

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Mgr. Michaela Dubecká
Školitel: Prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.
Název: Studium interakcí přírodních látek polyfenolické povahy
rigorózní s nukleárními receptory
práce:

Farnesoidní X receptor (FXR) je receptor primárních žlučových kyselin v játrech a ve střevě. Bylo demonstrováno, že je FXR hlavním transkripčním regulátorem několika enterohepatických metabolických signálních drah s významem k patofyziologii cholestázy, metabolického syndromu a diabetu mellitu druhého typu, nealkoholické steatózy jater, cholelithiázy a střevního zánětu. Mimoto, FXR hraje důležitou roli ve zpětnovazebné ose střevo-játra regulující lipidovou a glukózovou homeostázu. Apikální na sodíku závislý transportér pro žlučové kyseliny (ASBT; SLC10A2) je transportér žlučových kyselin lokalizovaný na apikální straně terminálních ileálních enterocytů. ASBT hraje důležitou roli v reabsorpci žlučových kyselin v ileu. V játrech hepatocyty zachytí žlučové kyseliny prostřednictvím sinusoidálního kotransportéru taurocholátu sodného (NTCP; SLC10A1). ASBT a NTCP jsou regulovány v ileu a v játrech prostřednictvím FXR receptoru žlučovými kyselinami a takto regulují zásobu žlučových kyselin.

V této studii jsem studovala, zda anthokyaniny nebo anthokyanidiny aktivují farnesoidní X receptor (FXR), který reguluje klíčové geny zahrnuté v syntéze žlučových kyselin, jejich transportu a homeostáze v těle. Použila jsme genovou reportérovou esej s reportérovým konstruktem pFXRE-luc2P, expresním vektorem pro FXR nebo fúzním expresním konstruktem obsahujícím vazebnou doménu lidského FXR receptoru spojeného s kvasinkovou podjednotkou GAL4 pro analýzu interakce těchto přírodních látek s lidským FXR. Experimenty byly provedeny na HepG2 buňkách exponované 24 h vzrůstajícím koncentracím přírodních polyfenolických látek. Nalezli jsme interakce anthokyanidinů s FXR v obou experimentálních systémech. Můžeme proto na závěr říct, že anthokyanidiny mohou být slabým ligandem FXR receptoru, což koreluje s jejich choleretickým efektem u potkanů.