

Fyziologie buněčných systémů

Některé terapeutické možnosti ovlivnění organismu 1

A. Kozubík

Biofyzikální ústav AVČR, v.v.i., (*Oddělení cytokinetiky*)

Ústav experimentální biologie, PŘF MU

(*Oddělení fyziologie a imunologie živočichů*)

Brno

Další možnosti ovlivnění

Další efekty inhibitorů metabolismu AA

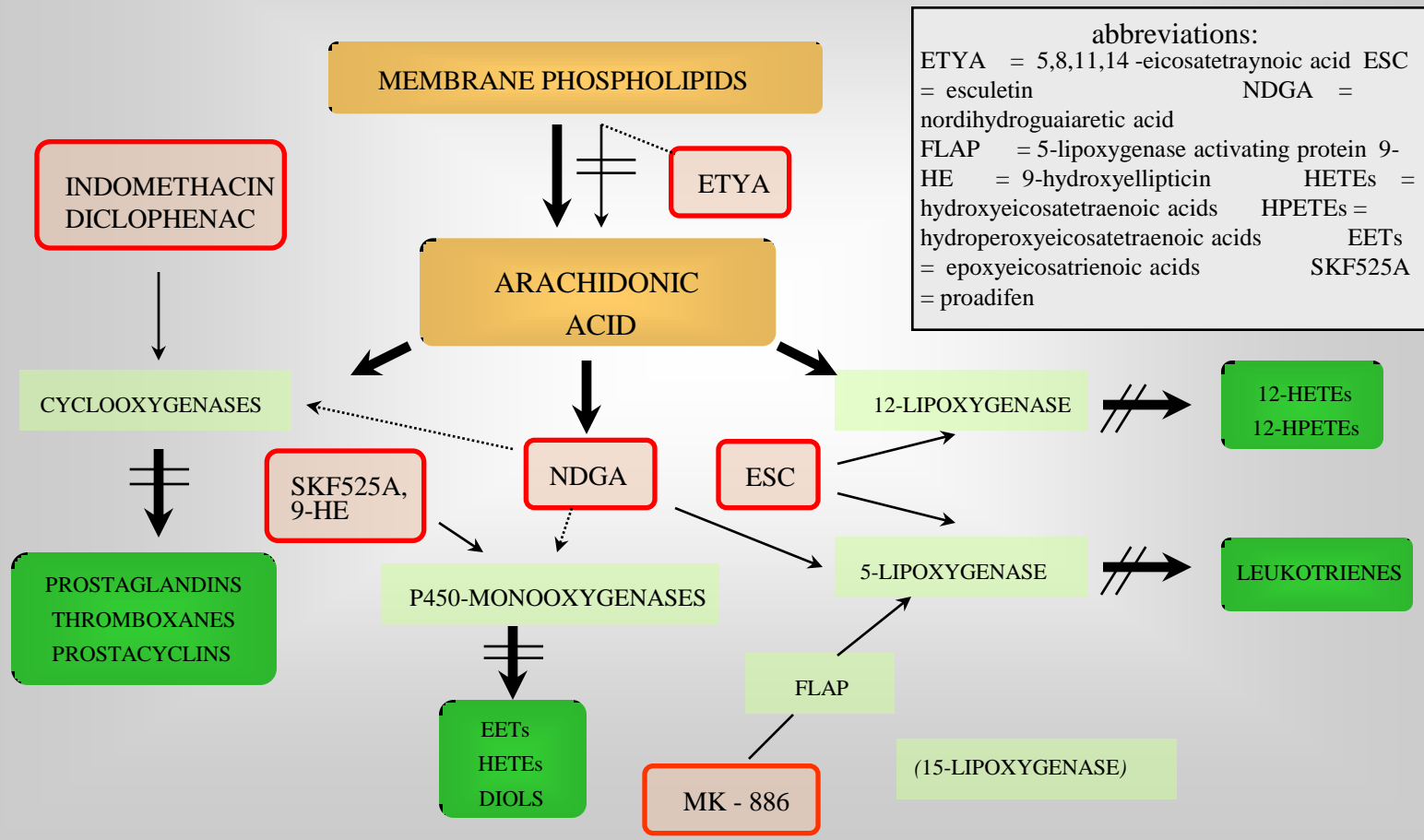
**význam rovnováhy
v přísunu prekursorových PUFAs
a
v produkci jednotlivých jejich metabolitů**





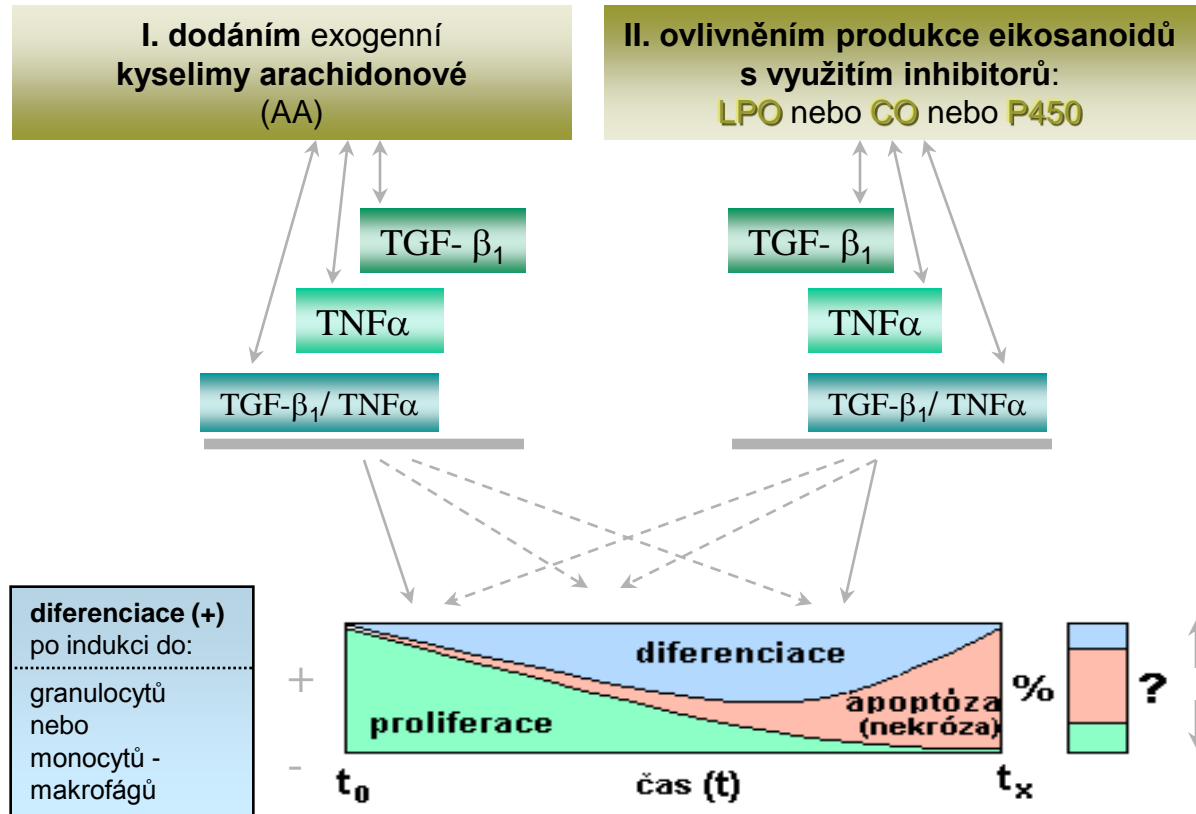
**Deregulace cytokinetiky:
možnosti jejího ovlivnění modulací
metabolismu PUFAs**

Arachidonic acid: metabolic pathways and its possible modulations



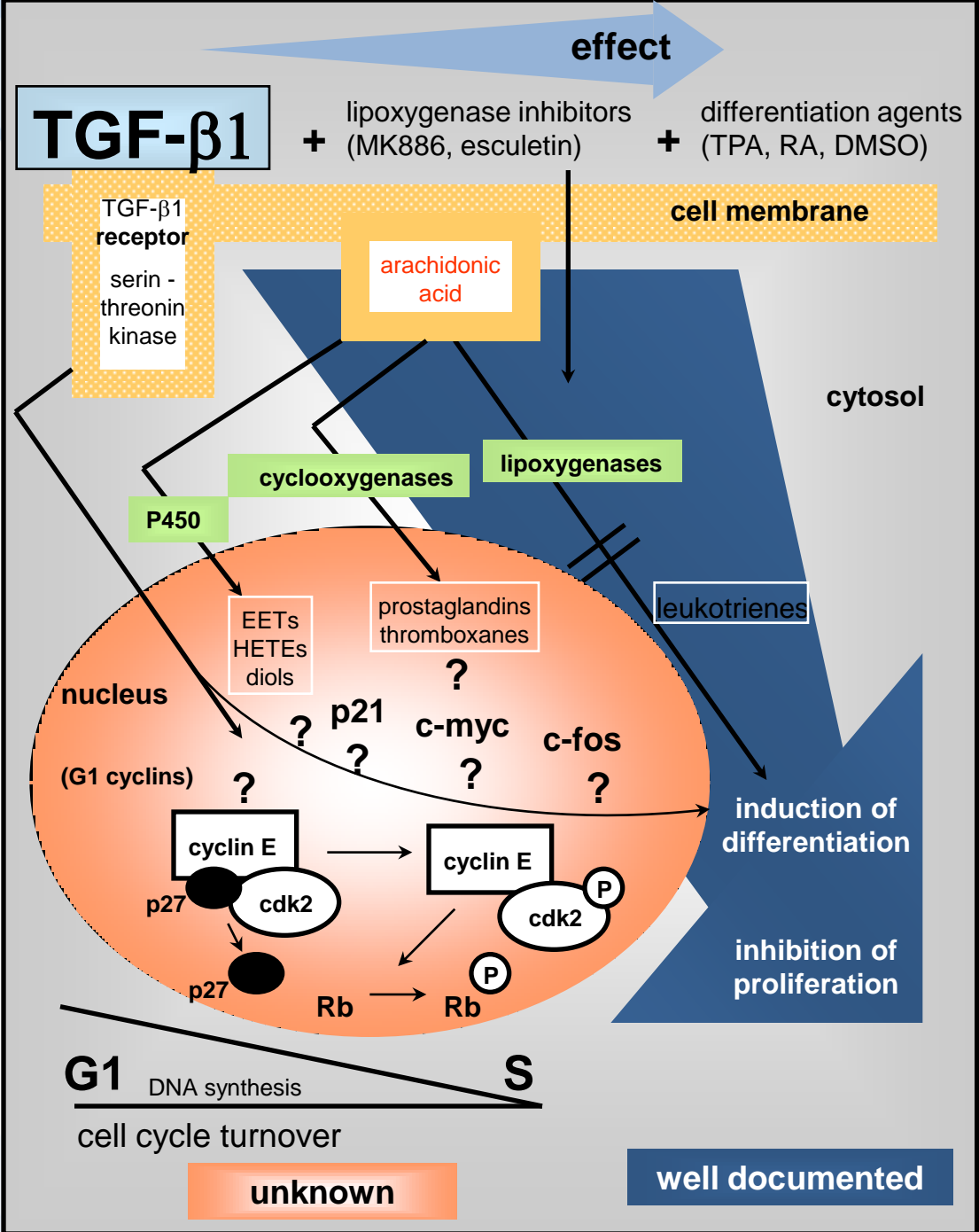
dříve - dnes

Ovlivnění metabolismu eikosanoidů

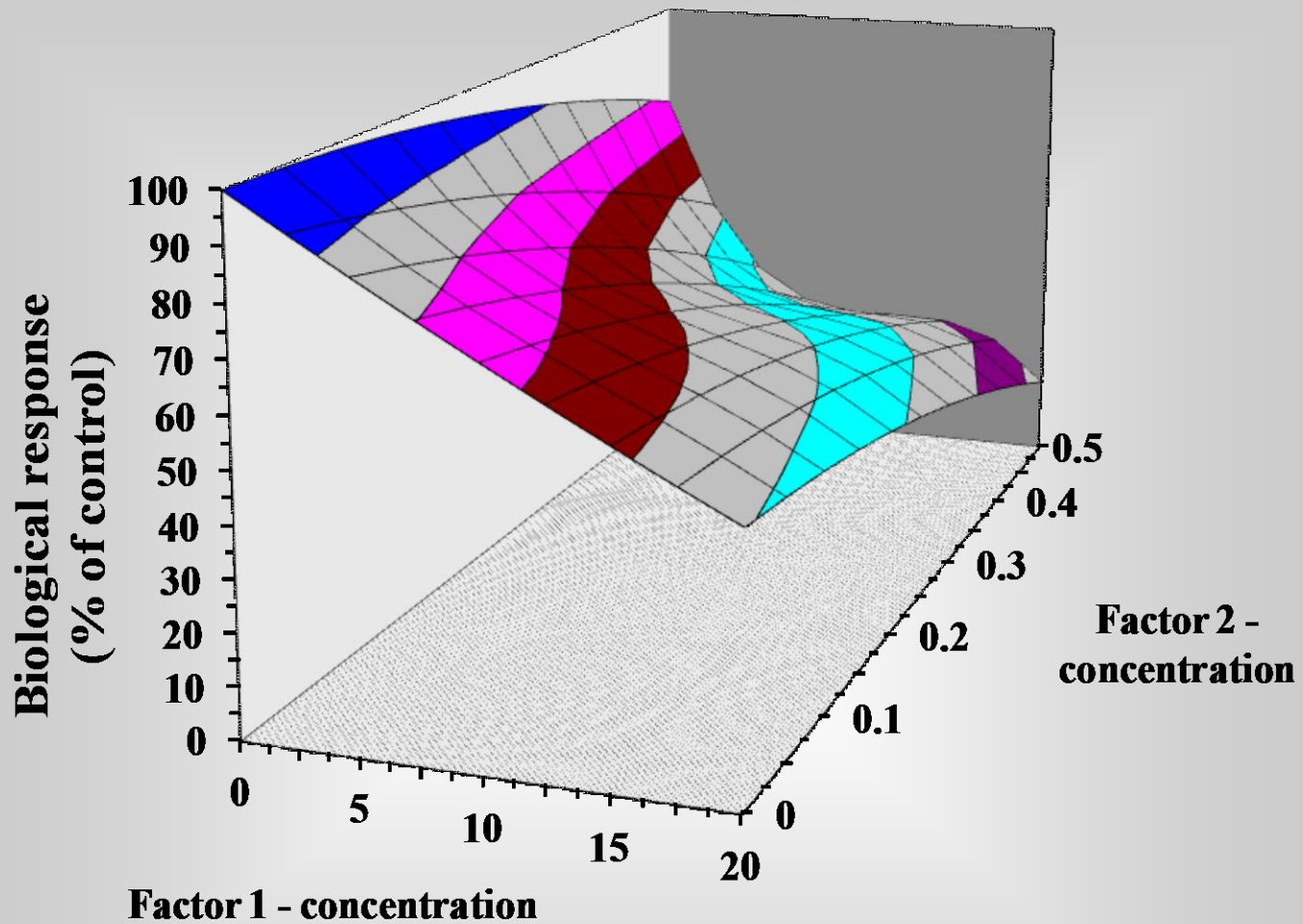


Vytvoření souboru dat detekcí proliferace, diferenciace a apoptózy u buněk v definovaných časových intervalech

Zhodnocení dat: vymezení významných interakcí pomocí matematické analýzy dat **upřesnění** modelových exp. podmínek pro detailnější **studium mechanismů**

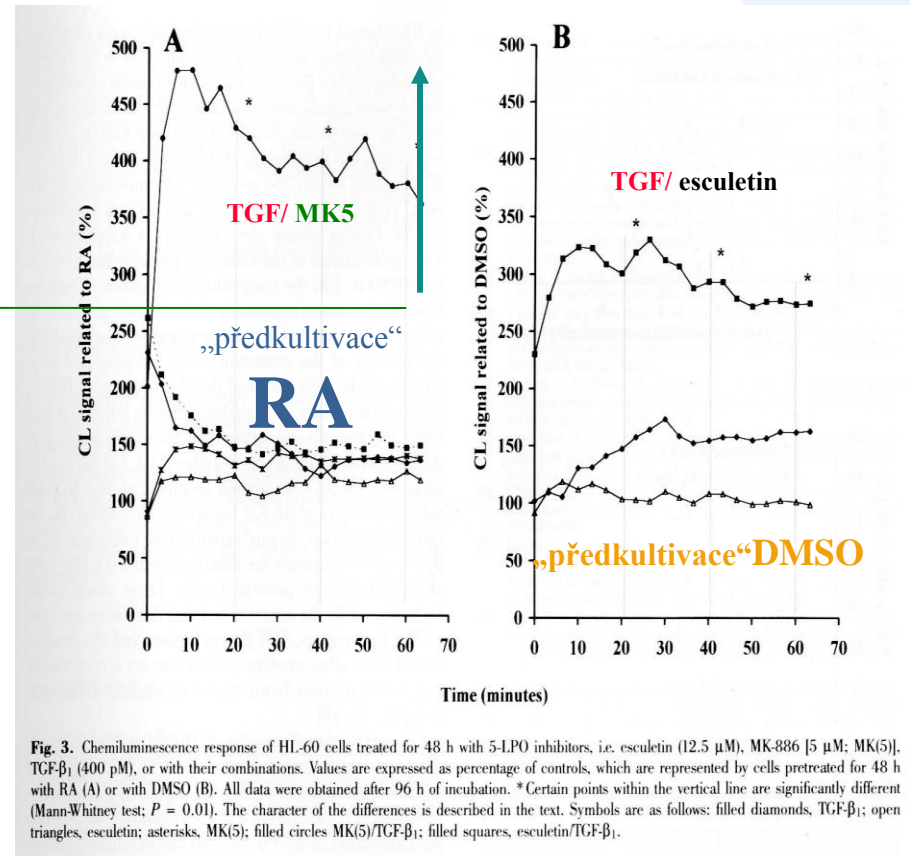
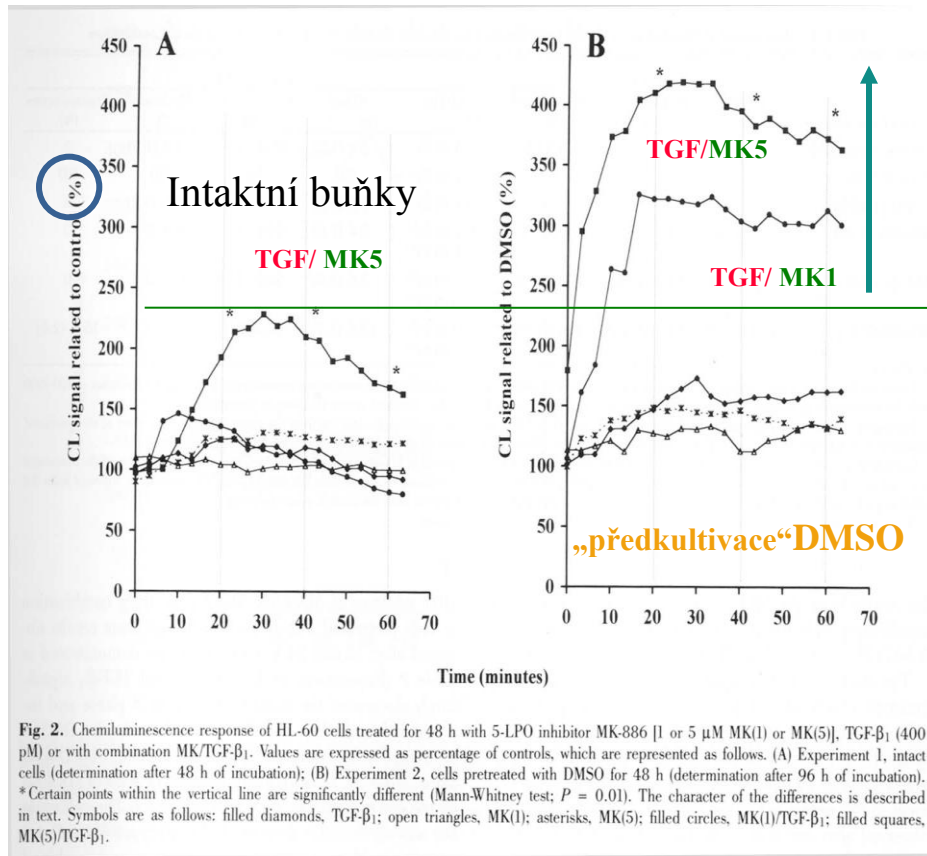


Some interactions of TGF- β 1 and AA metabolism with other regulatory molecules which should be studied (unknown effects)



An example of interactions of two factors (data from Eur. J. Pharmacol. 316, 349-357, 1996, see [Publications.](#))

„Diferenční“ účinky měřené pomocí chemiluminiscence (%)



Ve spolupráci se skupinou doc. Lojka

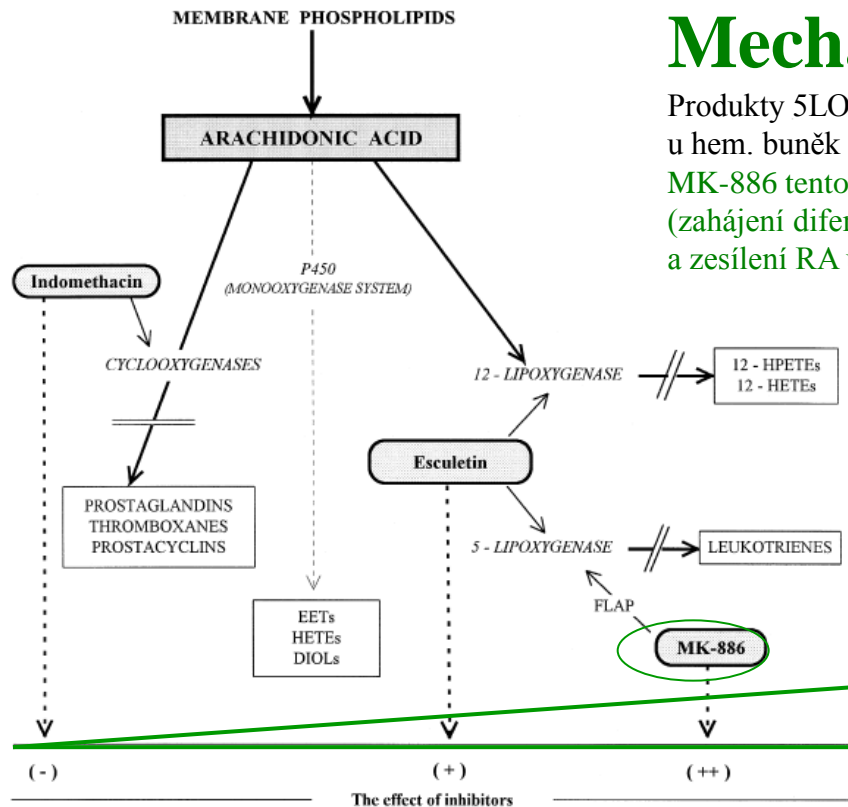
Inhibitors of lipoxygenase metabolism exert synergistic effects with retinoic acid on differentiation of human leukemia HL-60 cells

Jiřina Hofmanova^{a,*}, Alois Kozubık^a, Ladislav Duřek^b, Jiřı Pachernık^a

^a Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Kralovopolska 135, CZ-612 65 Brno, Czech Republic

^b Department of Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Faculty of Sciences, Masaryk University, Kotlarska 2, CZ-11 37 Brno, Czech Republic

Received 24 November 1997; revised 25 March 1998; accepted 31 March 1998



Mechanismus:

Produkty 5LOX stimulujı u hem. bunek proliferaci.

MK-886 tento efekt inhibuje (zahajenı diferenciaci a zesılenı RA u b. HL-60)

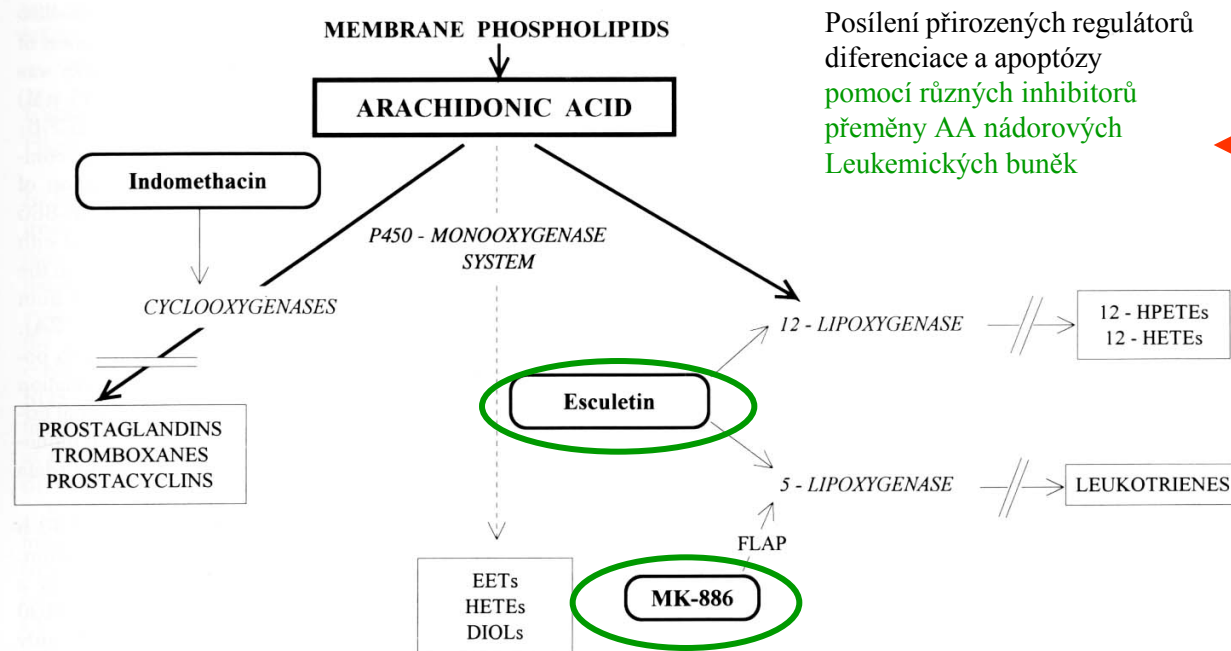
Fig. 1. Formation of arachidonic acid metabolites by lipoxygenases, cyclooxygenases and the P450-monooxygenase system and the mechanism of action of specific inhibitors of selected metabolic pathways. The effects of inhibitors on HL-60 cell differentiation induced by retinoic acid or DMSO in the experiments presented are shown schematically under the figure: (–) no effect; (+) the level of potentiation. HPETEs = hydroperoxy acids; HETEs = monohydroxy acids; EETs = epoxy-eicosatrienoic acids; FLAP = 5-lipoxygenase activating protein.

5-Lipoxygenase inhibitors potentiate effects of TGF- β_1 on the differentiation of human leukemia HL-60 cells

Alois Kozubík,* Jiřina Hofmanová,* Ladislav Dušek,† and Eva Musilová*

*Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic; and † Department of Environmental Studies, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Příklad využití inhibitorů biosyntézy eikosanoidů *in vitro*

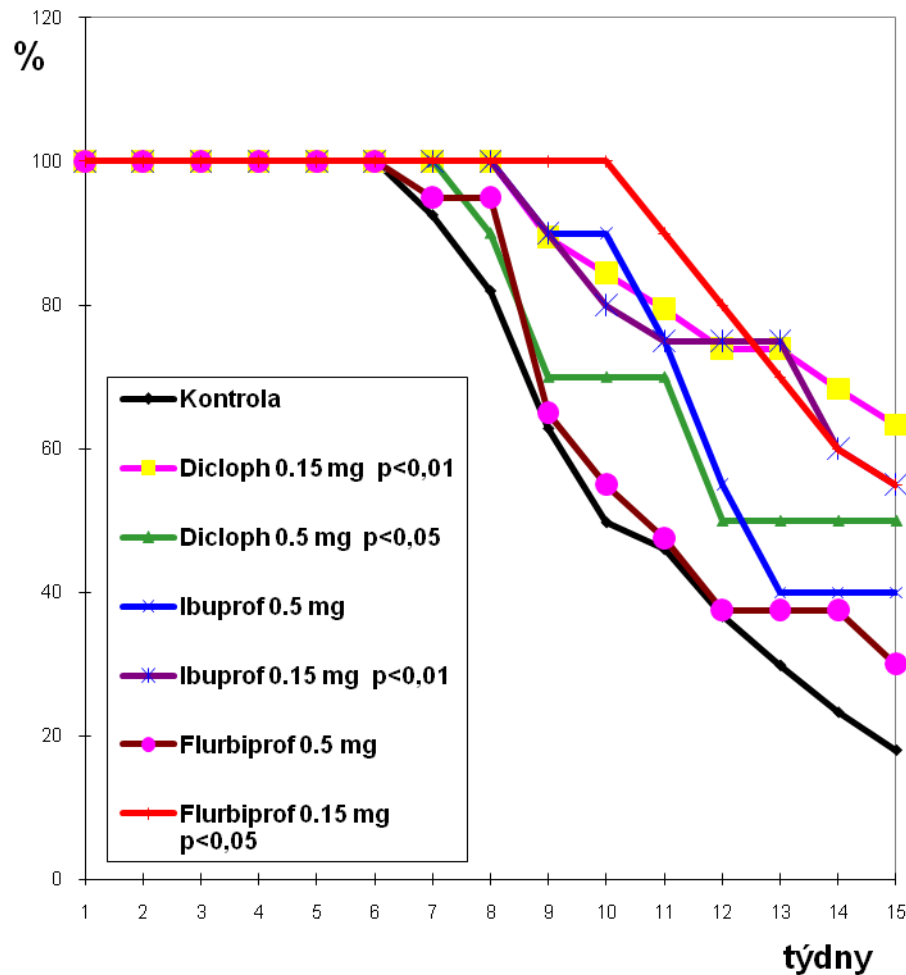


Posílení přirozených regulátorů diferenciace a apoptózy pomocí různých inhibitorů přeměny AA nádorových Leukemických buněk

„Diferenciační Terapie“

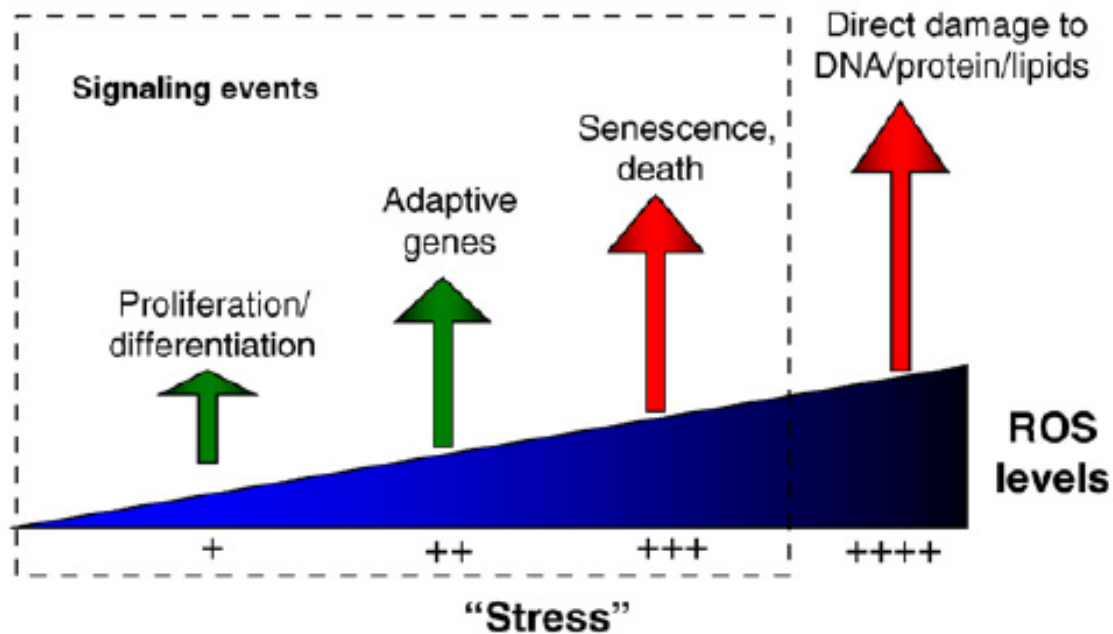
Fig. 1. Formation of arachidonic acid metabolites by lipoxygenases, cyclooxygenases, and P450-monoxygenase system and mechanism of action of specific inhibitors of selected metabolic pathways. HPETE_s, hydroperoxy acids; HETE_s, monohydroxy acids; EET_s, epoxy-eicosatrienoic acids; FLAP, 5-lipoxygenase-activating protein.

Příklad působení NSAIDs na nádorové buňky *in vivo*



**PŘEŽÍVÁNÍ ZVÍŘAT
s nádorem (G:5:113)
PO TERAPII
S INHIBITORY
CYKLOOXYGENÁZ**

Model: mitochondrial ROS signaling dictates biological outcomes.



T/BS

Figure 4. Mitochondrial ROS levels are crucial for biological outcomes. Low levels of mitochondrial ROS production are required for cellular processes such as proliferation and differentiation. An induction in ROS production will lead to adaptive programs including the transcriptional upregulation of antioxidant genes. Even higher levels of ROS will signal the initiation of senescence and apoptosis. Non-signaling, irreversible damage to cellular components is only observed under the highest levels of cellular ROS.

Shrnutí a závěry (teoreticko praktické dopady)

Lipidy patří spolu s proteiny a sacharidy **mezi hlavní složky výživy**. **Důležité je** nejen jejich množství a kvalita těchto živin, ale také časové rozložení jejich příjmu.

Lipidy jsou nejen významným **zdrojem energie**, ale představují i **jedny z hlavních stavebních kamenů buněk**.

Kromě strukturní úlohy (*jako složky membránových fosfolipidů*) je neméně podstatná **řada jejich funkčních vlastností**.

Změny spektra mastných kyselin (**MK/VNMK**) v membránových strukturách mají **dopad nejen na fyzikálně-chemické vlastnosti** (*fluiditu, konformaci apod.*), ale zejména na **interakce receptorů s jejich ligandy**.

MK/VNMK tak **hrají důležitou úlohu v přenosu signálů** a fungují jako intra- i intercelulární mediátory a modulátory b. signalizační sítě.

Proto patří mezi významné faktory schopné ovlivnit jak dělení a zánik normálních, ale i transformovaných buněčných populací, tak proces maligní transformace.

Hlavní mechanismy působení PUFA v buněčných signalizacích

- 1) **přímé ovlivnění** aktivity transkripčních faktorů regulujících expresi genů významných z hlediska cytokinety
- 2) **produkce eikosanoidů** působících na přenos signálů růstových faktorů, cytokinů a imunitní systém
- 3) **produkce reaktivních kyslíkových metabolitů (ROS)** vznikajících peroxidací lipidů.

Významným faktorem je množství lipidů v potravě.

Vysoké koncentrace VNMK (anebo přílišná aktivace lipidového/fosfolipidového Metabolismu) **mohou nepříznivě ovlivnit buněčné funkce.**

Tyto **negativní účinky VNMK lze účinně inhibovat** (např. NSAIDs) a tak **napomáhat navrátit** deregulovaný systém **k homeostáze.**