

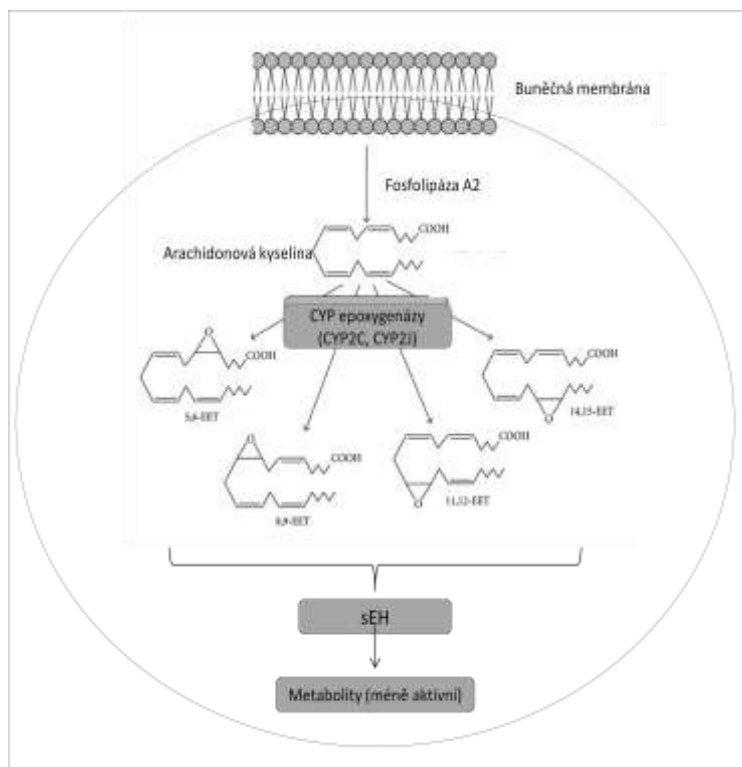
Význam CYP450 epoxygenáz v prenatálním vývoji

Autor: Rajdová Aneta, **Školitel:** Mgr. Čížková Kateřina

Co jsou CYP450?

Cytochromy P450 (CYPs) jsou rozsáhlá skupina enzymů, která se nachází ve většině lidských tkání a účastní se metabolismu mnoha látek z vnitřního ale i vnějšího prostředí, jako jsou tuky, hormony, cholesterol, vitamíny ale i léčiva a některé chemikálie. Tyto enzymy se obecně řadí do mnoha podskupin označovaných jako „rodiny cytochromů“. Tyto rodiny jsou pak od sebe odlišeny číslicemi a písmeny podle toho, do které rodiny patří, např. CYP4501A1 (CYP1A1), CYP4502E1 (CYP2E1), atd. Zejména rodiny CYP1 – 4 jsou známé pro svou důležitou roli při zpracování léčiv organismem a také ochraně před chemickými látkami. Protože ale geny pro CYPs existovaly již miliony let před chemickým znečištěním a průmyslovou výrobou léčiv a navíc jsou konzervované mezi druhy, musí mít i jiné významné role v organismu. Některé cytochromy by mohly hrát významnou roli i v regulaci vývojových procesů během lidského nitroděložního vývoje. Právě zásah způsobený podáním různých léčiv a vystavení chemikáliím z prostředí do procesů řízených těmito geny by mohl vést u vyvíjejícího se organismu k fatálním následkům, jako jsou vrozené vývojové vady a jiné malformace (Stoilov, 2001).

Obrázek 1: Metabolismus kyseliny arachidonové uvnitř buňky



Zdroj: Upraveno podle: Cizkova et al., 2012 Peroxisome proliferator-activated receptors in regulation of cytochromes P450: new way to overcome multidrug resistance? J. Biomed. Biotechnol. 2012, 656428.

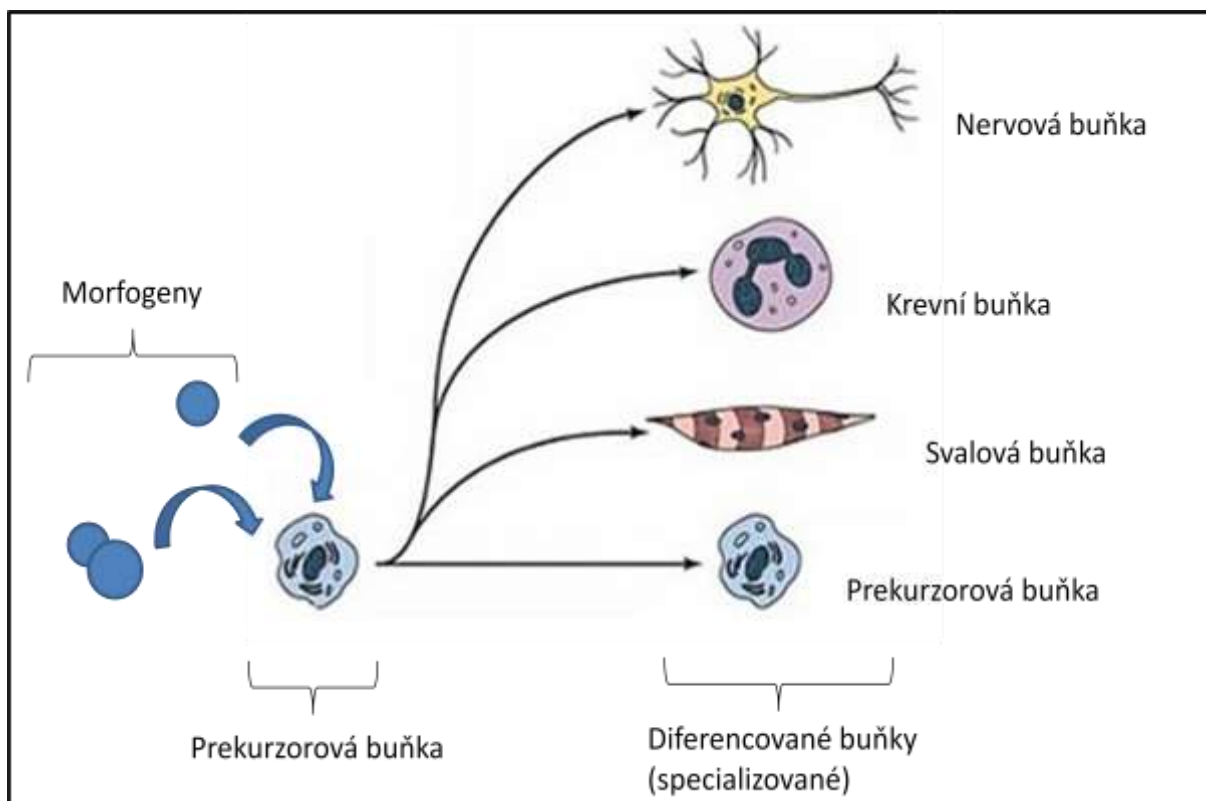
Význam CYP epoxygenáz

CYP epoxygenázy (CYP2C, CYP2J) jsou v lidském těle zodpovědné za metabolismus kyseliny arachidonové (AA) (Cizkova et al., 2012). AA je omega-6 mastná kyselina, kterou si organismus neumí vyrobit sám, a proto musí být přijímána v potravě. AA má nezastupitelnou roli pro správné fungování a vývoj organismu. Během těhotenství je proto AA přednostně transportována placentou do krve plodu, kde tak běžně nacházíme vyšší koncentraci AA než v krvi matky (Innis, 2005). CYP epoxygenázy přeměňují AA na 4 metabolity tzv. eikosatrienové kyseliny (EETs). Tyto metabolity obecně podporují přežívání buněk, jejich dělení, růst, brání zániku buněk a také hrají roli v buněčné komunikaci. EETs jsou velmi aktivní látky, které ovlivňují v těle řadu procesů, např. zánět, napětí cévní stěny, funkci iontových kanálů. EETs nezůstávají v organismu dlouho. Enzymem solubilní epoxid hydrolázou (sEH) jsou rozkládány na méně aktivní látky (Cizkova et al., 2012).

Morfogeny: aneb jak buňka ví, v jaký buněčný typ se má vyvinout

O tom, jaká zralá buňka se nakonec z nediferencované buňky vytvoří, rozhodují různé signály. Molekuly, které tyto signály přenášejí, se označují jako morfogeny. Na počátku vývoje plodu se nachází nediferencovaná skupina buněk bez specifické funkce, označovaná jako buňky prekurzorové.

Obrázek 2: Diferenciace buněk



Zdroj: Upraveno podle: <http://www.prf.jcu.cz/zmb/menu/diferenciace-a-epigenetika.html>, cit. 4. 4. 2015

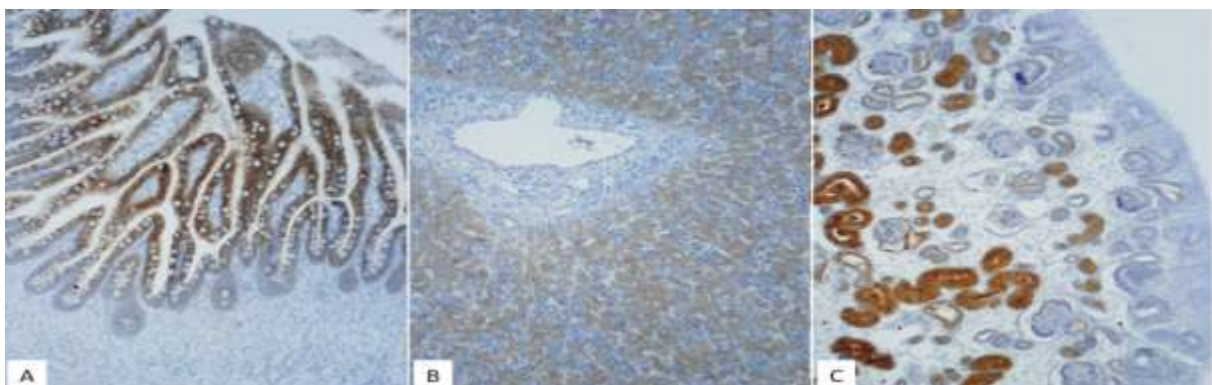
Tyto buňky mají potenciál dozrát (tzv. diferencovat) do různých buněčných typů. Diferencované buňky poté v organismu plní specifické funkce – slouží k vstřebávání, tvoří bariéry, produkují různé látky, atd. O konečném osudu nediferencovaných buněk rozhoduje právě působení morfogenů z okolí. O tom, jaký buněčný typ nakonec z nediferencované buňky vznikne, rozhoduje koncentrace morfogenu, která na buňku působí. Různé koncentrace morfogenů ve vyvíjejícím se organismu vytváří enzymy přítomné v buňkách. Morfogeny se pak z těchto buněk šíří k okolním buňkám. Naproti tomu existují buňky, které produkují enzymy, jež morfogeny rozkládají. Vznikají tak různé koncentrace morfogenů, tzv. gradienty. A právě gradient morfogenů poskytuje prekurzorovým buňkám informaci, jakým směrem se mají vyvíjet (Stoilov, 2001).

Mohly by EETs být morfogeny?

V našem případě CYP epoxygenázy představují zdroj potenciálního morfogenu, EETs, které sEH rozkládá na méně aktivní látky. CYP epoxygenázy se nacházejí ve tkáních plodu již v časných fázích vývoje (Cizkova et al., 2014), stejně tak jako sEH, a jejich vzájemné působení by tak mohlo již od počátku vývoje plodu ovlivňovat správné utváření orgánů a jejich funkci. Bylo již prokázáno, že prekurzorové (nediferencované) buňky vytváří více CYP epoxygenáz a méně sEH než buňky, které z nich dozrávají. Proto je v nezralých buňkách více EETs než v buňkách zralých. Navíc pokud dojde k zablokování funkce sEH, buňky nedozrávají (Kim et al., 2010).

Náš výzkum se zaměřil na průkaz aktivity CYP epoxygenáz (CYP2C, CYP2J) a sEH ve střevě, játrech a ledvinách vyvíjejícího se lidského plodu. Dané orgány byly vybrány záměrně, účastní se ve velké míře zpracování látek z vnitřního i zevního prostředí, které jsou do lidského těla přijímány např. potravou, jako léčiva nebo vlivem znečištění prostředí.

Obrázek 3: Řez embryonálními tkáněmi A) střevem, B) játry, C) ledvinou. Hnědě zbarvené struktury představují výskyt sEH.



Zdroj: vlastní zpracování

Srovnání výskytu těchto enzymů naznačuje, že ve střevech a pravděpodobně i ledvině vzniká gradient EETs. V místě vzniku nových buněk je v těchto orgánech více CYP epoxygenáz a méně sEH než v buňkách diferencovaných. Pokud EETs působí jako morfogen při vývoji střeva a případně ledvin, mělo by složení stravy budoucí matky v průběhu těhotenství (hlavně dostatek omega-6 mastných kyselin) velký vliv na utváření a následnou funkci těchto orgánů.

Seznam použité literatury:

1. Cizkova, K., Konieczna, A., Erdosova, B., Ehrmann, J., 2014. Time-dependent expression of cytochrome P450 epoxygenases during human prenatal development. *Organogenesis* 10(1), 53-61.
2. Cizkova, K., Konieczna, A., Lichnovska, R., Ehrmann, J., 2012. Peroxisome proliferator-activated receptors in regulation of cytochromes P450: new way to overcome multidrug resistance? *J. Biomed. Biotechnol.* 2012, 656428.
3. Innis, S.M., 2005. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 26(A), 70-75.
4. Kim, D.H., Vanella, L., Inoue, K., Burgess, A., Gotlinger, K., Manthati, V.L., Koduru, S.R., Zeldin, D.C., Falck, J.R., Schwartzman, M.L., Abraham, N.G., 2010. Epoxyeicosatrienoic acid agonist regulates human mesenchymal stem cell-derived adipocytes through activation of HO-1-pAKT signaling and a decrease in PPAR γ . *Stem Cells Dev.* 19(12), 1863 – 1873.
5. Stoilov, I., 2001. Cytochrome P450s: coupling development and environment. *Trends Genet.* 17 (11), 629-632.