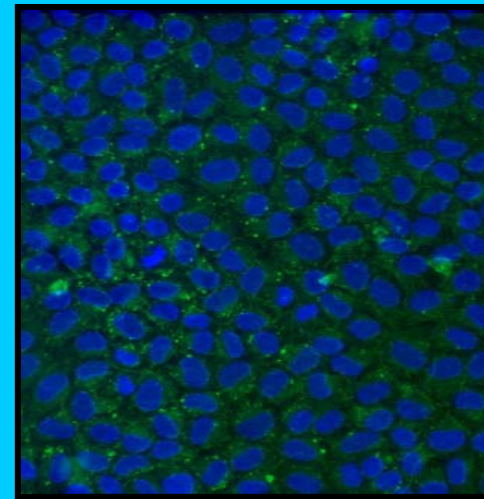


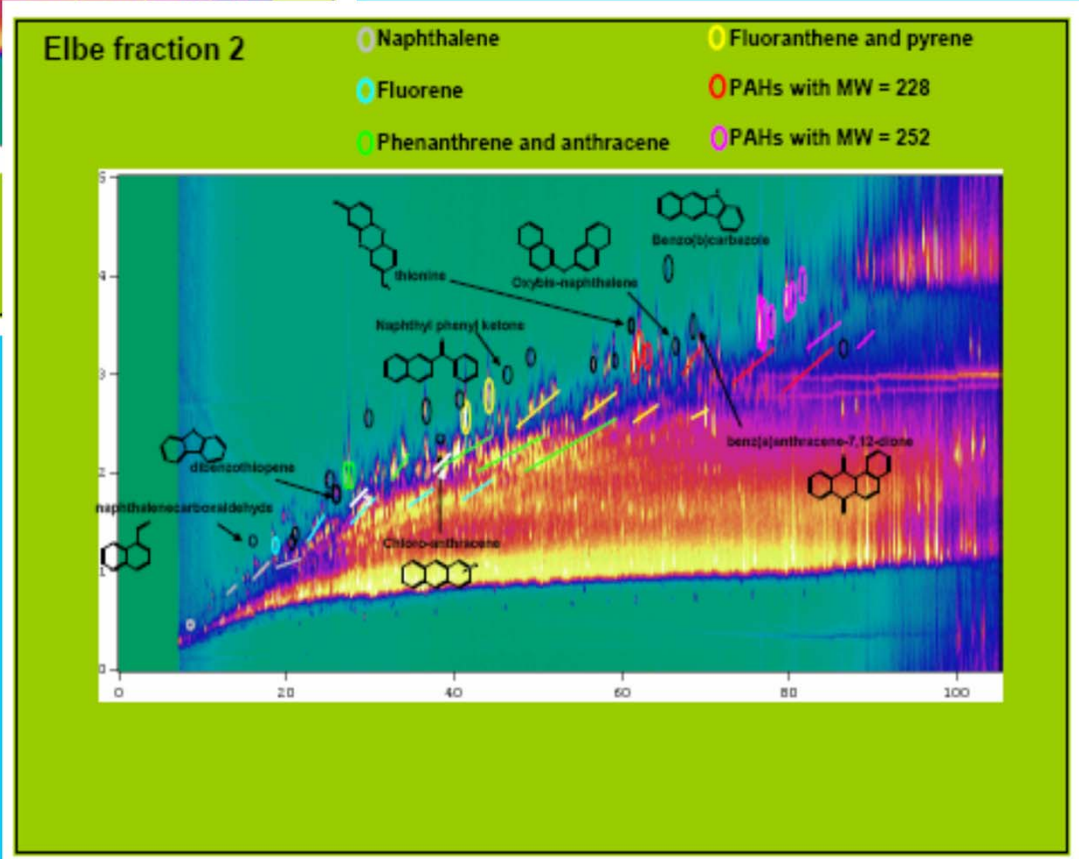
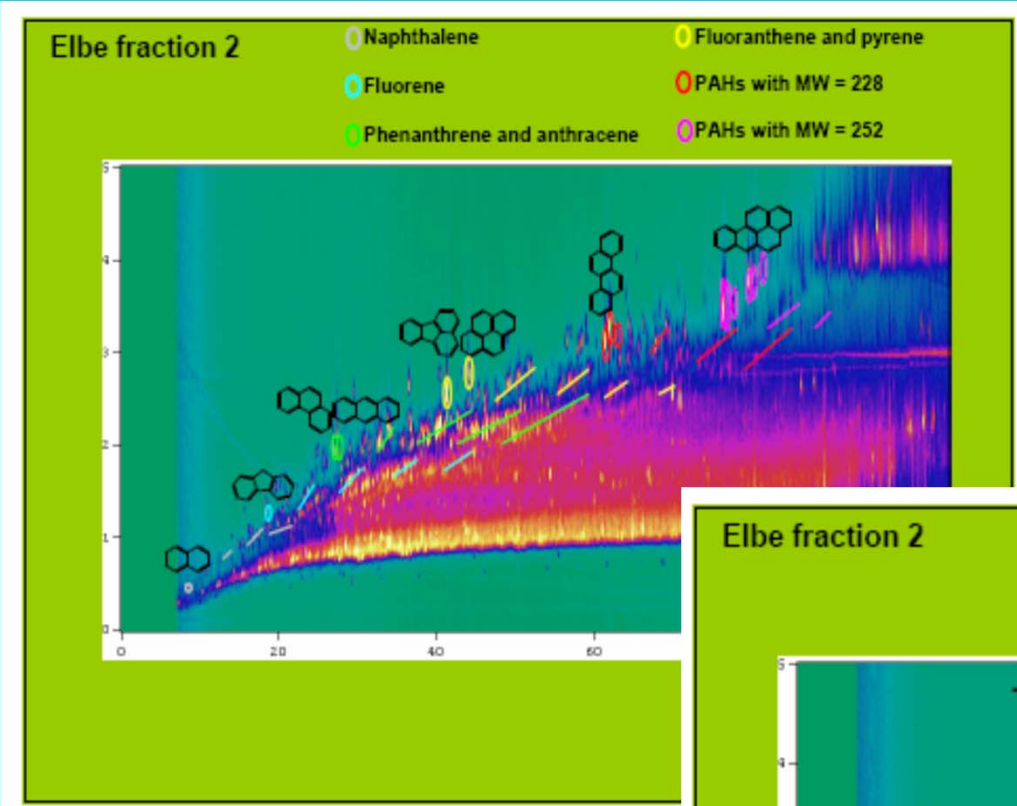
# Buněčné kultury jako nástroj pro studium toxických látek znečišťujících životní prostředí



***Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i., Brno***

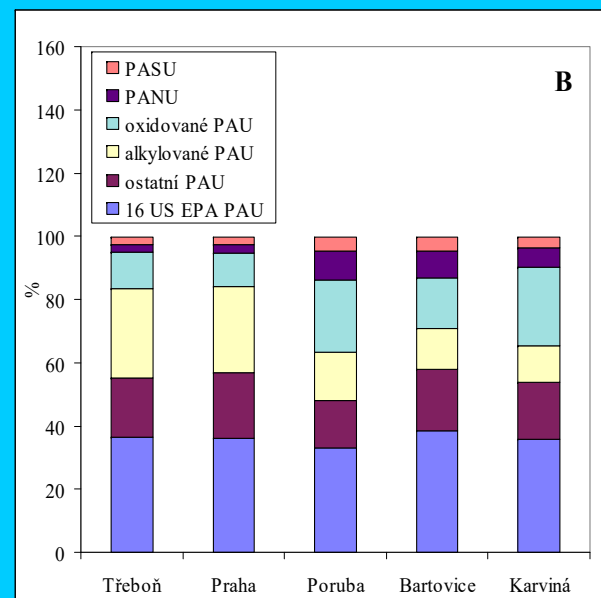
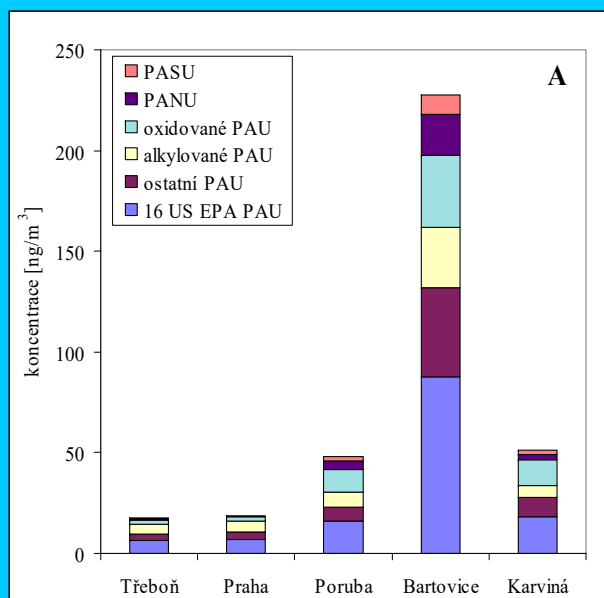
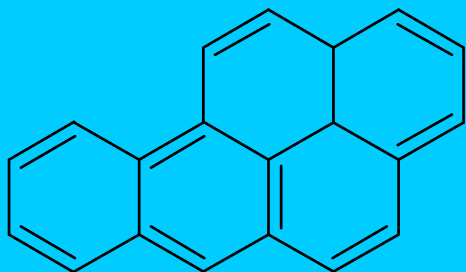






# Polycyklické aromatické uhlovodíky (PAHs)

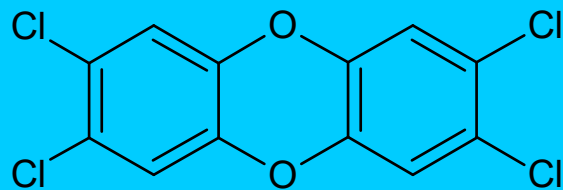
- vážný regionální problém v ČR –
- doprava; průmyslová výroba;



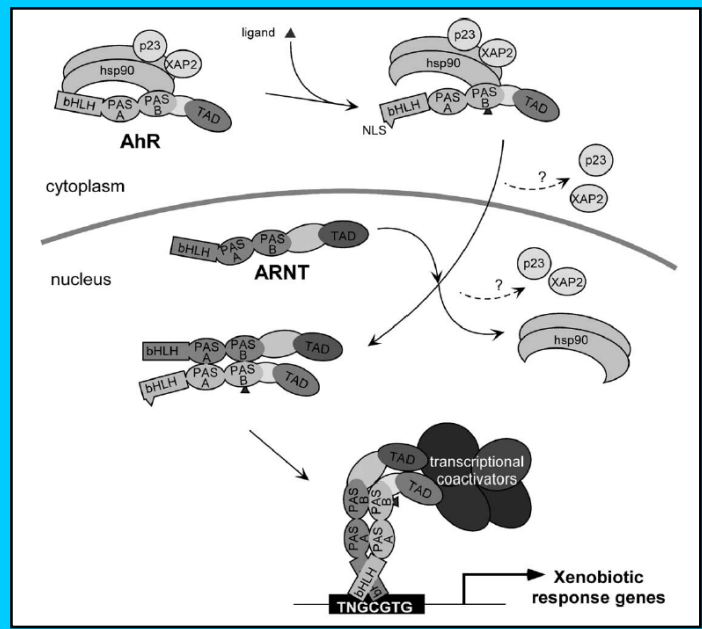
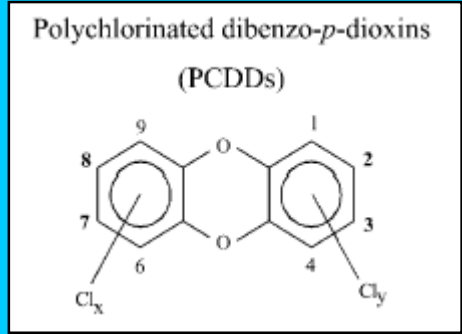
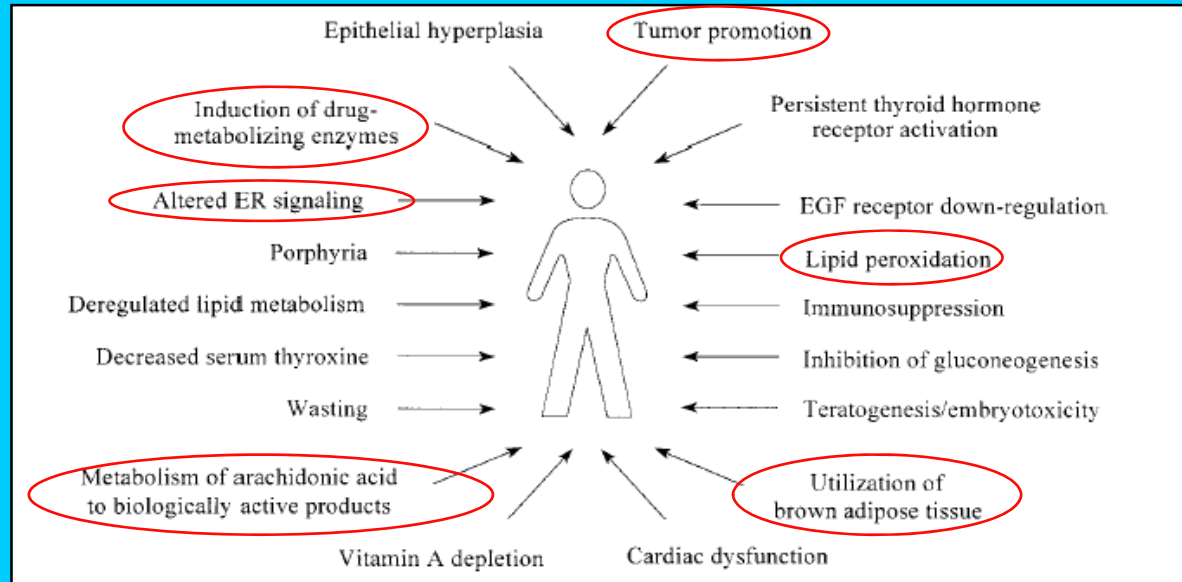
## Langlebiges Gift

Ein **Dioxin-Skandal** erschüttert Deutschland:

Hühner, Puten und Schweine haben auf deutschen Bauernhöfen vergiftetes Futter gefressen. Ein Futtermittelhersteller hatte technische Fette aus der Diesel-Produktion für Tiernahrung genutzt. Über Eier oder Fleisch nehmen Menschen die Dioxine auf, wo sie sich in Leber und Gewebe einlagern.



# Activace a účinky AhR:



## „Classical“ AhR-regulated genes:

contain xenobiotic response elements (XRE) or dioxin responsive elements (DRE) in their promoter region:

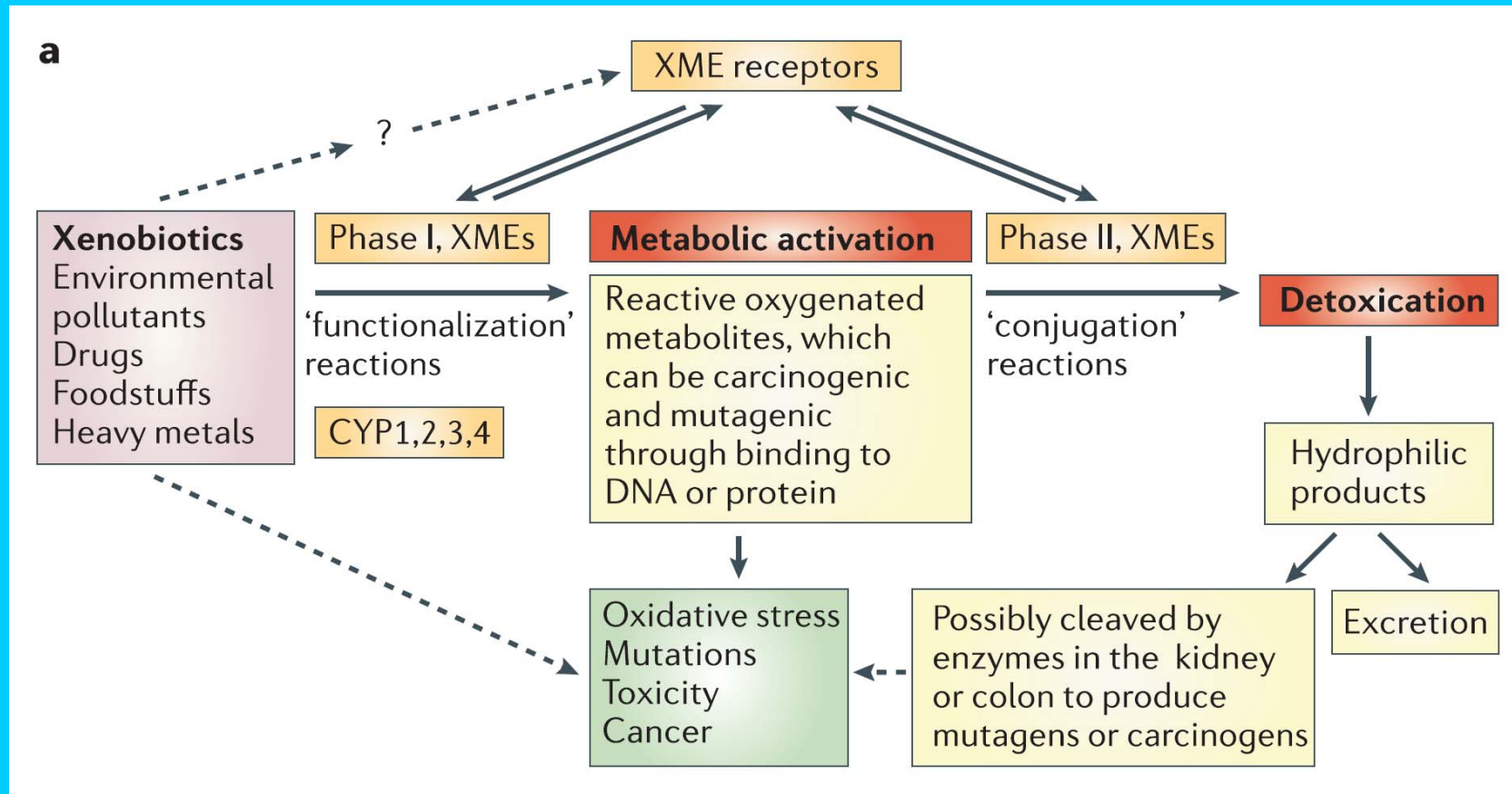
- phase I and II enzymes - *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *UDP-glucuronosyltransferase*, *GST-Ya*, *NQO1*;
- AhRR.



## AhR-regulated genes involved in control of cell proliferation and cell death:

- pro-apoptotic genes - *Bax*;
- immediate - early response genes - *Jun*, *Fos*;
- cell cycle regulation - *p27<sup>Kip1</sup>*, *p21<sup>Waf/Cip</sup>*.

# AhR součást sítě jaderných receptorů - PXR, CAR, ER, PPAR, RAR/RXR



The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis

Daniel W. Nebert and Timothy P. Dalton

Nat. Rev. Cancer, 2006

## Interakce mezi AhR a dalšími signálními dráhami:

- regulující vývoj organismu (Wnt/ $\beta$ -kateninová signalizace, dráha Hippo);
- endokrinní signalizace - estrogenní a androgenní hormony;
- metabolismus endogenních a cizorodých látek (xenobiotika);
- zánět a imunitní reakce (p38 kináza apod.);
- **definice molekulárních mechanismů působení toxických látek - uplatnění při vývoji specifických testů jejich toxicity;**



## Metodiky:

- kvantitativní real-time RT-PCR, Western blotting;
- průtoková cytometrie, fluorescenční mikroskopie;
- regulace genové exprese - EMSA, ChiP, expresní DNA mikroarraye;
- manipulace genové exprese - siRNA, transientní a stabilní transfekce buněk;
- in vitro buněčné kultury, in vivo pokusy, práce s klinickým materiálem;
- in vitro testy toxicity

Jan Vondráček  
Skupina buněčné a molekulární toxikologie  
Oddělení cytokinetiky  
Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i.



[vondracek@ibp.cz](mailto:vondracek@ibp.cz); <http://www.ibp.cz/labs/LC/>