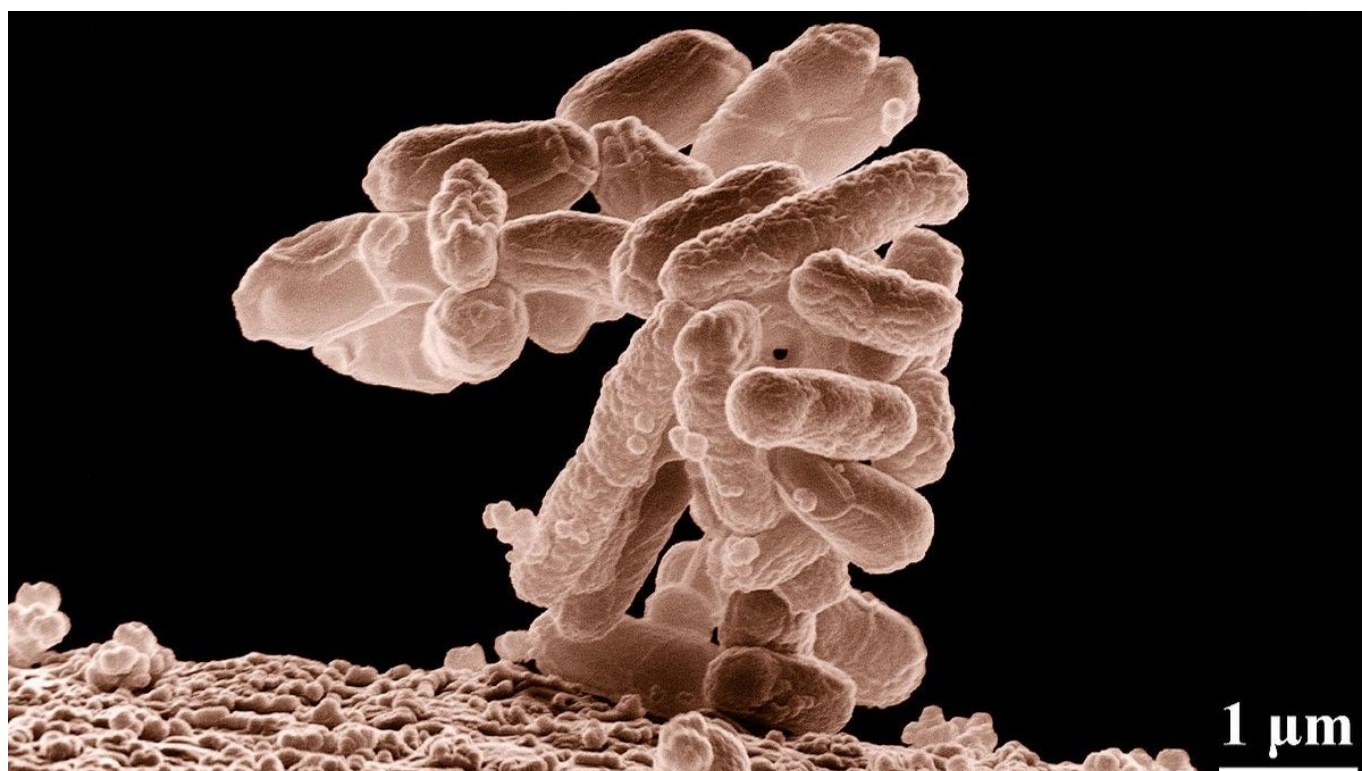


Heme, heme, je tady kyslík?

22.12.2022 - | Přírodovědecká fakulta UK

Že mají aristokrati modrou krev? Ale kdepak, všichni máme krev pěkně červenou právě díky červenému krevnímu barvivu hemoglobinu, jehož součástí je neproteinová část, tvořená molekulou hemu. A právě hem v hemoglobinu přenáší v naší krvi kyslík od plic k buňkám jednotlivých orgánů. Úlohy hemu v různých proteinech i v různých organismech jsou však daleko rozmanitější, než „jen“ udržet lidi naživu pravidelnou dávkou kyslíku. Bakterie například hem využívají v kyslíkových senzorech, kterými se dokážou orientovat ve svém okolí. Právě na mechanismy funkce těchto proteinů se zaměřuje nové mini-review skupiny doc. Markéty Martínkové z Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy.



Existence krevního pigmentu je známá již dlouho, ale jaká je jeho chemická struktura? To byla pro vědce na počátku 20. století palčivá otázka. Vítězem závodu o její vyřešení se v roce 1912 stal William Küster, jehož objev letos slaví 110 let. Hned v roce 1913 byl Küster navržen na Nobelovu cenu, ta však byla udělena až v roce 1930 a to Hansi Fischerovi, který v roce 1926 hem syntetizoval a tím strukturu potvrdil. William Küster oceněn nebyl, jelikož se bohužel udělení ceny nedožil. Struktura hemu byla tedy již známá, ale stále zbývalo odhalit strukturu celého hemoglobinu. To se v rámci řešení struktur komplexních proteinů podařilo Maxovi Perutzovi a Johnovi Kendrewovi, kteří byli za svůj objev oceněni Nobelovou cenou přesně před 60 lety, v roce 1962. Publikace doc. Martínkové vznikla u příležitosti speciálního vydání časopisu Biological Chemistry k oslavě těchto dvou výročí.

Proteiny, které váží hem mají mnoho různých funkcí ve všemožných organismech. Mezi ty základní patří transport a skladování kyslíku (prostřednictvím již zmíněného hemoglobinu), dále například transport elektronů nebo katalýza oxygenačních reakcí. Hem se také může vyskytovat v malém množství i mimo proteiny. „Volný“ hem je však pro buňky v zásadě nebezpečný, a proto je potřeba jeho množství velmi pečlivě kontrolovat a regulovat. Představuje tak důležitou signální molekulu, na kterou reagují hemové senzorové proteiny se schopností „volný“ hem vázat reverzibilně a v

závislosti na této vazbě se změny vlastností daných senzorů. Takto mohou být regulovány například transkripce DNA a následná translace (děje nutné pro „uchopení“ naší genetické informace), aktivita některých iontových kanálů nebo enzymů.

Unikátních vlastností hemu šikovně využívají také senzory plynů, a to konkrétně vazbu různých dvouatomových plynů (kyslík, dusík či oxid uhelnatý) k centrálnímu atomu železa ve středu molekuly hemu. Takové senzory jsou proteiny, které v jedné své části mají hem a druhou část jejich struktury tvoří funkční jednotka. Vazba plynu na hem v jedné části proteinu mění strukturu této části a změna se přenáší celým proteinem až způsobí aktivaci nebo deaktivaci jeho funkční jednotky.

Vědce již delší dobu zajímají mimo jiné bakteriální senzory kyslíku. Díky rychlé reakci senzorů mohou bakterie vnímat i malinké změny v koncentracích kyslíku v jejich prostředí a dostávají tak šanci se změně rychle přizpůsobit a přežít i v méně vhodných podmínkách (například v prostředí bez kyslíku). Ačkoliv se senzorové proteiny v určitých ohledech mezi různými bakteriemi liší, existuje i několik vlastností, které mají společné. Právě proto je velmi důležité porozumět jejich fungování alespoň u několika zástupců z rodiny hemových senzorových proteinů.

Review je zaměřené hlavně na dva bakteriální senzory, jejichž molekulární mechanismy detekce kyslíku jsou charakterizovány, a to hlavně s důrazem na změnu struktury okolí hemu a následně celého proteinu po interakci s kyslíkem. Tedy na detailní popis mechanismu přenosu signálu po navázání kyslíku na atom železa hemu v jedné části senzoru do části druhé, která vykazuje enzymovou aktivitu.

Pokud by se podařilo určit, jak přesně senzory fungují, bylo by možné je ovlivňovat (například je vyřadit z činnosti) a tím bakterie dezorientovat, zabránit jim v adaptaci na prostředí a následně je snáze zničit. Kyslíkové senzory tak představují atraktivní terapeutický cíl pro vývoj nových antibiotik, vedle těch nyní běžných, které se potýkají s rostoucím problémem bakteriální rezistence. Výhodou pro cílení na bakteriální senzory kyslíku je také fakt, že lidský organismus pro detekci koncentrace kyslíku používá principiálně úplně odlišný způsob.

Porozumění hemovým senzorovým proteinům se v posledních letech rapidně zlepšuje a výzkum tak odhalil několik klíčových poznatků společných pro mechanismus funkce senzorů plynů. Získaná data by tak mohla otevřít dveře novým aplikacím v oblasti medicíny a farmakologie, obzvláště v době rostoucí bakteriální rezistence k antibiotikům, kdy jsou nové antibakteriální látky urgentně potřeba.

Původní studie: Vávra J, Sergunin A, Jeřábek P, Shimizu T, Martínková M. Signal transduction mechanisms in heme-based globin-coupled oxygen sensors with a focus on a histidine kinase (AfGcHK) and a diguanylate cyclase (YddV or EcDosC). *Biol Chem.* 2022 Sep 27;403(11-12):1031-1042.