiky Akadémie vied Českej republiky v Prahe a Natália Trusina (Katedra biochémie PriF UK) na konferenciu *Protistology Open 2026* v Prahe.

Připravil: prof. RNDr. Ľubomír Tomáška, DrSc.
Katedra genetiky PriF UK, Bratislava

PARP anzym v kvasinkách odhalený

Regina Sepšiová

Katedra Genetiky, Přírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského, Ilkovičova 6, 842
15 Bratislava

Poly (ADP-ribóza) polymeráza, v skratke PARP, je enzym, ktorého úlohou je post-translačná modifikácia proteínov pridávaním ADP-ribozylových zvyškov za účasti NAD⁺. Proteíny môžu byť tak označené rôzne dlhými, často aj rozvetvenými, reťazcami poly ADP-ribózy (PAR), ktoré ovplyvňujú aktivitu proteínov, prípadne ich interakcie s inými proteínmi a DNA. Prvýkrát bol PARP identifikovaný ako kľúčový hráč v básovej excíznej oprave poškodení DNA. V súčasnosti je v ľudských bunkách popísaných 17 PARP enzýmov, ktoré zohrávajú úlohu v širokej škále bunkových procesov, okrem opravy DNA sa podieľajú na regulácii transkripcie, stavu chromatinu, udržiavaní telomér, imunologickej odpovedi, odpovedi bunky na stres a iných (Gibson & Kraus 2012; Lüscher et al. 2022). Do širšieho povedomia sa PARPy dostali hlavne vďaka úspešnému využitiu PARP inhibítorov v protinádorovej terapii. U nádorov, ktoré sú deficientné v niektorom dôležitom proteíne dráhy homologickej rekombinácie (najčastejšie BRCA1/2), dochádza účinkom PARP inhibítorov k tzv. syntetickej letalitě, pretože je inhibovaná alternatívna dráha opravy zlomov DNA (Patel et al. 2011). PARP enzýmy boli identifikované a charakterizované u rôznych skupín organizmov, avšak v oddelení askomycetných kvasiniek boli nájdené len bioinformatickou analýzou ako zriedkavé a u konvenčných druhov kvasiniek *Saccharomyces cerevisiae* a *Schizosaccharomyces pombe* úplne absentujú (Citarelli et al. 2010). V našom laboratóriu sa už niekoľko rokov venujeme štúdiu telomér a telomerických proteínov askomycetnej kvasinky *Yarrowia lipolytica*, ktorá predstavuje aj z hľadiska biológie telomér zaujímavý model. Kvasinka *Y. lipolytica* sa veľmi dobre vysporiada so stratou telomerázy a efektívne spúšťa alternatívny mechanizmus predlžovania telomér (ALT). Transkriptomická analýza mutanta s deléciou RNA podjednotky telomerázy (Δter) odhalila, okrem iných, nadexpresiu otvoreného čítacieho rámca, ktorého produkt vykazoval homológiu s katalytickou doménou PARP proteínov (Červenák et al. 2019). Bolo to nesmierne zaujímavé zistenie, pretože funkčný PARP proteín nebol doteraz u kvasiniek popísaný. Nasledovala séria experimentov, ktoré mali potvrdiť, že sa skutočne jedná o funkčný PARP enzym schopný PARylovať cieľové proteíny. U kvasiniek, ale aj iných organizmov, totiž existujú príbuzné enzýmy schopné pridať jeden ADP-ribozylový zvyšok na cieľový proteín (MAR) a ich funkcia už bola charakterizovaná (Turgeon et al. 2009). PARylované proteíny z extraktov buniek *Y. lipolytica* štandardného typu (WT) a mutanta Δter sme najprv obohatili *pull-downom* na makrodoménových guľičkách a následne uskutočnili western blot analýzu, kde sme pomocou anti-PAR protilátok detekovali signál zodpovedajúci PARylovaným proteínom. Signál bol výraznejší v proteínových extraktoch z buniek Δter , čo naznačovalo vyšší podiel takto modifikovaných proteínov a korešponduje to zároveň so zvýšenou expresiou zistenou RNAseq analýzou. Nadexpresiu PARP proteínu sme potvrdili qPCR metódou aj u mutanta s deléciou katalytickej podjednotky telomerázy ($\Delta est2$). Mali sme prvé dôkazy, že sa skutočne jedná o proteín schopný PARylácie a pomenovali sme ho Pyl1 (*PARP in Yarrowia lipolytica* 1). Úloha PARylácie v udržiavaní dĺžky telomér bola popísaná v cicavčích bunkách (Beneke et al. 2008;

Smith et al. 1998), a preto nás zaujímalo, akú funkciu má Pyl1 v kvasinke za štandardných podmienok, ale aj pri absencii telomerázy. Pripravili sme delečného mutantu $\Delta pyl1$ a pomocou TRF (*terminal restriction fragment*) analýzy sme zistili, že teloméry delečného mutantu $\Delta pyl1$ majú štandardnú dĺžku. Dvojité mutant $\Delta ter\Delta pyl1$ však mierne zaostáva v raste v porovnaní so štandardným kmeňom, ako aj jednoduchými mutantmi, čo naznačuje, že expresia *PYL1* zohráva úlohu pri udržiavaní predĺžovania telomér prostredníctvom ALT mechanizmu. Proteínové extrakty obohatené o PARylované proteíny sme analyzovali hmotnostnou spektrometriou a zistili sme, že najväčšie zastúpenie má samotný proteín Pyl1, čiže podobne ako v prípade ľudského PARP1/2 proteínu, dochádza v bunkách k výraznej autoparilácii. Spomedzi ostatných proteínov obohatených v PARylovaných extraktoch, ktoré by mohli mať súvis s udržiavaním telomér u kvasiniek, sme sa zamerali na proteínový komplex Ku70/80. U kvasinky *S. cerevisiae* sa Ku70/80 viaže na telomerickú DNA a je aj interakčným partnerom RNA podjednotky telomerázy (Boulton 1996). Pomocou chromatínovej imunoprecipitácie sme potvrdili väzbu proteínu Ku70 na telomerickú DNA kvasinky *Y. lipolytica* a, čo je zaujímavé, pri nadexpresii proteínu Pyl1 dochádza k disociácii Ku70 z DNA. PARyláciu proteínového komplexu Ku70/80, ako aj samotného proteínu Pyl1 sme potvrdili aj *in vitro* parylačným testom s purifikovaným proteínom Pyl1 za prítomnosti NAD^+ . PARylačná aktivita proteínu Pyl1, podobne ako v prípade ľudského PARP1/2, je inhibovaná bežne používaným PARP inhibítorom 6(5H)-phenantridinone (PHE) (Zhang & Zha 2024). Na rozdiel od ľudského proteínu PARP1, bunky s absenciou proteínu Pyl1 nie sú citlivé na testované DNA poškodzujúce agensy, čo naznačuje, že v kvasinke *Y. lipolytica* nezohráva Pyl1 významnú úlohu v oprave, resp. signalizácii poškodení DNA. Dvojité mutant $\Delta ku70\Delta pyl1$ však vykazuje zvýšenú citlivosť na hydroxy močovinu (HU) v porovnaní s jednoduchými mutantmi ako aj štandardným kmeňom, preto predpokladáme, že Pyl1 môže byť dôležitý pre prechod replikačnej mašinérie v ťažko replikovateľných oblastiach genómu, ako sú predĺžené teloméry mutantu $\Delta ku70$.

V našom článku, ktorý bol ocenený Cenou Dr. Ľudmily Sedlárovej-Rabanovej za rok 2025, sme teda identifikovali prvú funkčnú poly (ADP-ribóza) polymerázu (PARP) v kvasinkách a naznačili jej možnú úlohu v nastolení a udržiavaní ALT mechanizmu predĺžovania telomér prostredníctvom disociácie komplexu Ku70/80 z telomerickje DNA. Naše ďalšie štúdie budú zamerané na posúdenie úlohy PARylácie v replikácii repetitívnych oblastí DNA.

Ďakujem všetkým spoluautorom za ich významný prínos k publikovaniu získaných výsledkov.

Citovaná literatúra

- Beneke S, et al. (2008) Rapid regulation of telomere length is mediated by poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Nucleic Acids Research* 36(19): 6309–6317.
- Boulton S (1996) Identification of a *Saccharomyces cerevisiae* Ku80 homologue: roles in DNA double strand break rejoining and in telomeric maintenance. *Nucleic Acids Research* 24(23): 4639–4648.
- Červenák F, et al. (2019) Identification of telomerase RNAs in species of the *Yarrowia* clade provides insights into the co-evolution of telomerase, telomeric repeats and telomere-binding proteins. *Scientific Reports* 9(1): 13365.
- Citarelli M, Teotia S, Lamb RS (2010) Evolutionary history of the poly(ADP-ribose) polymerase gene family in eukaryotes. *BMC Evolutionary Biology* 10(1): 308.

- Gibson BA, Kraus WL (2012) New insights into the molecular and cellular functions of poly(ADP-ribose) and PARPs. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 13(7): 411–424.
- Lüscher B, et al. (2022) ADP-ribosyltransferases, an update on function and nomenclature. *The FEBS Journal* 289(23): 7399–7410.
- Patel AG, Sarkaria JN, Kaufmann SH (2011) Nonhomologous end joining drives poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(8): 3406–3411.
- Smith S, et al. (1998) Tankyrase, a poly(ADP-ribose) polymerase at human telomeres. *Science* 282(5393): 1484–1487.
- Turgeon Z, et al. (2009) Yeast as a tool for characterizing mono-ADP-ribosyltransferase toxins. *FEMS Microbiology Letters*, 300(1): 97–106.
- Zhang H, Zha S (2024) The dynamics and regulation of PARP1 and PARP2 in response to DNA damage and during replication. *DNA Repair* 140: 103690.

Štúdium ko-evolúcie telomérových DNA-väzobných proteínov kvasiniek a ich cieľovej DNA

Filip Červenák

Katedra genetiky, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave,
Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava, Slovensko

Teloméry – nukleoproteínové štruktúry chrániace konce lineárnych chromozómov, patria medzi kľúčové oblasti zabezpečujúce stabilné udržiavanie genetického materiálu v živých bunkách (De Lange 2009, 2018). Skladajú sa z telomérovej DNA, ktorá je vo forme krátkych repetícií syntetizovaná na 3' koncoch chromozómov enzýmovým komplexom telomeráza (Greider & Blackburn 1985), a telomérových proteínov, ktoré túto DNA priamo viažu alebo sú s ňou asociované prostredníctvom proteín-proteínových interakcií (McEachern et al. 2000). Keďže ochrana terminálnej DNA pred degradáciou, či nežiaducou aktivitou DNA-opravných dráh je kľúčová pre prežívanie všetkých eukaryotov, dalo by sa očakávať, že systémy chrániace konce chromozómov budú evolučne konzervované (Červenák et al. 2021). Do určitej miery to tak skutočne je, pričom typickým príkladom tejto konzervovanosti je základný motív telomérovej repetície 5'-TTAGGG-3', ktorý bol popísaný u mnohých vývojových vetiev eukaryotov, vrátane rôznych skupín mikroorganizmov, húb, rastlín a živočíchov (Červenák et al. 2021; Fulnečková et al. 2013). Z tohto pravidla však existuje aj niekoľko výnimiek, spomedzi ktorých je asi najlepšie preskúmanou skupina askomycétnych kvasiniek.

U kvasiniek bolo doposiaľ identifikované veľké množstvo rôzne dlhých a komplexných typov repetícií, pričom u tzv. pučiacich kvasiniek z podkmeňa *Saccharomycotina* sa štandardná repetícia 5'-TTAGGG-3' dokonca vôbec nevyskytuje (Červenák et al. 2021; Gunisova et al. 2009; McEachern & Blackburn 1994; Peska et al. 2021). Zároveň sú pre tieto organizmy typické špecifické teloméry-viažuce proteíny, ktoré následne dávajú vznik iným typom ochranných proteínových komplexov (Dmitriev et al. 2003; Kupiec 2014). Z evolučného hľadiska je teda otázkou, ako je možné, že teloméry kvasiniek prechádzajú takými zásadnými evolučnými zmenami, a akým spôsobom k týmto zmenám dochádza, ak majú byť bunky na každom stupni vývoja životaschopné. Tejto otázke sa náš autorský kolektív venoval už v práci z roku 2021, v ktorej sme analyzovali telomérové repetície z viac ako 200 druhov kvasiniek, identifikovali v nich väzobné miesta pre rôzne typy DNA-viažucich telomérových proteínov a kontrolovali prítomnosť génov kódujúcich tieto proteíny v genómoch jednotlivých druhov (Červenák et al. 2021). Na základe týchto *in silico* analýz sme zostavili evolučný model, podľa ktorého bol ancestrálnym telomérovým motívom pučiacich kvasiniek motív 5'-TTAGGG-3', no tento typ repetície následne rýchlo evolvoval prostredníctvom akumulácie mutácií v génoch pre telomerázové RNA (tieto RNA slúžia ako templát pre syntézu telomérových repetícií telomerázou). Evolučné zmeny zahŕňali inzerciu jedného alebo viacerých nukleotidov dovnútra pôvodnej repetície, a zároveň postupné predlžovanie týchto repetícií na 3' konci. Naša analýza tiež ukázala, že v spomínaných nových oblastiach sa objavilo väzbové miesto pre proteín Rap1 (Conrad et al. 1990), ktorý je typický napr. pre dobre preštudovaný

kvasinkový model *Saccharomyces cerevisiae*, zatiaľ čo mnohé druhy s jednoduchšími typmi repetícií podobnými motívu 5'-TTAGGG-3' neobsahujú v genóme gén *RAP1* a dvojvláknovú časť telomér u nich viaže proteín Tay1 (Kramara et al. 2010). Podľa nášho evolučného modelu teda boli pôvodné telomérové repetície pučiach kvasiniek viazané proteínmi podobnými Tay1 (študovaný bol doposiaľ najmä u druhu *Yarrowia lipolytica*), pričom ich postupná divergencia a predlžovanie viedli k vzniku väzbového miesta pre Rap1, ktorý pred týmito zmenami pravdepodobne plnil úlohu transkripčného faktora (Červenák et al. 2021). Nasledovalo obdobie tranzície, počas ktorého Rap1 postupne preberal úlohu teloméry-viažuceho proteínu, až napokon Tay1 nebol na teloméroch potrebný a u mnohých vývojových vetiev postupne zanikol (napr. u *S. cerevisiae* a príbuzných druhov sa gén *TAY1* vôbec nenachádza v genóme). Následne sa telomérové repetície skrátili na 5' konci, keďže väzobné miesto pre Tay1 už viac nebolo potrebné. Týmto spôsobom došlo k úplnej premene pôvodných telomérových repetícií na novšie varianty a predpokladaná vyššia tolerancia Rap1 voči zmenám v telomérových repetíciách mohla ešte zrýchliť tento evolučný proces (Červenák et al. 2021).

V článku, za ktorý mi bola udelená Cena dr. Ludmily Sedlárovej-Rabanovej (Červenák et al., 2025) sme sa rozhodli tento evolučný model experimentálne testovať. Využili sme na to purifikované proteíny Tay1 z *Y. lipolytica* a Rap1 zo *S. cerevisiae* a *Candida parapsilosis*, u ktorých sme sledovali špecifitu interakcie s rôznymi typmi repetícií – postupne sme analyzovali motív 5'-TTAGGG-3', od neho odvodené varianty typické pre bazálne vývojové vetvy pučiach kvasiniek, predĺžené varianty, prechodný typ obsahujúci väzbové miesto pre Tay1 aj Rap1 a neskoršie repetície skrátené z 5' konca. Obidva tieto proteíny teda v podmienkach *in vitro* absolvovali zrýchlenú verziu svojej evolučnej cesty a výsledky ukázali, že Tay1 skutočne preferuje motívy podobné 5'-TTAGGG-3', zatiaľ čo Rap1 je špecifický voči evolučne modernejším typom repetícií. Na základe približných časov divergencií jednotlivých vývojových vetiev kvasiniek bolo dokonca možné odhadnúť, že k výmene týchto proteínov na teloméroch došlo pred približne 230 – 330 miliónmi rokov (Červenák et al. 2025).

Podobným spôsobom boli analyzované teloméry aj u deliach sa kvasiniek z podkmeňa Taphrinomycotina, u ktorých sú evolučné zmeny oveľa menej výrazné a viaceré druhy disponujú nezmeneným štandardným typom repetície 5'-TTAGGG-3'. Napriek tomu je však možné, že Taz1, proteín viažuci dvojvláknovú oblasť telomér u druhov z rodu *Schizosaccharomyces* (Cooper et al. 1997), na teloméroch nahradil proteín Teb1, pôvodný teloméry-viažuci proteín podobný proteínu Tay1 kvasinky *Y. lipolytica*. U tejto skupiny sú dôvody výmeny oveľa menej zreteľné, no pravdepodobne súvisia s rozdielnou flexibilitou spomínaných proteínov vo väzbe na DNA (schopnosti rozpoznávať rôzne sekvenčné varianty s podobnou afinitou). Teb1 je totiž vysoko špecializovaný DNA-viažuci proteín, ktorý nie je schopný tolerovať výraznejšie odchýlky od svojej štandardnej cieľovej sekvencie, zatiaľ čo Taz1 je schopný viazať s porovnateľnou afinitou širšie spektrum potenciálnych substrátov (Červenák et al. 2025; Sepsiova et al. 2016).

Experimentálne výsledky publikované v ocenenom článku teda prinášajú dáta, ktoré podporujú testovaný evolučný scenár a naznačujú aj ďalšie možnosti štúdia evolúcie DNA-proteínových interakcií v eukaryotických genómoch. Použitý experimentálny prístup môže byť totiž v budúcnosti adaptovaný a využitý napr. pri štúdiu ko-evolúcie centroméry-viažucich proteínov a ich substrátovej DNA, transkripčných faktorov a ich cieľových promótorov, či DNA-viažucich proteínov z tzv. *origin recognition complexov* a počiatkov replikácie, čo by mohlo poskytnúť dostatok

informácií pre všeobecnejšie pochopenie evolučných mechanizmov modulujúcich DNA-proteínové interakcie v eukaryotických bunkách.

Citovaná literatúra

- Červenák F, et al. (2021) Step-by-step evolution of telomeres: lessons from yeasts. *Genome Biology and Evolution* 13(2): evaa268.
- Červenák F, et al. (2025) Runaway evolution of telomeres in ascomycetous yeasts was accompanied by the replacement of ancestral telomeric proteins. *Nucleic Acids Research* 53(17): gkaf906.
- Conrad MN, et al. (1990) RAP1 protein interacts with yeast telomeres in vivo: overproduction alters telomere structure and decreases chromosome stability. *Cell* 63(4): 739–750.
- Cooper JP et al. (1997) Regulation of telomere length and function by a Myb-domain protein in fission yeast. *Nature* 385(6618): 744–747.
- De Lange T (2009) How telomeres solve the end-protection problem. *Science* 326(5955): 948–952.
- De Lange T (2018) Shelterin-mediated telomere protection. *Annual Review of Genetics* 52: 223–247.
- Dmitriev PV, Petrov AV, Dontsova OA (2003) Yeast telosome complex: components and their functions. *Biochemistry (Moscow)* 68(7): 718–734.
- Fulnečková J, et al. (2013) A broad phylogenetic survey unveils the diversity and evolution of telomeres in eukaryotes. *Genome Biology and Evolution* 5(3): 468–483.
- Greider CW, Blackburn EH (1985) Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell* 43: 405–413.
- Gunisova S, et al. (2009) Identification and comparative analysis of telomerase RNAs from *Candida* species reveal conservation of functional elements. *RNA* 15(4): 546–559.
- Kramara J, et al. (2010) Tay1 protein, a novel telomere binding factor from *Yarrowia lipolytica*. *Journal of Biological Chemistry* 285(49): 38078–38092.
- Kupiec M (2014) Biology of telomeres: lessons from budding yeast. *FEMS Microbiology Reviews* 38(2): 144–171.
- McEachern MJ, Blackburn EH (1994) A conserved sequence motif within the exceptionally diverse telomeric sequences of budding yeasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91(8): 3453–3457.
- McEachern MJ, Krauskopf A, Blackburn EH (2000) Telomeres and their control. *Annual Review of Genetics* 34: 331–358.
- Peska V, et al. (2021) Extraordinary diversity of telomeres, telomerase RNAs and their template regions in *Saccharomycetaceae*. *Scientific Reports* 11(1): 12784.
- Sepsiova R, et al. (2016) Evolution of telomeres in *Schizosaccharomyces pombe* and its possible relationship to the diversification of telomere binding proteins. *PLOS ONE* 11(4): e0154225.

Cielená liečba namiesto chemoterapie: keď liek využíva slabosť nádoru

Mária Pacalajová

Ústav experimentálnej onkológie, Biomedicínske centrum SAV, Dúbravská cesta 9,
845 05 Bratislava, Slovensko

Neuroendokrinné karcinómy: zriedkavé, agresívne a ťažko liečiteľné

Rakovina má mnoho tvárí. Jednou z tých menej známych, no o to zákernejších, je neuroendokrinný karcinóm. Ide o zriedkavý, no mimoriadne agresívny nádor, ktorý vzniká z neuroendokrinného tkaniva a najčastejšie sa nachádza v tráviacom trakte alebo pankrease. Tieto nádory rastú rýchlo, šíria sa do okolia a veľmi skoro tvoria vzdialené metastázy (Sorbye et al. 2014, 2019).

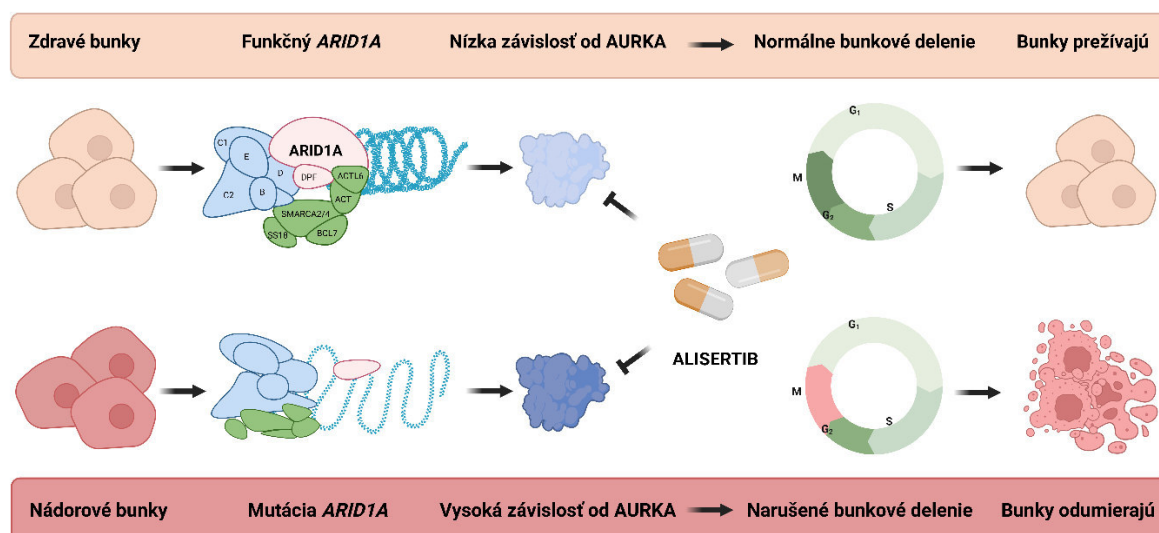
Štandardnou liečbou tieto nádory je dnes kombinácia dvoch chemoterapeutík – cisplatiny a etopozidu. Táto liečba síce na začiatku u mnohých pacientov funguje, no jej účinok je krátkodobý. Nádory si často vyvinú rezistenciu a liečba so sebou nesie aj závažné vedľajšie účinky, ako napríklad poškodenie obličiek, zažívacie ťažkosti, únavu organizmu alebo pokles bielych krviniek (Fjällskog et al. 2001). Preto je výskum zameraný na nové možnosti liečby tohto ochorenia veľmi dôležitý a naliehavý.

Ako využiť slabosť nádoru proti nemu samému

Každý nádor nesie veľké množstvo mutácií a molekulárnych zmien, ktoré ho odlišujú od zdravého tkaniva a ktoré sú zodpovedné za jeho agresívne vlastnosti. Tieto zmeny však môžu byť zároveň jeho slabosťou – Achillovou pätou, ktorú možno terapeuticky využiť. Spolu s medzinárodným tímom sme sa zamerali práve na takúto zmenu, ktorá sa vyskytuje približne v 35% prípadov neuroendokrinných karcinómov, a to mutáciu génu *ARID1A* (Venizelos et al. 2022).

ARID1A je gén, ktorý súčasťou chromatin remodelujúceho komplexu, a za normálnych okolností pomáha bunke správne organizovať a čítať DNA. Keď je tento gén mutovaný, bunka stráca schopnosť spoľahlivo opravovať poškodenie DNA a správne rozdeľovať chromozómy pri bunkovom delení (Du et al. 2016). To je pre bunku problém, ale zároveň aj príležitosť pre liečbu.

Prístup, ktorý sme zvolili, sa nazýva syntetická letalita. Princíp je jednoduchý: bunky s mutovaným *ARID1A* sa stávajú závislými od enzýmu Aurora kináza A (AURKA), proteínu kľúčového pre správne rozdelenie chromozómov počas bunkového delenia. AURKA v týchto bunkách preberá úlohu záchranného mechanizmu, ktorý kompenzuje stratu funkcie *ARID1A*. Ak zablokujeme aktivitu AURKA, nádorová bunka s mutáciou *ARID1A* to neprežije, zatiaľ čo bunka, ktorá má *ARID1A* funkčný, zostane v poriadku a bude sa ďalej deliť (Du et al. 2021; Durlacher et al. 2016; Lu et al. 2023).



Obr. 1: Princíp syntetickej letality. Nádorové bunky s mutáciou v *ARID1A* géne sú existenčne závislé na aktivite Aurora kinázy A (AURKA), čo po jej zablokovaní alisertibom vedie k narušeniu bunkového cyklu a bunkovej smrti. Naopak, bunky s funkčným *ARID1A* nie sú závislé od AURK a alisertib pre ne nie je letálny.

Experimentálne testovanie syntetickej letality

Výskum sa opieral o bunkovú líniu NT-38, vytvorenú z neuroendokrinného nádoru vyrastajúceho z časti duodena. Táto línia prirodzene nesie mutáciu v géne *ARID1A* a preto predstavuje ideálny model pre testovanie nášho prístupu syntetickej letality (Viol et al. 2022).

Aby sme mohli posúdiť, či ALI funguje aj v živom organizme, použili sme dva typy myších modelov. V prvom, takzvanom subkutánnom modeli, boli nádorové bunky implantované pod kožu. V druhom, ortotopickom modeli, boli bunky vpravené priamo do pankreasu, teda do toho istého prostredia, kde sa nádor prirodzene vyvíja u ľudí. Ortotopický model je náročnejší na prípravu, no oveľa lepšie napodobňuje skutočné nádorové ochorenie vrátane agresívnejšieho rastu a správania nádoru.

Myši boli následne rozdelené do skupín, kde jedna dostávala ALI, druhá štandardnú chemoterapiu cisplatina + etopozid, a kontrolné skupiny boli bez liečby. Rast nádorov bol sledovaný pravidelne: v subkutánnom modeli priamym meraním, a v ortotopickom modeli pomocou magnetickej rezonancie (MRI), čo nám umožnilo sledovať rast nádoru vo vnútri tela.

ALI dokázal v oboch myšiacich modeloch potlačiť rast nádorov na úrovni porovnateľnej so štandardnou chemoterapiou. Nádory v skupinách liečených ALI boli výrazne menšie než u kontrolných zvierat, čo potvrdili aj MRI merania objemu nádorov a ich hmotnosti po ukončení experimentu. Kľúčovým rozdielom však bola tolerancia liečby. Myši liečené cisplatinou a etopozidom výrazne chudli, u polovice z nich sa objavili aj ďalšie príznaky systémovej toxicity. Oproti tomu, myši liečené ALI si udržali telesnú hmotnosť stabilnú, bez závažných vedľajších účinkov.

Následne sme potvrdili, že ALI na bunkovej úrovni spôsobil zastavenie bunkového cyklu v G2 fáze, čiže v momente tesne pred samotným rozdelením bunky. To potom viedlo k programovanej bunkovej smrti prostredníctvom apoptózy.

Účinok liečby závisí od mutácie v *ARID1A* géne

Na potvrdenie mechanizmu syntetickej letality a toho že účinok ALI skutočne závisí od prítomnosti *ARID1A* mutácie, sme vykonali aj potvrdzujúci experiment. V inej bunkovej línii (NT-18LM, ktorá *ARID1A* mutáciu prirodzene nemá) sme tento gén umelo vypli pomocou technológie siRNA, tzv. RNA interferenciou.

Tento experiment jednoznačne potvrdil mechanizmus syntetickej letality, keďže bunky bez funkčného *ARID1A* boli na ALI výrazne citlivejšie – hodnota IC50 (koncentrácia potrebná na usmrtenie polovice buniek) bola v *ARID1A*-deficientných bunkách asi štyrikrát nižšia ako v bunkách s funkčným *ARID1A*. Inými slovami ALI funguje selektívne práve tam, kde je mutácia v *ARID1A* géne.

Význam tohto zistenia pre pacientov

Táto štúdia prináša niekoľko zaujímavých zistení. Po prvé, ukazuje, že ALI môže byť rovnako účinný ako doterajšia štandardná chemoterapia, no s výrazne nižšou toxicitou a vedľajšími účinkami. Pre pacientov s neuroendokrinným karcinómom, ktorí sú často v zlom zdravotnom stave a ťažko znášajú agresívnu chemoterapiu, by to mohlo znamenať zásadné zlepšenie kvality života počas liečby.

Po druhé, štúdia ukazuje sľubnú cestu k personalizovanej liečbe: nie každý pacient má mutáciu v *ARID1A*, no tí, ktorí ju majú, by mohli byť ideálnymi kandidátmi na liečbu ALI. Mutácia *ARID1A* by tak mohla slúžiť ako biomarker (diagnostický znak), ktorý pomôže lekárom vybrať liečbu. Cílená terapia na základe molekulárneho profilu nádoru je dnes považovaná za budúcnosť onkológie.

Je dôležité podotknúť, že ide zatiaľ o predklinický výskum, čiže o experimenty na bunkách a myšiach. Pred prípadným zavedením do klinickej praxe bude potrebné potvrdiť tieto výsledky v klinických štúdiách na ľudských pacientoch. Okrem toho má toto zistenie ďalšie obmedzenia: výskum bol realizovaný na jednej bunkovej línii pochádzajúcej od jedného pacienta, čo nemusí plne odrážať celú biologickú rôznorodosť neuroendokrinných nádorov. Napriek tomu výskum naznačuje, že pochopenie genetických vlastností nádoru môže otvoriť dvere k liečbe, ktorá je nielen účinná, ale aj šetrnejšia k zdravému tkanivu a pacientovi.

Podakovanie

Ďakujem nadácii Natura za ocenenie Špeciálnou cenou Dr. Ludmily Sedlárovej-Rabanovej za rok 2025 pre vedeckú osobnosť do 35 rokov, ako aj všetkým spoluautorom ocenej publikácie. Osobitná vďaka patrí mojej školiteľke Mgr. Božene Smolkovej, PhD. za jej podporu a nomináciu na toto ocenenie.

Citovaná literatúra

Du R, et al. (2021) Targeting AURKA in cancer: molecular mechanisms and opportunities for cancer therapy. *Molecular Cancer* 20: 15.

- Durlacher CT, et al. (2016) An update on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alisertib, a selective Aurora kinase A inhibitor, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 43: 585–601.
- Fjällskog ML, et al. (2001) Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 92: 1101–1107.
- Venizelos A, et al. (2022) The molecular characteristics of high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer* 29: 1–14.
- Lu S, et al. (2023) The effects of ARID1A mutation in gastric cancer and its significance for treatment, *Cancer Cell International* 23: 296.
- Sorbye H, et al. (2014) Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 120: 2814–2823.
- Sorbye H, et al. (2019) Unmet needs in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3). *Neuroendocrinology* 108: 54–62.
- Viol F, et al. (2022) Novel preclinical gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia models demonstrate the feasibility of mutation-based targeted therapy, *Cellular Oncology* 45: 1401–1419.

**Zdroj: písemné zkoušky z genetiky, PŘF UK, Praha, výběr napříč 2017–2023
doc. RNDr. Dana Holá, Ph.D., Katedra genetiky a mikrobiologie, PŘF UK, Praha**

Centrálním dogmatem molekulární genetiky jsou mendelovské zákony.

DNA profiling (DNA fingerprinting) se dá použít k určení toho, zdali se najde následník trůnu.

Díky mutacím dochází v evoluci k budování silných společností.

U DNA sekvenování druhé generace se používá metoda amplifikace pomocí vodíkových můstků.

Při nanopórovém sekvenování DNA se při průchodu průduchy uvolňuje elektrický proud.

Marker chromozómy jsou chromozómy, které něco zaznamenávají.

Štětkovité chromozómy mají roztřepené konce (telomery).

K inaktivaci X chromozómu dochází u homogenního pohlaví.

Gynandromorf je čtyřstěnná buněčná struktura.

K zastavení meiózy (meiotic arrest) dochází u savců v hibernujícím stavu přes zimu.

Členové výboru

RNDr. Pavel Lízal, Ph.D.

předseda

Ústav experimentální biologie, PřF MU

Kotlářská 2, 611 37 Brno

lizal@sci.muni.cz

prof. RNDr. Eva Čellárová, DrSc.

Katedra genetiky, PrF UPJŠ

Mánesova 23

041 54 Košice – Staré Mesto

eva.cellarova@upjs.sk

doc. RNDr. Dana Holá, Ph.D.

tajemnice za ČR

Katedra genetiky a mikrobiologie, PřF

UK, Praha

Viničná 5, 128 43 Praha 2

danahola@natur.cuni.cz

prof. RNDr. Aleš Knoll, Ph.D.

hospodář za ČR

správce webových stránek GSGM

Ústav morfologie, fyziologie a genetiky
zvířat,

AF MENDELU v Brně

Zemědělská 1, 613 00 Brno

knoll@mendelu.cz

Mgr. Jiří Pergner, Ph.D.

Katedra biologie a ekologie, PřF,

Ostravská univerzita

Chittussiho 10, 710 00 Ostrava

jiri.pergner@osu.cz

Mgr. Alexandr Sember, Ph.D.

hlavní redaktor IL

Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV
ČR, v.v.i.

Rumburská 89, 277 21 Liběchov

semer@iapg.cas.cz

doc. Mgr. Miroslava Slaninová, Ph.D.

hospodářka a tajemnice za SK

Katedra genetiky, PriF UK

Mlynská dolina B I, 842 15 Bratislava

slaninova@fns.uniba.sk

prof. MUDr. Ondřej Šeda, Ph.D.

místopředseda

Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. LF
UK

Albertov 4, 128 01 Praha 2

ondrej.seda@lf1.cuni.cz

doc. RNDr. Andrea Ševčovičová, PhD.

Katedra genetiky PriF UK

Mlynská dolina B I, 842 15 Bratislava

andrea.sevcovicova@uniba.sk

prof. RNDr. Ľubomír Tomáška, DrSc.,

místopředseda

Katedra genetiky, PriF UK

Mlynská dolina B I, 842 15 Bratislava

tomaska@fns.uniba.sk

prof. Ing. Tomáš Urban, Ph.D.

správce webových stránek GSGM

Ústav morfologie, fyziologie a genetiky
zvířat,

AF MENDELU v Brně

Zemědělská 1, 613 00 Brno

urban@mendelu.cz

Revizoři účtů

RNDr. Tomáš Mašek, PhD.

Katedra genetiky a mikrobiologie, PřF
UK

Viničná 5, 128 44 Praha 2

masek@natur.cuni.cz

Mgr. Katarína Procházková, PhD.

Katedra genetiky PriF UK

Mlynská dolina B I, 842 15 Bratislava

katarina.prochazkova@uniba.sk

Aktuální seznam členů výboru je uveden na webu GSGM.



Genetická společnost Gregora Mendela z.s.

je sdružení profesionálních genetiků a zájemců o tento obor. Cílem GSGM je rozvíjet spolupráci v rámci oboru i mimo něj, přilákat nové zájemce a informovat širokou veřejnost o nejnovějších poznatcích o genetice.

