

Katabolismus hemu jako zdroj bioaktivních molekul: fyziologická regulace a biologické paradoxy oxidu uhelnatého a bilirubinu

Katabolismus hemu představuje pozoruhodný příklad toho, jak může organismus proměnit potenciálně toxické látky v klíčové regulátory buněčné homeostázy. Během této dráhy vznikají bilirubin, oxid uhelnatý (CO) a železo – molekuly, které jsou v nadbytku škodlivé, avšak v přesně regulovaných koncentracích zajišťují řadu nezbytných fyziologických funkcí. Bilirubin působí jako vysoce účinný antioxidant a modulátor buněčné signalizace, zároveň se při jeho fotochemických přeměnách, využívaných například při fototerapii novorozenecké žloutenky, tvoří spektrum biologicky aktivních fotoproduktů, jejichž význam detailně zkoumáme. CO funguje jako endogenní plyný mediátor s protizánětlivými, antiapoptotickými a cytoprotektivními účinky, zatímco železo je nezbytné pro obnovu hemoproteinů a udržení redoxní rovnováhy. Současně se zaměřujeme na regulaci této dráhy prostřednictvím vývoje selektivních inhibitorů hemoxygenasy-1, rychlost limitujícího enzymu katabolismu hemu, s perspektivou jejich využití v alternativním přístupu k terapii novorozenecké žloutenky.

Na tento koncept navazuje náš dlouhodobý výzkum zaměřený na fotochemické uvolňování CO z různých typů organických látek. V našich studiích jsme prokázali, že schopnost generovat CO můžeme dosáhnout nejen u syntetických molekul, ale je překvapivě běžná i u řady terapeuticky využívaných či přírodních sloučenin. V práci věnované fluoresceinu, diagnostickému angiografickému barvivu, jsme ukázali, že jeho fotoaktivace vede k tvorbě singletového kyslíku a CO, což způsobuje zvýšenou cytotoxicitu a snížený metabolismus buněk HepG2 v závislosti na přítomnosti kyslíku. Naše výsledky odhalily dosud neznámé fotochemické vlastnosti této klinicky využívané látky (1). V publikaci, která vznikla díky multioborové spolupráci, jsme ukázali novou hybridní molekulu skládající se z porfyrinového kruhu, na který jsou kovalentně navázány čtyři flavonolové skupiny. Tento systém umožňuje aktivaci flavonolových skupin absorbujících v UV oblasti pomocí viditelného světla a následně účinné a kontrolovatelné uvolňování CO. Díky nízké toxicitě této molekuly a fotoaktivaci v oblasti "terapeutického okna" je možné její použití pro biologické a terapeutické účely (2). V další studii jsme ukázali, že i přírodní flavonoly (např. quercetin, 2,3-dehydrosilybin) běžně přítomné v rostlinné stravě mohou po fotoexcitaci UV či modrým světlem uvolňovat CO. Popsali jsme mechanismus tohoto procesu a prokázali, že uvolněný CO ovlivňuje buněčnou respiraci, tvorbu reaktivních forem kyslíku, cytotoxicitu i buněčný cyklus. Tato zjištění přinášejí nová vysvětlení chemopreventivních účinků flavonoidů a jejich role jako přirozených, světlem řízených donorů CO (3).

Naše výsledky propojují biochemii katabolismu hemu s fotochemií a ukazují, že biologická role bilirubinu i CO je širší, než se dosud předpokládalo. Fotochemické uvolňování CO z organických chromoforů – od klinicky používaných barviv až po přírodní flavonoly – rozšiřuje spektrum jeho potenciálních zdrojů, zatímco naše práce na metabolismu bilirubinu odhaluje specifické účinky jeho fotoproduktů. Tyto poznatky ukazují, že katabolismus hemu nepředstavuje jen detoxikační dráhu, ale dynamickou síť procesů, které významně ovlivňují buněčnou signalizaci a odpověď na stres.

1. Šranková M, Dvořák A, Martínek M, Šebej P, Klán P, Vítek L, **Muchová L***. Antiproliferative and Cytotoxic Activities of Fluorescein – A Diagnostic Angiography Dye. *Int.J.Mol.Sci* 23:1504 (2022). **IF= 6,2; Q1**
2. Ramundo A, Janoš J, **Muchová L**, Šranková M, Dostál J, Klož M, Vítek L, Slaviček P, Klán P. Visible-Light-Activated Carbon Monoxide Release from Porphyrin-Flavonol Hybrids. *J Am Chem Soc.* 146(1):920-26 (2024). **IF = 15,7; D1**
3. **Muchová L***, Šranková M., Balasubramani, S., Mehta P., Vlachopoulou D., Kapoor A., Ramundo A., Jézéquel Y.A., Bozek I., Hurtová M., Klán P., Křen V., Vítek L. Carbon Monoxide-Releasing Activity of Plant Flavonoids. *J. Agric. Food Chem.* 73, 1308–1318 (2025). **IF (2024) = 6,2; D1**