

Nejvýznamější práce – Jiří Míšek

- 1) Makukhin, N.; Tretyachenko, V.; Moskovitz, J.; **Míšek, J.** A Ratiometric Fluorescent Probe for Imaging of the Activity of Methionine Sulfoxide ReductaseA in Cells. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2016**, 55 (41), 12727–12730. (IF: 12.00)

V této práci je popsán vývoj nové fluorescenční sondy, první svého druhu, která umožňuje sledovat aktivitu methioninsulfoxidreduktáz v reálném čase. Tato skupina enzymů je důležitá pro regulaci redoxní rovnováhy v buňkách a změny v jejich aktivitě byly prokázány v příčinné souvislosti s různými onemocněními, např. s nádory prsu. Tato nová sonda prokázala možnost měření aktivity těchto enzymů neinvazivním způsobem přímo v živých buňkách a představuje tak nový nástroj pro studium těchto redoxních procesů v živých organizmech.

- 2) Nosek, V.; **Míšek, J.** Chemoenzymatic Deracemization of Chiral Sulfoxides. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2018**, 57 (31), 9849–9852. (IF: 12.26)

Tato práce popisuje první využití enzymu methioninsulfoxidreduktázy A (MsrA) pro efektivní kinetickou rezoluci chirálních sulfoxidů. Dále byla vypracována metodika *in situ* chemické oxidace redukováného produktu, což vede ke zvýšení výtěžku enzymatické reakce nad teoreticky možných 50 %. Jelikož MsrA vyniká vysokou enantioselektivitou a relativně nízkou substrátovou specifitou, byla touto metodou připravena široká škála chirálních sulfoxidů včetně těch farmaceuticky významných ve vysokých výtěžcích a enantiomerních čistotách.

- 3) Makukhin, N.; Havelka, V.; Poláchová, E.; Rampírová, P.; Tarallo, V.; Strisovsky, K.; **Míšek, J.** Resolving Oxidative Damage to Methionine by an Unexpected Membrane-Associated Stereoselective Reductase Discovered Using Chiral Fluorescent Probes. *FEBS J.* **2019**, 286 (20), 4024–4035. (IF: 4.74)

V této práci byly využity námi vyvinuté chirální fluorescenční sondy pro studium důležité redoxní rovnováhy methionin-methioninsulfoxid v bakteriích *E. coli*. Bylo známo, že oxidativně generovaný (*S*)-methioninsulfoxid v proteinech *E. coli* je redukován enzymem MsrA. Nicméně osud opačného stereoizomeru (*R*)-methioninsulfoxidu, který je též produkován, nebyl uspokojivě vysvětlen. Použitím enantiomerních fluorescenčních sond a dalších proteomických a reverzně genetických nástrojů bylo jednoznačně prokázáno, že (*R*)-methioninsulfoxid je též redukován, a to enzymem DMSO reduktázou (DmsABC). Tato zcela nová aktivita může mít vliv na některé antibakteriální strategie využívající zvýšení oxidativního stresu.