

# Z topiče manažerem

## PŘÍBĚH RESPIRAČNÍHO KOMPLEXU II

**Buněčné elektrárny – mitochondrie – jsou pro život buňky nepostradatelné. Pokud jsou nefunkční, získává důležitou signalizační roli vědci dosud spíš opomíjený mitochondriální komplex II. Co víc, dnes již víme, že právě on může významně ovlivnit růst nádorů.**

text **JAKUB ROHLENA A JIŘÍ NEUŽIL**

**MITOCHONDRIE** jsou orgány odpovědné za produkci buněčné energie, tj. jakési miniaturní buněčné elektrárny. Každá lidská buňka jich má desítky až stovky. To je mnohem víc, než kolik elektráren

vlastní průměrná energetická společnost, což činí z buňky energetického magnáta. Předchůdci eukaryotických buněk získaly mitochondrie před mnoha miliardami let tím, že pozřely primordiální bakterii v oboustranně výhodné evoluční transakci. Tak se ustavila současná symbióza: buňka mitochondrie zásobuje živinami a nabízí stabilní životní prostředí, zatímco mitochondrie buňku na oplátku zásobují energií. Díky symbiotickému původu má mitochondrie vlastní DNA a je ohraničena dvojitou membránou; vnější pochází z plazmatické membrány původní buňky, vnitřní je z původní bakterie.

Energie se v mitochondriích produkuje v procesu dýchání neboli respirace, který je ekvivalentní spalování uhlí nebo zemního plynu v elektrárně tepelné (**obr. 1**). Všechny důležité složky tepelné elektrárny jsou přítomny i v mitochondriích. Mitochondrie mají k dispozici dopravníky na „uhlí“ v podobě transportérů specifických metabolitů v mitochondriálních membránách, drcení „uhlí“ a jeho spalování probíhá v kaskádě enzymatických reakcí souborně zvaných Krebsův cyklus a samotnou produkci energie pomocí turbín zabezpečuje proces oxidativní fosforylace.

I když v principu jsou mitochondrie a tepelné elektrárny podobné, v detailech

se jejich procesy liší. Očividný je rozdíl ve velikosti. Rozměry mitochondrií jsou v řádu mikrometrů, zatímco velikost tepelné elektrárny je stamilionkrát větší. Tento rozdíl ale není nejpodstatnější. Mnohem důležitější je, že v elektrárně je proces spalování uhlí a produkce energie jednoduchý a přímočarý, zatímco v mitochondriích musí být rozdělen do složité kaskády enzymatických reakcí zajišťujících využitelnost vyprodukované energie.

### PRODUKCE ENERGIE V MITOCHONDRIÍCH

Kdyby se energie v mitochondrii uvolnila v rámci jediného chemického kroku jako ve spalovacím procesu v elektrárně, buňka by se zahřála a explodovala. Proces je proto rozdělen do dílčích reakčních kroků a konečným produktem není elektrická energie, ale sloučenina zvaná adenosintrifosfát (ATP), kde je energie uložena ve formě fosfátových vazeb a je dobře využitelná v následných buněčných procesech.

Centrem produkce ATP v mitochondrii nejsou zmíněné dopravníky uhlí (membránové transportéry) nebo drtičky uhlí či spalovací komora (Krebsův cyklus), nýbrž proces oxidativní fosforylace (**obr. 1**). Ten probíhá ve vnitřní mitochondriální membráně a zajišťuje jej pět velkých proteinových komplexů (komplexy I-V) rozdělených do dvou podsystémů: respiračního řetězce (komplexy I-IV) a ATP-syntázy (komplex V).

Respirační řetězec, který je možno přirovnat ke kotli zásobujícímu turbínu, odebírá na úrovni komplexu I a II elektrony z Krebsova cyklu a předává je na kyslík za současné produkce vody. S přenosem elektronů jednotlivé komplexy respiračního řetězce pumpují protony (kationty vodíku) přes vnitřní mitochondriální membránu z vnitřního prostoru mitochondrie (mitochondriálního matrixu) do mezimembránového prostoru. Nahromaděné protony jsou pak využity druhou částí oxidativní respirace, mitochondriální ATP-syntázou, k produkci ATP.

ATP-syntáza je miniaturní mitochondriální turbínou (doslova), kterou roztáčejí protony proudící zpět do matrixu přes vnitřní mitochondriální membránu ve směru protonového gradientu, podobně jako turbínu vyrábějící elektrickou energii roztáčí proud páry nebo vody (**obr. 1**).

**JAK FUNGUJE BUNĚČNÝ „ENERGETICKÝ DISPEČINK“?**  
Spotřeba ATP v buňce kolísá a produkce energie v mitochondriích se tomu musí neustále přizpůsobovat. Podobně jako v lidmi provozované energetické soustavě, kde aktuální poptávku po elektrické energii vyhodnocuje centrální energetický dispečink, který následně upraví

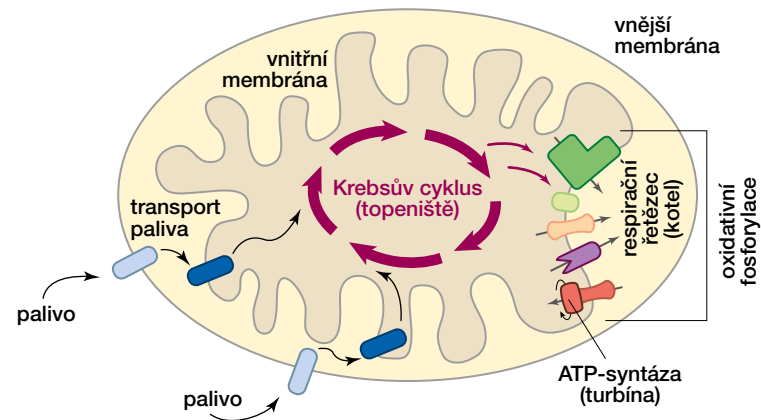
**Mgr. JAKUB ROHLENA, Ph.D.**, (\*1972) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK, doktorát získal na Univerzitě v Utrechtu. V Biotechnologickém ústavu AV ČR zkoumá mechanismy spojující mitochondriální respiraci a buněčnou smrt.



**Prof. Ing. Jiří Neužil, CSc.**, (\*1958) vystudoval VŠCHT v Praze. V Biotechnologickém ústavu AV ČR vede laboratoř molekulární terapie a zabývá se navrhováním a vývojem nových protirakovinných látek.



# 1. MITOCHONDIÁLNÍ ELEKTRÁRNA. Většina komponent elektrárny tepelné má svůj zřejmý mitochondriální protějšek.



výkon připojených elektrárén. V případě současného výpadku více elektrárén dispečink sníží spotřebu elektřiny regulací. I v buňce je nutné rovnováhu mezi produkcí a spotřebou ATP regulovat. Centrální buněčný energetický dispečink však dosud nebyl objeven.

Mechanismus detekce celkové hladiny ATP v buňce je znám (zajišťuje ho protein zvaný adenosinmonofosfát-aktivovaná proteinová kináza). Jakým způsobem ale mitochondrie hlásí poruchy v respiračním řetězci a v produkci ATP, není zcela jasné a je to jedna z důležitých biologických otázek současnosti.

## RESPIRAČNÍ KOMPLEX II – PŮVODNĚ MALÝ A NEZAJÍMAVÝ

Když jsme hledali odpověď na tuto otázku, došli jsme k velmi nečekanému zjištění: důležitou roli v procesu signalizace nefunkčnosti mitochondrií hraje respirační komplex II, který stál historicky relativně dlouho na okraji zájmu vědecké komunity. Byl považován za jednoduchý a možná i méně zajímavý, fungující obdobně za všech okolností. Proto se předpokládalo, že nemůže nabídnout žádná větší překvapení.

A opravdu, ve srovnání s kolegy z respiračního řetězce je komplex II malý, skládá

se jenom ze čtyř proteinových podjednotek (např. komplex I jich obsahuje 44) a na rozdíl od ostatních respiračních komplexů nepumpuje protony přes membránu. Navíc podjednotky komplexu II jsou kódovány pouze jadernou DNA, a nikoliv taktéž mitochondriální DNA, jak tomu je u ostatních respiračních komplexů. V očích mitochondriálních genetiků byl proto tak trochu komplexem „druhé kategorie“. To se však v posledních letech začíná rychle měnit – mimo jiné díky výsledkům z naší laboratoře. Komplex II má totiž hned několik zajímavých vlastností.

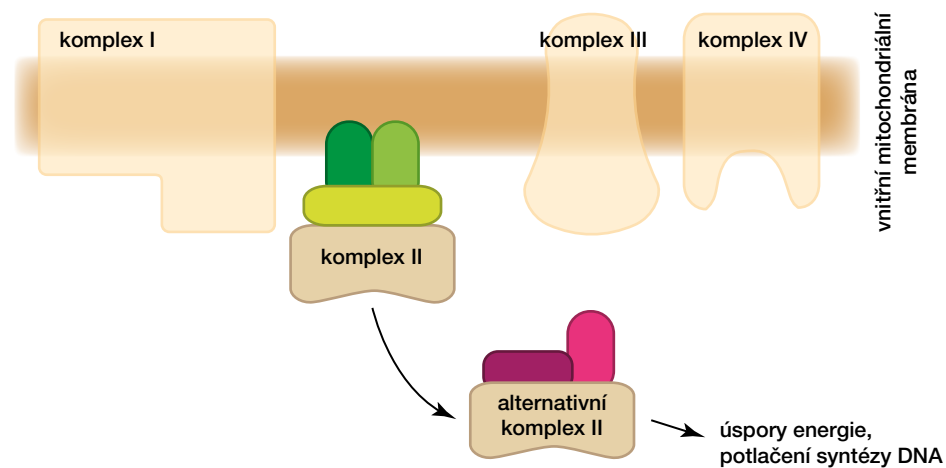
## VÝZNAM KOMPLEXU II PŘI VZNIKU A LÉČBĚ NÁDORŮ

Poškození komplexu II (jako jediného komplexu respiračního řetězce) vede ke vzniku některých nádorových onemocnění.<sup>1</sup> Komplex II tedy za normální situace tvorbu nádorů potlačuje. Na rozdíl od dřívějších předpokladů se též ukazuje, že komplex II je významným zdrojem reaktivních forem kyslíku.<sup>2</sup> Ty produkuje buď přímo, nebo nepřímo ve spolupráci s komplexem I. Reaktivní formy kyslíku mají důležitou funkci v buněčné signalizaci, ale v nadměrném množství mohou způsobit buněčnou smrt. Zajímavé je, že biologicky

aktivní látky, které komplex II inhibují, mohou tvorbu reaktivních forem kyslíku (a potažmo buněčnou smrt) buď stimulovat, nebo potlačit. Záleží na tom, zda komplex II v dané situaci produkuje reaktivní formy kyslíku nepřímo, nebo přímo a na jakou konkrétní část komplexu II se daná látka váže. Potlačení buněčné smrti díky inhibici komplexu II může pozitivně ovlivnit například léčbu infarktu myokardu, kdy při obnovení průtoku krve po odstranění blokace cévy dochází k masivní tvorbě reaktivních forem kyslíku způsobujících odumření srdeční tkáně. Vyvolat buněčnou smrt inhibicí komplexu II (za jiných okolností) je naopak žádoucí při léčbě rakoviny, kdy reaktivní formy kyslíku produkované přímo z komplexu II jsou schopny rakovinné buňky zabít.

## SIGNALIZACE NEFUNKČNÍCH MITOCHONDRÍÍ

Ačkoli komplex II není geneticky závislý na mitochondriální DNA, je schopen rozpoznat absenci svých kolegů v respiračním řetězci nebo své vlastní poškození, což je relevantní pro rakoviny spojené s poruchami komplexu II.<sup>1</sup> V těchto případech komplex II mění své složení a nově vzniklý alternativní komplex II



## 2. PORUCHY V OXIDATIVNÍ RESPIRACI nebo přímo v komplexu II vedou k jeho přepnutí do alternativní formy. Alternativní forma se od normálního komplexu II liší složením podjednotek s výjimkou jedné. Přítomnost alternativní formy způsobí přepnutí buňky do úsporného režimu.

má schopnost podstatným způsobem ovlivnit buněčný metabolismus (obr. 2). V jeho přítomnosti buňka přepíná do energeticky úsporného modu. Důvod je zřejmý. Je-li respirační řetězec poškozen, je snížena anebo zastavena tvorba ATP v mitochondriích, a je proto nutné omezit výdej energie. Jak jsme zjistili, při absenci funkční respirace alternativní komplex II snižuje rychlost syntézy nukleových kyselin a replikace DNA, což jsou energeticky náročné procesy nezbytné pro růst a dělení buňky, nikoliv ale pro její prosté přežití. Buňkám s nefunkční respirací se tedy rozhodně vyplatí omezit syntézu DNA a dělit se či růst pomaleji. Mechanismus, kterým je toho alternativní komplex II schopen dosáhnout, není ještě zcela prozkoumán, děje se tak ale pravděpodobně přímým ovlivněním reakcí Krebsova cyklu. Důležitou roli má sloučenina sukcinát, která je substrátem komplexu II a zároveň součástí Krebsova cyklu.

Že nejde pouze o teoretické úvahy, je zřejmé z výsledků výzkumu modelů rakoviny s nefunkčním komplexem II. Zatímco po implantaci do experimentálních myší rakovinné buňky postrádající normální komplex II spolehlivě tvoří nádory, po odstranění alternativního komplexu II již nádory tvořit schopné nejsou. To naznačuje, že úspora energie zprostředkovaná alternativním komplexem II umožňuje růst nádorů s poškozeným respiračním řetězcem. Farmakologické cílení alternativní formy komplexu II by tedy mohlo mít terapeutický potenciál u výše zmíněných typů rakoviny, kde je normální komplex II nefunkční a pro které v současné době neexistuje účinná léčba.

V mitochondriální elektrárně tedy komplex II nehází pouze „uhlí pod kotel“. Naopak bedlivě monitoruje stav mitochondriálního bioenergetického aparátu a v případě problémů spustí program energetických úspor, čímž zajistí stabilizaci systému a přežití postižené buňky. Pro malý a relativně nevýznamný komplex, který ve vědecké literatuře začínal jako nezáživný mitochondriální topič, je to vskutku strmý kariérní růst. ●

## K dalšímu čtení...

Bezawork-Geleta A., Rohlena J., Dong L., Pacak K., Neuzil J.: Mitochondrial complex II: At the crossroads. Trends Biochem. Sci. 42, 312–325, 2017.  
 Bezawork-Geleta A., Sobol M. et al.: Alternative assembly of respiratory complex II connects energy stress to metabolic checkpoints. Nat. Commun. 9, 2221, 2018.

1) Rakoviny spojené s poruchami komplexu I jsou především paragangliom, feochromocytom, GIST a rakovina ledvin. Paragangliom a feochromocytom jsou nádory neuroendokrinní tkáně (paraganglií nebo nadledvinek), GIST (gastrointestinální stromální tumor) je nádor zažívacího traktu. Proč jsou zrovna tyto specifické druhy nádorů spojené s nefunkčním komplexem II, není známo.  
 2) Reaktivní formy kyslíku (ROS) jsou buď tzv. radikály, tj. molekuly kyslíku s nepárovým elektronem jako například superoxid ( $O_2^{\cdot-}$ ), nebo reaktivní sloučeniny kyslíku, které ale nejsou radikály, např. peroxid vodíku ( $H_2O_2$ ). Pakliže jsou v buňce reaktivní formy kyslíku přítomny ve zvýšené koncentraci, mohou kvůli své vysoce reaktivní povaze poškodit buněčné komponenty – proteiny, lipidy a DNA. Reaktivní formy kyslíku vznikají během normální funkce respiračního řetězce, ale jejich produkce může být výrazně zvýšena, je-li řetězec z jakéhokoliv důvodu zablokovan. Buňka disponuje několika výkonnými antioxidantními systémy, které jsou za normálních okolností schopny reaktivní formy kyslíku detoxikovat.