Studium mitochondriálních proteinů

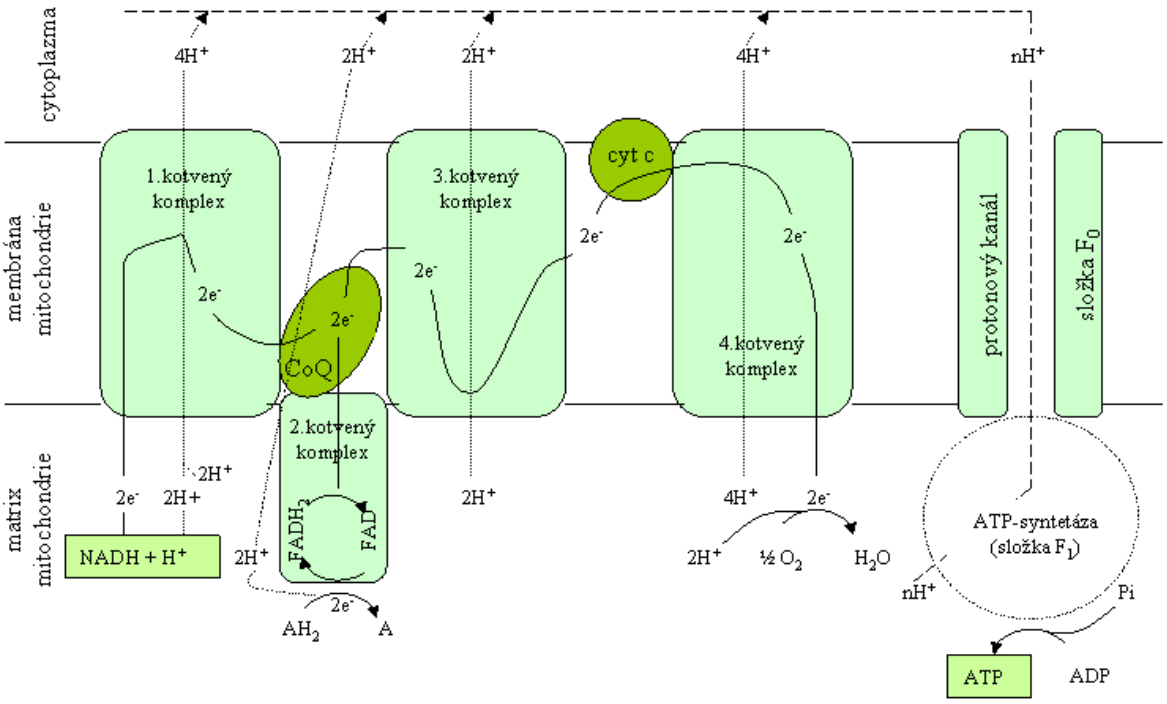
Pracovníci ústavu lékařské chemie a biochemie se zabývali studiem mitochondriálních proteinů (UCP1 a UCP2) zapojených do metabolických procesů. Zaměřovali se na jejich význam a modulaci exprese v neonatálních kardiomyocytech.

Mitochondrie

Mitochondrie se nacházejí v cytoplazmě všech eukaryotických buněk a jsou zapojeny v mnoha procesech, které jsou nezbytné pro přežití buňky. Tyto procesy zahrnují produkci energie, kontrolu stavu redoxního systému, homeostázy vápníku a jiné důležité metabolické a biosyntetické dráhy. Navíc jsou mitochondrie hlavním zdrojem reaktivních kyslíkových radikálů (ROS) a hrají často významnou roli ve fyziologických procesech mechanismu buněčné smrti.

Oxidativní fosforylace (Dýchací řetězec)

Jedním z nejvýznamnějších procesů probíhajících v mitochondriích všech eukaryotických buněk je tvorba adenosintrifosfátu (ATP), který je hlavním energetickým donorem endergonických procesů v buňkách. Tvorba ATP vyžaduje těsné spřažení dvou procesů probíhajících ve vnitřní mitochondriální membráně – oxidace substrátů respiračním řetězcem a fosforylace ADP na ATP s využitím energie membránového potenciálu vytvořeného dýchacím řetězcem, tj. elektronovým transportním systémem (Obr 1.).



Obr 1. Dýchací řetězec (www.sekk.cz)

Ten se skládá ze 4 komplexů – komplex I (NADH-dehydrogenáza), komplex II (sukcinátdehydrogenáza), komplex III (ubichinon-cytochrom c-oxidoreduktáza), komplex IV (cytochromoxidáza). Oxidace živin (sacharidů, lipidů, proteinů) vede až k tvorbě redukovaných kofaktorů (NADH a FADH2). Ty následně předávají elektrony komplexům I a II, odkud jsou předávány na kyslík dalšími komplexy (III a IV). Protony uvolněné oxidací vodíku jsou transportovány komplexy I, III a IV přes vnitřní mitochondriální membránu ven, a vytváří tak membránový elektrochemický potenciál. Následně je energie protonového gradientu vnitřní mitochondriální membrány využita komplexem V k syntéze ATP z ADP a Pi a protony jsou transportovány zpět do matrix. Transport každých dvou elektronů tedy vede k vytvoření takového protonového gradientu, který postačuje k syntéze jedné molekuly ATP.

Mechanismus odpřažení

Energie dostupná v elektrochemickém gradientu není nutně spřažená se syntézou ATP. Při odpřažení jsou protony přenesené komplexy dýchacího řetězce ven z mitochondrie transportovány zpět do matrix póry ve vnitřní mitochondriální membráně. Protony tím obcházejí dráhu ATP syntézy a energie nevyužitá pro tvorbu ATP se nevratně uvolňuje ve formě tepla. Tento proces může představovat až 20 % bazálního metabolismu a má svoji fyziologickou roli. Tento mechanismus patří mezi významné mechanismy tepelné homeostázy. Odpřažení respirace od fosforylace může být způsobeno toxickými lipofilními ionofory (dinitrofenol, FCCP, CICCP), některými endogenními faktory (vápenaté ionty, mastné kyseliny, thyroidní hormony) nebo různými mitochondriálními přenašečovými proteiny, jako např. adeninnukleotidtranslokáza a zejména uncoupling proteiny (UCPs, odpřahující proteiny), které tak mohou regulovat membránový potenciál a tím i podíl energie uvolňovaný ve formě tepla.

Odpřahující proteiny (UCP)

Odpřahující proteiny (*uncoupling proteins*; UCP) patří do rodiny metabolických přenašečů vnitřní mitochondriální membrány. Zdá se, že odpřahující proteiny jsou zapojeny do mnoha fyziologických a patologických procesů: adaptivní termogeneze, regulace oxidace mastných kyselin, podíl na zánětu, prevence tvorby reaktivních kyslíkových radikálů, regulační funkce u diabetu 2. typu, regulace tělesné hmotnosti, prevence aterosklerózy a stárnutí. UCP1 se za normálních podmínek vyskytuje pouze v hnědé tukové tkáni, kde hraje důležitou roli v netřesové termogenezi. UCP2 je přítomný v řadě tkání (v kosterním svalu, bílé tukové tkáni, plicích a v dalších buněčných populacích), UCP3 je exprimován hlavně v kosterním svalstvu, UCP4 a UCP5 se vyskytují zejména v centrálním nervovém systému, respektive v mozku.

Termogenin (UCP1) se nachází v mitochondrii hnědé tukové tkáně (BAT). Byl objeven před čtyřiceti lety a dlouhou dobu byl považován za výsledek unikátní adaptace savčí tkáně na produkci tepla

netřesavou termogenezí. Termogenní schopnost BAT je dána tím, že UCP1 umožňuje vstup protonů do matrix, čímž odpřáhne dýchání od syntézy ATP. Odpřahovací protein UCP1 je důležitý pro udržování tělesné teploty a rovněž pro řízení rovnováhy mezi příjmem a výdejem energie.

UCP2 je homolog velmi dobře známého UCP1. Po objevení UCP2 se předpokládalo, že jeho funkce bude velmi podobná UCP1, tj. tvorba a regulace tepla. Tkáňová exprese UCP2 je ale mnohem širší. Zahrnuje pankreatické β-buňky, bílý tuk, srdce, mozek a makrofágy. Z hlediska patofyziologie a léčby metabolického syndromu jsou zajímavé nové poznatky o funkci UCP2 v β-buňkách pankreatu, které naznačují, že UCP2 je negativním regulátorem inzulínové sekrece. Dlouhodobý nadbytek mastných kyselin v krvi obézních jedinců může stimulovat expresi UCP2 v β-buňkách, tak snižovat produkci ATP a inhibovat sekreci inzulínu. Zvýšená exprese UCP2 v β-buňkách by proto mohla být klíčovým faktorem spojujícím obezitu s diabetem.