

Hem

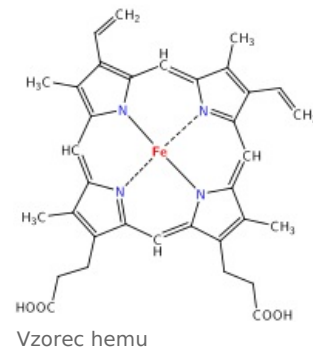
Hem je prostetická skupina hemoproteinů, která je tvořena **tetrapyrrolovým jádrem**, v jehož středu je navázán centrální ion Fe^{2+} .

Hemoproteiny

Hemoproteiny jsou chemické struktury zajišťující v organismu mnoho aerobních funkcí. Jejich prostřednictvím se kyslík nejen přenáší, ale i skladuje (hemoglobin, myoglobin). Dále se hemoproteiny podílejí na transportu elektronů pro tvorbu energie v dýchacím řetězci, využívají se pro syntézu a degradaci stavebních nebo zásobních prvků (steroidy, lipidy) a k detoxikaci xenobiotik. Významná je také jejich úloha při kontrole oxidačního poškození.

Biosyntéza hemu

Biosyntéza hemu probíhá ve všech buňkách lidského těla. Nejvýrazněji se projevuje v erytroidních buňkách kostní dřeně (70–80%)^[1] a buňkách jater (15%)^[1]. Hem v prekurzorech erytrocytů se stává součástí transportního proteinu – hemoglobinu. V játrech je vestavován do enzymů z rodiny cytochromů P450 a v buňkách ostatních tkání je součástí pracovních enzymů (katalázy, peroxidasy, aj.). Vlastní biosyntetická dráha je katalyzována osmi enzymy, lokalizovanými v mitochondriích a cytosolu. Enzymy jsou vytvářeny za prvé jako \gg housekeeping \ll (provozní) varianty, přítomné v buňkách všech tkání, za druhé jako specifické varianty v rámci erytroidních buněk. Vznik jednotlivých izoform enzymů je dán rozdílnou lokalizací genů na chromosomech v lidském genomu, nebo odlišnou expresí téhož genu.



1. Syntéza kyseliny 5-aminolevulové (5-ALA)

Kyselina 5-aminolevulová vzniká kondenzací glycinu se sukcylnyl-CoA a následnou dekarboxylací intermediátu této reakce. Průběh je katalyzován **5-ALA synthasou** (ALAS) - enzymem lokalizovaným v matrix mitochondrií. Reakce se jako kofaktor účastní pyridoxal-5-fosfát, který na počátku tvoří s glycinem Schiffovu bázi. ALAS se vyskytuje ve dvou izoformách. ALAS-1 je přítomna ve všech buňkách, ALAS-2 je specifická pro erytroidní buňky. Aktivita ALAS je citlivá na přítomnost vitamínu B₆. Tento krok je nejvýraznějším regulačním bodem celé syntézy.

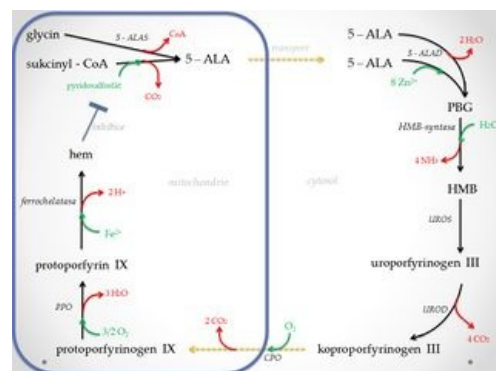


Schéma biosyntézy hemu

2. Vznik porfobilinogenu (PBG)

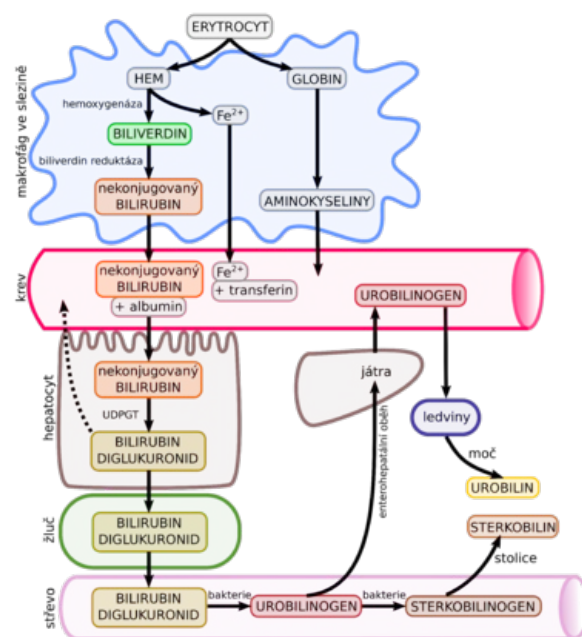
5-ALA přechází po ukončení své syntézy do cytosolu. Zde probíhá kondenzace a současná dehydratace 2 molekul 5-ALA za vzniku porfobilinogenu, což je monopyrrol biosyntetické dráhy hemu. Reakce je katalyzována **5-aminolevulát-dehydratasou** (ALAD) (porfobilinogensynthasa). ALAD je oktamerní -SH metaloenzym obsahující osm molekul Zn^{2+} . Vazebná místa pro Zn^{2+} jsou tvořena -S- cysteinovými ligandy a mohou být obsazena kationty těžkých kovů např. Pb^{2+} , což vede k inhibici celé reakce.

3. Vznik hydroxymetylbilanu (HMB)

Hydroxymetylbilan je lineární tetrapyrrol jehož syntéza je katalyzována **HMB-synthasou**. Podstatou reakce je postupná kondenzace čtyř porfobilinogenů (PBG) na dipyrromethanové skupině enzymu. Během procesu se uvolňují celkem čtyři molekuly amoniaku.

4. Vznik uroporphyrinogenu III

Uroporphyrinogen-III-synthasa (UROS) katalyzuje cyklizaci HMB na uroporphyrinogen III. Jedná se o oktakarboxylát obsahující čtyři acetátové a čtyři propionové skupiny. Je prekurzorem pro vznik korinů (kobalamin) a chlorinů (chlorofyl).



Metabolismus hemu.

5. Vznik koproporphyrinogenu III

Koproporfyryinogen III vzniká postupnou dekarboxylací oktakarboxylátu (uroporfyryinogen III) na tetrakarboxylát. Reakce je realizována **uroporfyryinogendekarboxylasou** (UROD). Podstatou je přeměna čtyř acetátových zbytků postranních řetězců na methylové zbytky.

6. Vznik protoporfyryinogenu IX

Koproporfyryinogen přechází zpět do mitochondrie. Zde je pomocí **koproporfyryinogenoxidasy** (CPO), lokalizované v mezimembránovém prostoru, oxidativně dekarboxylován na protoporfyryinogen IX. Během reakce se přeměňují dva propionáty (v pozici 2 a 4) na vinylové skupiny.

7. Vznik protoporfyryinu IX

Protoporfyryin IX vzniká odštěpením šest H^+ a šest elektronů pomocí **protoporfyryinogenoxidasy** (PPO) – integrálního proteinu vnitřní mitochondriální membrány. Její aktivní místo je orientováno do mezimembránového prostoru. Reakce se účastní molekuly kyslíku, na něž jsou předány vodíkové ionty za vzniku vody. Methylenové můstky protoporfyryinogenu IX se touto reakcí přeměňují na methinové můstky protoporfyryinu IX. Vzniká **systém konjugovaných π -vazeb**, který je příčinou zabarvení porfyryinových systémů.

8. Vznik hemu

Závěrečnou reakcí biosyntézy je vestavba Fe^{2+} do struktury protoporfyryinu IX. Průběh je katalyzován **ferrochelatasou** (hemsynthasou), jejímž kofaktorem jsou proteinové molekuly s $[2Fe - 2S]$ klastrem. Reakce probíhá na vnitřní mitochondriální membráně, enzym je přivracen do matrix mitochondrie.

Odkazy

Související články

- Poruchy biosyntézy hemu

Použitá literatura

- MURRAY, Robert, Daryl GRANNER a Peter MAYES, et al. Harperova biochemie. 4. české vydání. Jinočany : Nakladatelství H+H, 2002. 872 s. s. 354-360. ISBN 80-7319-013-3.
- MATOUŠ, Bohuslav, et al. Základy lékařské chemie a biochemie. 1. vydání. Praha : Galén, 2010. 540 s. ISBN 978-80-7262-702-8.
- KOOLMAN, Jan a Klaus-Heinrich RÖHM. Barevný atlas biochemie. 1. vydání. Praha : Grada, 2012. ISBN 978-80-247-2977-0.

Reference

1. MATOUŠ, Bohuslav a ET AL.. *Základy lékařské chemie a biochemie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2010. 540 s. s. 225. ISBN 978-80-7262-702-8.