

Sebevražedné aktivity štědrého enzymu

– Tajemství scházející síry

Ty tam jsou doby, kdy celý svět napjatě sledoval, jak biochemici odhalují základní reakce buněčného metabolismu. Nejdůležitější dráhy jsou dnes už součástí středoškolského učiva – každý maturant z biologie nebo chemie musí mít určitou představu o glykolýze, β -oxidaci, Krebsově cyklu, fermentaci a fotosyntéze. Vědci byli nuceni přesunout svou pozornost k objasňování méně významných syntéz a rozkladů, často v různých obskurních organismech. Přesto ještě občas svými zjištěními zaskočí odbornou veřejnost.

K těmto případům patří i donedávna záhadná výroba vitamínu B₁ čili thiaminu. Thiamin je nezbytný kofaktor četných enzymů (mj. by bez něj nebylo možné připravit acetyl-koenzym A z pyruvátu nebo sukcinyl-koenzym A z α -ketoglutarátu). Pokud jde o přípravu thiaminu, jsou však živočichové zcela bezradní a musí se spokojit s tím, co se najde v jejich potravě. Bakterie, rostliny i houby jsou ovšem šikovnější. Připravují thiamin spojením dvou heterocyklických sloučenin – dusíkatého pyrimidinu a thiazolu obsahujícího síru. Zejména syntéza thiazolu přitom ale není žádná legrace. Bakterie k tomuto úkolu přistupují jinak než eukaryota. Vyvinuly si metabolickou dráhu operující hned s pěti enzymy. U hub a rostlin existuje enzym jediný – v kvasince označovaný THI4p. Ví se, že výchozími látkami jsou v tomto případě koenzym NAD (nikotinamid adenin dinukleotid) a aminokyselina glycin. Donedávna však bylo záhadou, kde se bere síra, kterou je do vznikajícího thiazolu nutno rovněž zabudovat.

Vysvětlení je nečekané. Ale začněme postupně: Na počátku byl drobný rozdíl ve vypočítané a změřené hmotnosti proteinu THI4p. Zdálo se, že několik atomů schází. Disproporce byla ale patrná pouze v případě funkčního enzymu a nikoliv u jeho mutovaných variant neschopných katalyzovat syntézu thiazolu. Nesrovnalost se vysvětlila dalšími analýzami: V aktivním centru enzymu se na 205. pozici nachází aminokyselina cystein, která během reakce přichází o svou thiolovou (SH) skupinu.

Tak odtud vítr vane! Testy potvrdily, že tajemná síra v thiazolovém kruhu pochází přímo z katalytického enzymu. To je skutečně nezvyklá situace: Enzym tu slouží zároveň jako jeden ze substrátů. Ztráta síry z cysteinu přitom znamená, že každý THI4p dokáže vyrobit jen jediný thiazoliový kruh a pak své schopnosti ztrácí. Chybí mu další síra,

kteřou by mohl věnovat. Přes veškerou snahu nebyl nalezen žádný způsob, jak by mohla být funkčnost THI4p obnovena. Enzym zkrátka vyrobí jedinou molekulu a přitom spáchá sebevraždu.

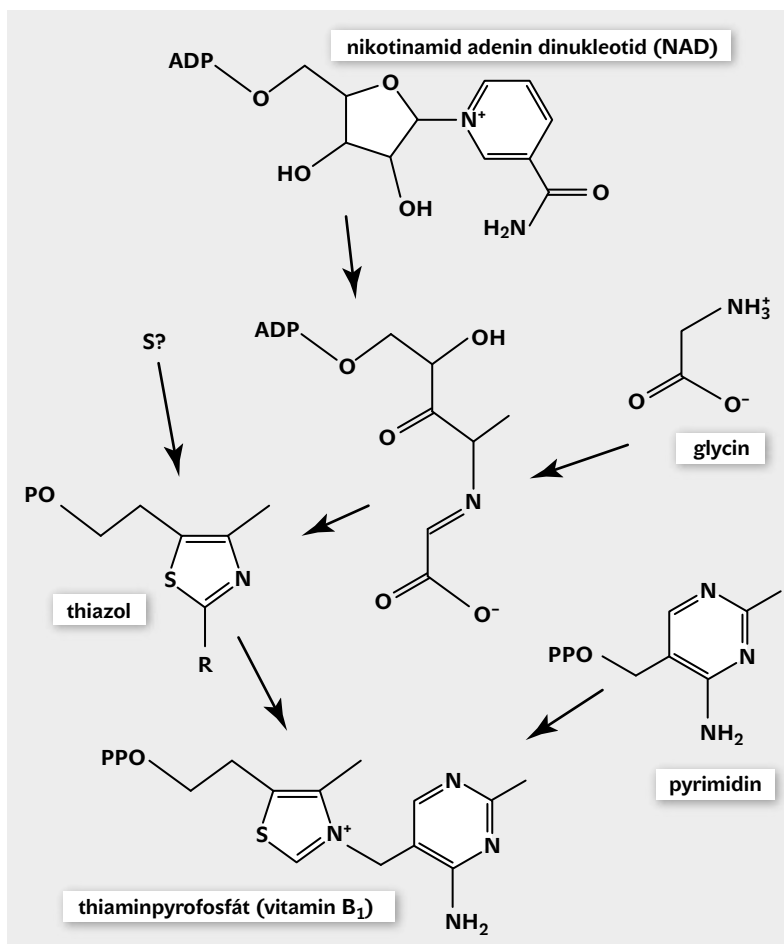
Takové aktivity jsou sice mezi enzymy poměrně vzácné, nikoli však zcela ojedinělé. Jiným známým příkladem je např. enzym cyklooxygenáza. Ta má za úkol syntetizovat tzv. prostanoidy – látky, jež informují nejbližší okolí, že se má spustit zánětlivá reakce. Je jasné, že pokud se nemáme dostat do problémů, musíme zánětlivou reakci časově omezit. Prostanoidy nesmíme zkrátka produkovat moc dlouho, jinak zánět ohrozí naše vlastní tkáň. Proto i cyklooxygenáza podstupuje při reakci zásadní změny, které ji předurčí k degradaci.

Situace s THI4p je ovšem trochu jiná. Nefunkční enzym není rozložen, ale v buňce se kupodivu hromadí. Proč by se měl skladovat

PETR ZOUHAR

Mgr. Petr Zouhar (*1985) je postgraduálním studentem Přírodovědecké fakulty UK v Praze. Ve Fyziologickém ústavu AV ČR, v. v. i., se zabývá zejména metabolismem tukové tkáně a s tím spojenou problematikou obezity a diabetu.

K výrobě thiaminu (dole) je třeba spojit pyrimidin s thiazolem. Rostliny a houby vyrábějí thiazol z NAD a glycinu. Jak se nyní zjistilo, je scházející atom síry věnován přímo enzymem THI4p.



K DALŠÍMU ČTENÍ

Chatterjee A. et al.
Nature. 478, 542–
546. 2011 (komentář:
Roach P. Nature.
478, 463–464, 2011).

rozbitý enzym, který se nedá žádným způsobem opravit?

S odpovědí by mohl pomoci příklad jiného známého sebevražedného enzymu – O⁶-alkyl-guanin-transferázy I, čili Ada. Protein Ada se objevuje v bakteriích po působení alkylačních činidel, která způsobují methylace DNA. Ada nukleovou kyselinu opravuje tím, že nadbytečné methyly přesouvá na vlastní aminokyseliny (shodou okolností rovněž cystein). Methylovaná Ada už dále s DNA nepracuje, ale spouští výrobu jiných opravných enzymů. Možná že i neaktivní THI4p zastává nějakou podobně důle-

žitou druhotnou funkci. Bylo navrženo, že by se mohl rovněž podílet na ochraně DNA. K syntéze thiazolu totiž enzym potřebuje železnaté ionty Fe²⁺. Volné železo je potenciálním zdrojem nebezpečných kyslíkových radikálů. Třeba zdánlivě nefunkční THI4p váže železo, a tím brání eventuálnímu poškození genetické informace...

Máme tedy co dělat se značně nezvyklým případem. Enzym THI4p očividně poskytne atom síry z vlastního nitra a sám se tak opraví. Je otázkou, jestli se jedná o skutečnou sebevraždu nebo jen o přechod k jiným, dosud neznámým úkolům. 