

HEMOGLOBIN A JEHO FUNKCE TROJROZMĚRNĚ

OPEN ACCESS



Hemoglobin and its Function in 3D

VANDA JANŠTOVÁ, PETR NOVOTNÝ, Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Katedra učitelství a didaktiky biologie, Praha, vanda.janstova@natur.cuni.cz
petr.novotny@natur.cuni.cz

Abstract

Proteins are one of the basic groups of macromolecules which are part of all cells (and viruses) and play crucial roles in them. Visualization of protein structure and its changes in 2D can be a challenge. Another challenge for students is in connecting knowledge about different levels such as DNA—protein structure—phenotype. Therefore, it is advisable to seek out options on how to visualize structures and actions which are too small to be observed directly. In this paper, we present an interactive three-dimensional online encyclopedia of (mainly) protein, nucleic acid and other macromolecular structures, Proteopedia (<http://www.proteopedia.org>). Proteopedia contains a great deal of information, e.g., visualization of protein structures which can be used while teaching biology or science. As with Wikipedia, registered users can create content. A description of creating mutations from existing Proteopedia sites in other languages is a part of the presented paper. A tutorial “How do we get the oxygen we breathe” was translated as a first example from the Czech version of the Proteopedia site. This tutorial shows the relationship between protein structure and its function, as well as the influence of a single nucleotide DNA mutation on both protein structure and function causing sickle cell anemia.

Klíčová slova

struktura, bílkoviny, modely, názornost, hemoglobin, Proteopedia

Keywords

structure, protein, model, plasticity, sickle cell anemia, hemoglobin, Proteopedia

VÝUKA MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE A BIOCHEMIE

Modely jsou nedílnou součástí výuky přírodovědných předmětů, praktickou zkušenost, tedy že ve výuce je vhodné používat modely, které mohou

žákům přiblížit objekty a jevy, které nelze (nebo lze pouze obtížně) demonstrovat přímo, potvrzuje i řada českých i zahraničních autorů (Jančaříková, 2017; Janštová & Jác, 2014; Malacinski & Zell, 1996). Když není možné použít vhodné fyzické modely, lze s výhodou využít počítačových, které se ukázaly

být dobrým pomocníkem při tvorbě chemických konceptů žáků (Wu, Krajcik, & Soloway, 2001), porozumění genetickým tématům a vědeckého myšlení (Gelbart & Yarden, 2006). Struktura a funkce makromolekul jsou jedním z obtížných témat právě z důvodu příliš abstraktních procesů probíhajících v malém měřítku (Lewis & Kattmann, 2004; Marbach-Ad & Stavy, 2000). V případě bílkovin navíc molekula často může měnit tvar v závislosti na vazebných partnerech. Bílkoviny hrají kromě strukturní role v buňkách celou řadu dalších, ať už jako enzymy, či se účastní přenosu látek, obranyschopnosti nebo pohybu buněk. Jsou důležité například i pro vývoj, přesto je jejich role zmíněna často pouze povrchně (Kurth & Roseman, 2001). Duncan & Reiser (2007) upozorňují, že i další role bílkovin, nejen enzymů a svalů či strukturních bílkovin jako je keratin, a jejich vliv na fenotyp by měla být explicitně zdůrazněna a demonstrována ve školní výuce. Žáci si pak snáze osvojí i centrální dogma molekulární biologie a význam zúčastněných makromolekul. Zejména vztahy mezi geny a vlastnostmi organismu jsou pro žáky často „černou skříňkou“ (Duncan, 2007; Lewis & Kattmann, 2004), a je tedy vhodné specificky cílit výuku na jejich objasnění. Lewis & Kattmann (2004) poukázali na malé pochopení rozdílů mezi genem jako chemickou strukturou a projevem genu, přitom vztah gen – protein byl vybranými experty označen jako jeden z klíčových pro pochopení konceptu genu, jak mu rozumí dnešní biologie (Venville & Donovan, 2005).

Při uvažování o schopnosti žáků porozumět tématu genetiky a jejich dovednosti s ním mentálně pracovat můžeme rozlišit několik úrovní podle míry, v jaké žáci vnímají molekulární mechanismy na pozadí „makroskopických“ jevů. Na základní úrovni porozumění nezahrnují žáci do zdůvodnění (např. jak může mutace genu způsobit onemocnění) bílkoviny vůbec. U vyšších úrovní porozumění a vzhledu zahrnou chybějící nebo nefunkční bílkovi-

nu, popř. zahrnou i otázku trojrozměrné struktury bílkoviny do zdůvodnění (Duncan, Rogat, & Yarden, 2009). Jak poukazují různí autoři, je vhodné se ke klíčovým myšlenkám opakovaně vracet na různých stupních vzdělávání a postupně je tak rozvíjet (Duschl, Schweingruber, & Shouse, 2007; Harlen et al., 2015; Venville, 2004; Venville & Donovan, 2005; Venville, Gribble, & Donovan, 2005). Jako výsledek hledání modelu vhodného pro demonstraci vztahu DNA – bílkovina – fenotyp, společně s možností demonstrace možného dalekosáhlého dopadu bodové mutace, byl pro výuku na základních i středních školách navržen modelový případ hemoglobinu a srpkovitá anémie (Duncan, Freidenreich, Chinn, & Bausch, 2011; Lewis & Kattmann, 2004). Lewis & Kattmann (2004) navrhuje i konkrétní hlavní body, které by mohly sloužit jako kostra přípravy výuky. Jedná se o následující: malá změna ve struktuře jednoho genu – produkce hemoglobinu, který má jiné vlastnosti na konkrétním místě struktury, a proto i tvar – změna tvaru červených krvinek – snížení efektivity přenosu kyslíku po těle. Takto strukturovaná výuka, která obsahuje změny na všech úrovních, napomáhá lepšímu pochopení ze strany žáků. Dále se budeme věnovat tomuto modelovému příkladu a použití on-line encyklopedie Proteopedia k jeho ztvárnění.

PROTEOPEDIA

Jedním z nástrojů, který můžeme využít při překlenování výše zmíněných problémů ve výuce o bílkovinách a nukleových kyselinách, je Proteopedia (<http://proteopedia.org>). Tato interaktivní on-line encyklopedie struktur založená profesory Joelem L. Sussmanem a Jaimem Priluskyem z Weizmannova institutu v Izraeli (Weizmann Institute of Science) obsahuje zejména bílkoviny a její obsah každým dnem narůstá. Propojuje text a trojrozměrné struktury, které je možné rotovat, přibližovat či

Obř. 1 Screenshot editačního režimu stránky na Proteopedii se zdůrazněným fragmentem wiki kódu, který zajiřtuje vložení vizualizace. Zdroj: autoři v souladu s podmínkami užití.

si vybírat mezi různými zobrazeními (Hodis et al., 2008). Datová základna obsahu Proteopedia je založena na databázi bílkovin Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>), odkud jsou přebírány informace o sekvenci aminokyselin i trojrozměrné struktuře bílkovin, které jsou následně vizualizovány. Pro svoji názornost je vhodná nejen pro použití ve výuce (Hodis, Prilusky, & Sussman, 2010), ale i při publikování odborných statí – umožňuje totiž struktury organicky včleňovat do tištěných, ale zejména online verzí odborných článků, čímž zásadně přispívá k jejich názornosti. Technicky je založena na dvou nosných komponentách – MediaWiki a JSmol. MediaWiki je jeden z neúspěšnějších wiki softwarů (pohání například známou Wikipedií) – z toho také vyplývá, že povaha práce v obou

encyklopediích je v principu shodná. Proteopedia rovněž zveřejňuje příspěvky pod licencemi Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 a GNU Free Documentation License 1.2 (či pozdější verze), a tak je možné jejich snadné užití. Proteopedia má ale určité odlišnosti, které vyplývají z její specializované povahy – editace textů se provádí přímou editací wiki kódu (který byl na Wikipedii v podstatě nahrazen pokročilým WYSIWYG¹ editorem) a dodržuje rovněž mírně odlišné jmenné konvence pro pojmenovávání stránek či provazování jejich jazykových mutací, pro editaci stránek je také nutná předchozí registrace. V zásadě lze ale říci, že každý s alespoň elementární zkušeností s úpravami Wikipedie bude schopen v encyklopedii Proteopedia

1 „What you see is what you get“

okamžitě tvořit taktéž. Zásadním rozšířením encyklopedie Proteopedia, které přidává k MediaWiki softwaru, je zakomponování nástroje pro vizualizaci molekul JSmol².

JSmol je nástroj zodpovědný za vykreslování struktury molekul, nabízí nepřeborné množství konfiguračních direktiv – je tedy možné molekulu orientovat do konkrétní pozice a vizuálně odlišit její jednotlivé části a tento konkrétní „stav molekuly (scénu)“ vložit do stránky, přitom ale zůstává čtenářům zachována možnost její rotace nebo přiblížení. V editaci stránky (viz obrázek 1) prostřednictvím SAT (Scene Authoring Tools) tyto scény vytváříme a modifikujeme. Jedná se o velmi komplexní nástroj, ale podle našich znalostí je to zároveň nejpřívětivější cesta, jak JSmol konfigurovat (ve srovnání s alternativními UI³, která se k JSmol používají) – komplexita vyplývá z množství akcí, které je s molekulou možné konat.

Naznačme hrubou kostru práce se SAT (předpokládá, že jsme si s předstihem zařídili registraci, protože ta je schvalována ručně):

1. Nejprve si vytvoříme prostor pro naše testování – otevřeme stránku s naším profilem (kliknutí na uživatelské jméno vpravo nahoře). Tato stránka slouží k představení sebe sama komunitě Proteopedia a nyní ji ponechme nezměněnou, pro účely zkoušení práce se SAT si vytvoříme samostatnou stránku. To lze provést několika způsoby, my považujeme za nejsnadnější připsat v adresovém řádku prohlížeče za své jméno text „/sandbox1“⁴ a potvrdit Enter, dostaneme se takto na novou stránku

2 Pro technicky zbláhle čtenáře upřesňujeme, že se jedná o JavaScriptovou knihovnu, která je v Proteopedia použita jako výchozí renderovací nástroj. Protože však u opravdu velkých modelů (náповěda uvádí 30 tis. atomů) dochází k výraznému zpomalení, je možné uživatelským nastavením či modifikací URL vynutit nahrazení této knihovny jejím klonem v podobě Java apletu – více viz <https://proteopedia.org/wiki/index.php/Jmol>

3 „user interface“

4 tedy lomítko + libovolný text

v rámci své uživatelské domény, kde už si můžeme libovolně hrát.

2. Zvolíme „*Edit this page*“ a stránku (obsahující šablonu) uložíme. Pokud nemáte s wiki kódem zkušenosti, je dobré si několikrát prohlédnout wiki kód (tlačítkem „Edit this page“) a v druhém okně výslednou stránku, syntaxe je velmi názorná.
3. Nyní se pusťme do testování. Nejprve smažeme veškerý wiki kód a poté tlačítkem „3D“ vložíme rámec, ve kterém se budou zobrazovat modely;
4. na místo zvýrazněného textu „*Insert PDB code or filename here*“ vložíme kód z PDB – například „*1A3N*“ – tedy deoxy formu lidského hemoglobinu. Tímto jsme určili, který model se objeví ihned po načtení stránky – můžeme stránku uložit a zkontrolovat výsledek.
5. Nyní v editačním modu přistoupíme k SAT volbou „*show*“ – otevře se konfigurátor scén – předpřipravených vizualizací molekuly. Protože ještě ve stránce žádnou scénu, na niž bychom mohli navazovat, nemáme, zvolíme záložku „*load molecule*“ a zadáme shodný kód pro hemoglobin – v našem příkladu „*1A3N*“;
6. provedeme nejjednodušší možnou změnu – v záložce „*representations*“ zaškrtneme některou z voleb (např. „*spacefill*“ – kalotový model) a potvrdíme tlačítkem „*set representation*“. Můžeme také přímo v modelu molekuly provést myší rotaci či přiblížení;
7. v záložce „*save scene*“ pojmenujeme jako „*test*“ a uložíme – tím se nám zobrazí zelený panel s možností vložit „odkaz na scénu“. Umístíme kurzor ve wiki kódu do volného místa a kliknutím na tlačítko „*Insert scene link*“ vložíme tag. Celou stránku uložíme a nyní se podíváme na výsledek: stránka po načtení zobrazí molekulu hemoglobinu ve výchozím nastavení. Po kliknutí na zelený odkaz („odkaz na scénu“) se vizualizace promění na námi předpřipravený výřez molekuly v upraveném zobrazení.

Pokud se nyní podíváte na námi přeložený tutoriál (viz dále v textu), je již jasnější, co obsahuje – každý zelený odkaz je jedna uložená scéna. Všimněte si neinvazivní metody organizace průchodu tutoriálem – čtenář není v zajetí pevného pořadí animací či časování videa – dle jeho potřeby a individuální rychlosti čtení a porozumění může pomocí zelených odkazů přepínat vizualizace struktur doprovázejících text, díky čemuž v našich očích Proteopedia vysoce vyniká i nad komerčními vzdělávacími nástroji.

Obsah encyklopedie Proteopedia je převážně v angličtině, existují ale i stránky v jiných jazycích a aktivní uživatelé jsou zváni k překladu či tvorbě jazykových mutací stránek. Zde se dostáváme k jednomu z hlavních poselství našeho příspěvku – domníváme se, že překlad stránek do češtiny je vhodnou seminární prací pro vybrané gymnaziální, popř. univerzitní kurzy; tak jako se příležitostně zadávají obdobné úkoly v prostředí Wikipedie (Wikipedie: Studenti píší Wikipedii). Možnost vytvářet didakticky orientované stránky (tutoriály) se specifickým obsahem přesahuje běžnou seminární práci, ale zároveň je atraktivní a dostupná pro talentované žáky či jejich nadšené učitele. Sami autoři Proteopedia cítí tento potenciál pro popularizační činnost a přišli s modelovým tutoriálem „How do we get the oxygen we breathe“⁵ (Prilusky & Hodis, 2012), který jsme přeložili do češtiny jako názornou ilustraci funkcí encyklopedie Proteopedia a je uveden jako příloha článku. Téma tutoriálu vhodně a názorně propojuje výše diskutované a z hlediska pochopení žáků problematické vztahy DNA – bílkovina – fenotyp (Duncan et al., 2011; Lewis & Kattmann, 2004).

Pracovali jsme asi obdobně jako většina překladatelů hesel ve wiki systémech – založili jsme prázdnou stránku

[http://proteopedia.org/w/Tutorial:How_do_we_get_the_oxygen_we_breathe_\(Czech\)](http://proteopedia.org/w/Tutorial:How_do_we_get_the_oxygen_we_breathe_(Czech))⁶,

vkopírovali do ní originální obsah anglické verze (rozuměj wiki kód anglické verze) a poté pracovali na překladu jednotlivých odstavců. Takováto práce je velmi rychlá a efektivní, protože vedle struktury tutoriálu využíváme již předpřipravených vizualizací (scén) JSmol, které zůstaly z originálního pojetí anglické verze.

ZÁVĚR

Víme, že učitel má nespočet činností, které činit musí, ačkoli v nich nenalézá smysl, natož potěšení; o to cennější je pak každá práce, která mu může poskytnout kotvu v podobě odborného rozvoje sebe a svých žáků. Snad ji pro některé z nás může představovat Proteopedia, nabízející pracovní prostor od vizualizace jednotlivých (makro)molekul po vytváření vysoce názorných učebních textů. Dovolujeme si vás poprosit o zpětnou vazbu v případě, že již máte s encyklopedií Proteopedia nějaké zkušenosti či se odhodláte s ní chvilku pracovat – ať dopisem na adresu hlavní autorky nebo třeba formou dopisu čtenářům – děkujeme.

⁵ „user interface“

⁶ Proteopedia rozlišuje jazykové mutace stránek pomocí anglického jména jazyka uvedeného v závorkách, nepoužívá jména stránek v národních jazycích.

Poděkování

Děkujeme Marianu Novotnému a Karolíně Kotvaltové Sezemské za laskavé provedení odborné korektury českého překladu tutoriálu. Velice děkujeme Joelovi L. Sussmanovi a Jaimemu Priluskému za encyklopedii Proteopedia a čas, který věnovali tomu, aby nás seznámili s jejími možnostmi, a pomoc při finalizaci rukopisu. Příspěvek byl podpořen projekty Univerzity Karlovy UNCE/HUM/024 „Centrum didaktického výzkumu v přírodních vědách, matematice a jejich mezioborových souvislostech“ a PROGRES Q17 Teacher preparation and teaching profession in the context of science and research.

Příloha 1

Tutoriál „Jak získáváme kyslík, který dýcháme“, dostupný na <https://doi.org/10.14712/25337556.2020.1.3>.

Tento tutoriál zobrazuje například následující body: i) hemoglobin jako tetramer složený ze dvou α a dvou β podjednotek, ii) strukturu hemu, iii) navázanou molekulu kyslíku, iv) různé konformace hemoglobinu s navázaným kyslíkem a bez něj, v) hydrofobní místo jako důsledek mutace vedoucí k srpkovitě anémii a jako příčina shlukování molekul hemoglobinu (Prilusky & Hodis, 2012).

Literatura

- DUNCAN, R. G. (2007). The Role of Domain-Specific Knowledge in Generative Reasoning About Complicated Multileveled Phenomena. *Cognition and Instruction*, 25(4), 271–336. <https://doi.org/10.1080/07370000701632355>
- DUNCAN, R. G., FREIDENREICH, H. B., CHINN, C. A., & BAUSCH, A. (2011). Promoting Middle School Students' Understandings of Molecular Genetics. *Research in Science Education*, 41(2), 147–167. <https://doi.org/10.1007/s11165-009-9150-0>
- DUNCAN, R. G., & REISER, B. J. (2007). Reasoning across ontologically distinct levels: Students' understandings of molecular genetics. *Journal of Research in Science Teaching*, 44(7), 938–959. <https://doi.org/10.1002/tea.20186>
- DUNCAN, R. G., ROGAT, A. D., & YARDEN, A. (2009). A learning progression for deepening students' understandings of modern genetics across the 5th–10th grades. *Journal of Research in Science Teaching*, 46(6), 655–674. <https://doi.org/10.1002/tea.20312>
- DUSCHL, R. A., SCHWEINGRUBER, H. A., & SHOUSE, A. W. (2007). Taking science to school: Learning and teaching science in grades K-8.
- GELBART, H., & YARDEN, A. (2006). Learning genetics through an authentic research simulation in bioinformatics. *Journal of Biological Education*, 40(3), 107–112. <https://doi.org/10.1080/00219266.2006.9656026>
- HARLEN, W., BELL, D., DEVÉS, R., DYASI, H., FERNÁNDEZ DE LA GARZA, G., LÉNA, P., ... YU, W. (2015). Working with Big Ideas of Science Education. Získáno z <https://www.ase.org.uk/bigideas>
- HODIS, E., PRILUSKY, J., MARTZ, E., SILMAN, I., MOULT, J., & SUSSMAN, J. L. (2008). Proteopedia- a scientific „wiki“ bridging the rift between three-dimensional structure and function of biomacromolecules. *Genome Biology*, 9(8), R121. <https://doi.org/10.1186/gb-2008-9-8-r121>
- HODIS, E., PRILUSKY, J., & SUSSMAN, J. L. (2010). Proteopedia: A collaborative, virtual 3D web-resource for protein and biomolecule structure and function. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 38(5), 341–342. <https://doi.org/10.1002/bmb.20431>
- JANČAŘÍKOVÁ, K. (2017). Modely v didaktice biologie. *Biologie-Chemie-Zeměpis*, 26(1). <https://doi.org/10.14712/25337556.2017.1.1>

- JANŠTOVÁ, V., & JÁČ, M. (2014). Modelování ve výuce biologie (1) aneb jak žákům přiblížit některé biologické jevy. *Biologie Chemie Zeměpis*, 23(2), 61–65.
- KURTH, L. A., & ROSEMAN, J. (2001). Findings from the high school biology curriculum study: Molecular basis of heredity. *Annual Meeting of the National Association for Research in Science Teaching*, St. Louis, MO.
- LEWIS, J., & KATTMANN, U. (2004). Traits, genes, particles and information: re-visiting students' understandings of genetics. *International Journal of Science Education*, 26(2), 195–206. <https://doi.org/10.1080/0950069032000072782>
- MALACINSKI, G. M., & ZELL, P. W. (1996). Manipulating the „Invisible“: Learning Molecular Biology Using Inexpensive Models. *American Biology Teacher*, 58(7), 428–432. <https://doi.org/10.2307/4450197>
- MARBACH-AD, G., & STAVY, R. (2000). Students' cellular and molecular explanations of genetic phenomena. *Journal of Biological Education*, 34(4), 200–205. <https://doi.org/10.1080/00219266.2000.9655718>
- PRILUSKY, J., & HODIS, E. (2012). Proteopedia entry: “Tutorial: How we get the oxygen we breathe”. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 40(5), 339–339. <https://doi.org/10.1002/bmb.20646>
- VENVILLE, G. (2004). Young children learning about living things: A case study of conceptual change from ontological and social perspectives. *Journal of Research in Science Teaching*, 41(5), 449–480. <https://doi.org/10.1002/tea.20011>
- VENVILLE, G., & DONOVAN, J. (2005). Searching for clarity to teach the complexity of the gene concept. *Teaching Science: The Journal of the Australian Science Teachers Association*, 51(3), 20–24.
- VENVILLE, G., GRIBBLE, S. J., & DONOVAN, J. (2005). An exploration of young children's understandings of genetics concepts from ontological and epistemological perspectives. *Science Education*, 89(4), 614–633. <https://doi.org/10.1002/sci.20061>
- WU, H.-K., KRAJCIK, J. S., & SOLOWAY, E. (2001). Promoting understanding of chemical representations: Students' use of a visualization tool in the classroom. *Journal of Research in Science Teaching*, 38(7), 821–842. <https://doi.org/10.1002/tea.1033>
- Wikipedie: Studenti píší Wikipedii, on-line [23. 4. 2019]. https://cs.wikipedia.org/wiki/Wikipedie:Studenti_p%C3%AD%C5%A1%C3%AD_Wikipedii