

## PŮVODNÍ PRÁCE

## Identifikácia lipoxygenázy s $\omega$ -6 dioxygenázovou aktivitou kvapalinovou chromatografiou

### Identification of lipoxygenase expressing $\omega$ -6 dioxygenase activity by means of liquid chromatography

Peter Hoffman • Mária Cupáková • Drahomíra Rauová • Renáta Kollárová • Mária Pekárová • Marek Obložinský • Lýdia Bezáková

Došlo 24. októbra 2011 /Prijato 28. novembra 2011

#### Súhrn

Lipoxygenázy (LOX) tvoria rodinu lipidov peroxidujúcich enzýmov, ktoré katalyzujú reakcie achirálnych polyneenasýtených mastných kyselín s kyslíkom tvoria chirálne peroxidové produkty vysokej polohovej a priestorovej izomérskej čistoty. Štyri násobné väzby kyseliny arachidónovej, hlavného substrátu živočíšnych LOX, predstavujú miesta pre širokú škálu enzymatických modifikácií umožňujúcich vznik eikozanoidov ako unikátnych molekúl s biologickým významom. V rámci práce bola cytoplazmová LOX z pľúcneho tkaniva potkana izolovaná a purifikovaná do 40-násobného prečistenia kombináciou hydrofóbnej a gélovej chromatografie. Vznikajúce polohové hydroxy-izoméry mastných kyselín boli podrobené separácii na nepolárnom systéme (RP-HPLC) a identifikácii na polárnom adsorbente (SP-HPLC). U purifikovaného enzýmu bola dokázaná duálna polohová špecificita produkciou 12- a 15-HETE v pomere 1,0 : 1,38, ktorá zodpovedá spektru produktov cicavčej 15-LOX-1.

**Kľúčové slová:** lipoxygenáza • purifikácia • HPLC analýza • 15-LOX-1

#### Summary

Lipoxygenases (LOX) represent a family of lipid peroxidising enzymes which catalyse the reaction of achiral polyunsaturated fatty acids by oxygen forming chiral peroxide products possessing high positional stereospecific purity. The four double bonds of arachidonic acid, the main substrate of animal LOX, present the position for a wide range of enzymatic modifications enabling eicosanoid creation, unique molecules with biological significance. In this study,

lipoxygenase from rat lung cytoplasm was isolated and purified to 40-fold by combining hydrophobic and gel chromatography. The forming positional specific fatty acid hydroxyl-isomers were separated on a non-polar system (RP-HPLC) and identified on a polar adsorbent (SP-HPLC). In the purified enzyme, dual positional specificity was demonstrated by the production of 12- and 15-HETE in the ratio of 1,0 : 1,38, which responds to the product spectrum of mammalian 15-LOX-1.

**Keywords:** lipoxygenase • purification, HPLC analysis • 15-LOX-1

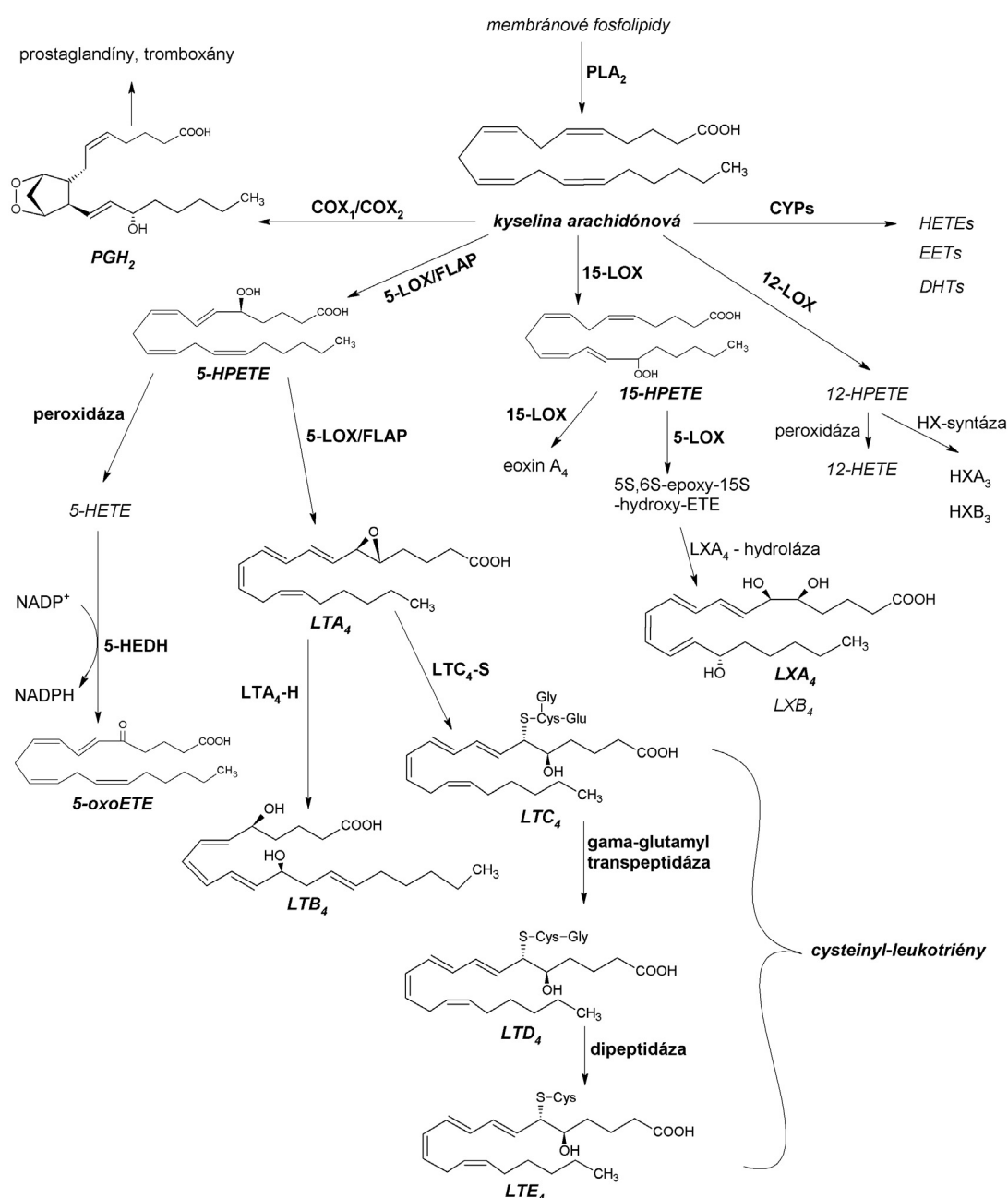
#### Úvod

Lipoxygenázy (LOX) v súčasnosti patria k intenzívne študovaným enzýmom v súvislosti s viacerými chronickými zápalovými a alergickými ochoreniami ako aj nádorovými procesmi a kardiovaskulárnymi ochoreniami. Spoločne s ďalšími unikátnymi enzýmami a inými neenzymatickými procesmi sa spolupodieľajú na tvorbe dnes už vyše 100 známych eikozanoidov. Tieto 20 uhlíkov obsahujúce metabolity sú zapojené vo vnútro- a medzibunkových signalizačných a komunikačných procesoch tak u rastlín, ako aj u živočíchov.

Živočíšne LOX sú vo vzťahu k ich polohovej špecificite pri oxygenácii kyseliny arachidónovej (AA) kategorizované na 4 izoformy: 5-LOX [EC 1.13.11.34], 8-LOX [EC 1.13.11.40], 12-LOX [EC 1.13.11.31] a 15-LOX [EC 1.13.11.33]. Medzi najviac preštudované patrí 5-LOX, ktorá je najvýraznejšia v procese rozvoja zápalových a alergických ochorení<sup>1,2</sup>. Jej aktivita je dôkladne kontrolovaná viacerými regulačnými mechanizmami, predovšetkým enzýmom FLAP (5-lipoxygenase activating protein) a fosforyláciou. 12- a 15-LOXs sa zúčastňujú najmä prostredníctvom metabolitov hydroxyeikozatetraénových kyselín (HETE) v rozvoji kardiovaskulárných ochorení ale aj metastázovým potenciálom nádorových buniek<sup>3,4</sup>. Tieto enzýmy sa vyznačujú existenciou viacerých izoform, každá s jedinečným spektrom primárnych produktov<sup>5</sup> a vysoko

Mgr. Peter Hoffman (✉) • R. Kollárová • M. Pekárová • M. Obložinský • L. Bezáková  
Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv  
Farmaceutická fakulta Univerzita Komenského  
Kaliničiaková 8, 832 32 Bratislava, Slovenská republika  
e-mail: hoffman@fpharm.uniba.sk

M. Cupáková • D. Rauová  
Toxicologické a antidopingové centrum, Farmaceutická fakulta,  
Univerzita Komenského v Bratislave, Slovenská republika



Obr. 1. Metabolické dráhy kyseliny arachidónové a syntéza najvýznamnejších eikozanoidov  
COX – cyklooxygenáza, CYP – pečeňový cytochróm P-450, DHT – dihydroxyeikozatriénová kyselina, EET – epoxyeikozatriénová kyselina, FLAP – 5-LOX aktivujúci proteín, LT – leukotrién, PG – prostaglandín

kou polohovou a priestorovou špecifitou. Výnimkou sú tzv. LOX s duálnou aktivitou: 12/15-LOX, kam zaraďujeme 15-LOX-1 a leukocytový typ 12-LOX.

Kyselina arachidónová, substrát s najvyššou afinitou k živočíšnym LOX, môže byť po uvoľnení z membránových fosfolipidov metabolizovaná cyklooxygenázami (COX), cytochrómom P-450 (CYP) alebo lipoxygenázami (obr. 1). Oxygenáciu polynenasýtených masných kyselín LOX nazývame lipoxygenázovou signalizačnou cestou. Najvýznamnejšie zastúpenie v nej majú cysteinyl-leukotriény (cys-LTs), spájané s rozvojom astmy bronchiale, a leukotrién B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) s 5-oxoeikozatetraénovou kyselinou (5-oxoETE) pôsobiace ako chemoatraktanty rôznych typov leukocytov<sup>6)</sup>. Lipoxíny, metabolity 15-LOX dráhy, sa považujú za stop-signálne mediátory,

s inhibičnými účinkami na leukotriény vyvolané reakcie pri zápale. Najmenej prebádanými eikozanoidmi sú eoxíny (EX) a hepxilíny (HX), popisované ako prozápalové cytokíny<sup>7)</sup>.

Cieľom predloženej práce bolo izolovať a purifikovať lipoxygenázy vyskytujúce sa v cytoplazme pľúcneho tkaniva potkana a následne ich identifikovať prostredníctvom HPLC analýz. Identifikácia LOX je možná iba prostredníctvom separácie a identifikácie polohových izomérov vznikajúcich hydroxy-derivátov kyseliny arachidónovej (HETE), prípadne inej vhodnej polynenasýtenej masnej kyseliny. V prípade LOX s duálnou polohovou špecifitou je potrebné porovnanie so súčasne inkubovaným príbuzným enzýmom s rovnakou polohovou špecifitou.

## Experimentálna časť

### Príprava vzoriek z cytozolovej frakcie pľúcneho tkaniva

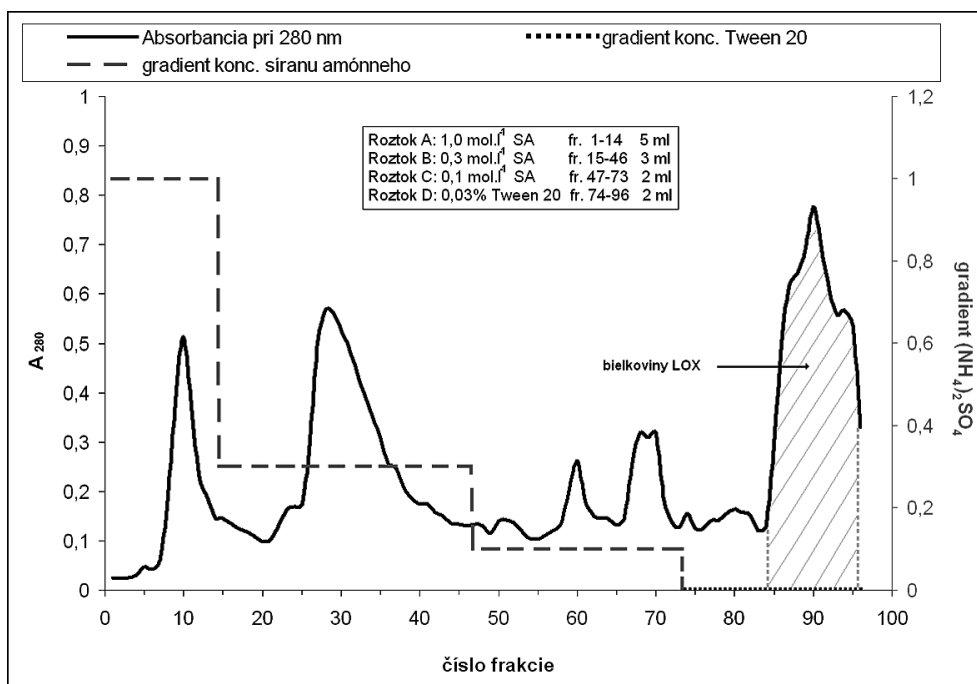
Cytozolovú frakciu LOX sme získali homogenizáciou tkaniva s  $0,05 \text{ mol.l}^{-1}$  Tris-HCl tlmivým roztokom (pH 7,4) s prídavkom PMSF (inhibitor serínových proteáz;  $0,001 \text{ mol.l}^{-1}$ ) v pomere 1 ml homogenizačného roztoku na 0,2 g tkaniva a následným odstránením frakcie organel a nezhomogenizovaných buniek centrifugáciou pri  $1000\times \text{ g}$  (10 min; SIGMA 3–30K). Supernatant sme podrobili precipitácii hemoglobínu  $\text{ZnSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $1 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) pri  $25\,000\times \text{ g}$  (15 min, SIGMA 3–30K) a následným vysolením proteínov síranom amónnym na 30 % (odstránenie nukleových kyselín) a 60 % (vysolenie bielkovín). Sediment získaný centrifugáciou ( $25\,000\times \text{ g}$ , 15 min,  $4\text{ }^\circ\text{C}$ , SIGMA 3–30K) po druhom

Lipoxygenázu sme eluovali  $50 \text{ mmol.l}^{-1}$  fosforečnanovým tlmivým roztokom (pH 9,0) s obsahom Tween 20 (0,03% v/v; roztok D) (obr. 2).

Frakcie s najvyššou aktivitou LOX sme zakonzentrovali membránovým filtrom Amicon Ultra 50 kDa a po resuspendovaní v elučnom tlmivom roztoku Tris-HCl ( $50 \text{ mmol.l}^{-1}$ ; pH 7,5) naniesli na stĺpec Sephadex G-100 (20 cm x  $\varnothing$  14 mm; rýchlosť prietoku  $5 \text{ ml.min}^{-1}$ ). Frakcie s najvyššou aktivitou LOX sme zakonzentrovali membránovým filtrom Amicon Ultra 50 kDa.

### Stanovenie aktivity LOX

Aktivitu LOX vo vzorkách sme stanovili v UV oblasti pri 234 nm na spektrofotometri Lambda 35 UV/VIS Spectrometer (Perkin Elmer). Ako substrát sme použili solubilizovanú kyselinu linolovú v kon-



Obr. 2. Separácia bielkovín na hydrofóbnom nosiči

Na grafe je zobrazená elúcia bielkovín ( $A$  pri 280 nm); prerušovanou čiarou zmena gradientu síranu amónneho v elučnom roztoku (fosforečnanové tlmivé roztoky). Zvýraznená je oblasť spojených a zakonzentrovaných bielkovín LOX.

vysolení sme po resuspendovaní vo fosforečnanovom elučnom roztoku A ( $50 \text{ mmol.l}^{-1}$ ; pH 5,5; s  $1 \text{ mol.l}^{-1}$  koncentráciou síranu amónneho) podrobili frakcionácii hydrofóbnou chromatografiou.

### Purifikácia lipoxygenáz

Za účelom purifikácie LOX sme použili hydrofóbnou chromatografiu na stĺpci Phenyl-Sepharose CL-4B (13 cm x  $\varnothing$  14 mm; rýchlosť prietoku  $2 \text{ ml.min}^{-1}$ ). Na stĺpec ekvilibrovaný fosforečnanovým elučným roztokom A sme aplikovali resuspendovanú vzorku a po jeho naadsorbovaní sme stĺpec premyvali fosforečnanovými tlmivými roztokmi (pH 5,5;  $50 \text{ mmol.l}^{-1}$ ; gradient koncentrácie  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  v roztoku A-C:  $1,0\text{--}0,1 \text{ mol.l}^{-1}$ .

centrácii  $1 \text{ mmol.l}^{-1}$ . Enzymovú aktivitu ( $\text{nkat.ml}^{-1}$ ) sme vypočítali podľa Lambert–Beerovho zákona ako zmenu absorbancie v kvete o hrúbke 1 cm v čase 1 minúty.

### Stanovenie bielkovín

Bielkoviny vo vzorkách sme stanovili podľa Bradfordovej<sup>8)</sup>.

### Stanovenie hemoglobínu

Hemoglobín (Hb) vo vzorkách bol stanovený spektrofotometricky kyanomethemoglobínovou metódou (KIT – BioSystems, Španielsko).

**HPLC analýza**

Purifikovanú LOX (100  $\mu$ l enzýmového preparátu, t.j. 0,046 mg bielkovín) a komerčnú sójovú LOX (Lipoxidase from *Glycine max*, Type V; 0,05mg na vzorku) sme 20 min inkubovali s kyselinou arachidónovou (10  $\mu$ l 5% v/v etanolového roztoku, t.j. 1,514 mmol.l<sup>-1</sup>) v celkovom objeme 1 ml použitím Tris-HCl tlmivého roztoku (pH 7,5; 50 mmol.l<sup>-1</sup>). Vzniknuté hydroxy-produkty (HETE) sme extrahovali 2 $\times$  1 ml dietyléteru a po odparení rozpúšťadla uchovali v metanole pod inertnou atmosférou. Rovnakým spôsobom sme postupovali pri inkubácii s kyselinou linolovou (10  $\mu$ l 10% v/v etanolového roztoku; t.j. 3,214 mmol.l<sup>-1</sup>) a identifikácii ich hydroxy-produktov (HODE). Dvojnásobná koncentrácia kyseliny linolovej oproti arachidonátu bola zvolená z dôvodu predpokladanej vyššej afinity živočíšnych LOX ku kyseline arachidónovej.

Pred samotnou analýzou bola vzorka odparená do sucha prúdom dusíka a rozpustená v 200  $\mu$ l mobilnej fázy pre RP-HPLC metódu (chromatografia na reverzných fázach). Nástrek predstavoval 70  $\mu$ l vzorky. Separácia HETE prebiehala na nepolárnej stacionárnej fáze (Nucleosil 120-5 C18) gradientovou elúciou mobilnej fázy (okyslený metanol : voda; gradient zložky A 85–100%; gradient rýchlosti prietoku 0,2 až 0,4 ml.min<sup>-1</sup>), tzv. RP-HPLC metódou. Eluát sme zachytávali v čase 23-24 min, odparili v prúde dusíka a rekonštituovali v 100  $\mu$ l n-hexánu.

a 15-LOX. Zapojenie LOX v patologických procesoch je teda viazané na jednotlivé polohovo špecifické izoformy.

Purifikácii enzýmu predchádzalo úvodné prečistenie tkanivového homogenátu precipitáciou hemoglobínu Zn<sup>2+</sup> iónmi a vysolením bielkovín síranom amónnym. Týmto postupom sme získali zo 48 ml homogenátu tkaniva 7,3 ml enzýmového preparátu, pričom špecifická aktivita LOX sa zvýšila 3,5 násobne (tab. 1).

Na purifikáciu LOX sme použili chromatografiu na hydrofóbnom a gélovom adsorbente. LOX je pri hodnote pH blízkej jej izoelektrickému bodu hydrofóbnym proteínom a je zadržovaná hydrofóbnymi silami v matrici chromatografickej náplne. K elúcii enzýmu dochádza až zmenou pH a prerušením väzieb neiónovým tenzidom Tween 20. Podobne purifikovali LOX zo sóje Flurkey a kol.<sup>9)</sup> Frakcie s najvyššou peroxidázovou aktivitou sme spojili (84–96) (viz obr. 2), zakoncentrovali pomocou membránového filtra Amicon Ultra 50 kDa a aplikovali na stĺpec Sephadex G-100. Elúciou tlmivým roztokom a stanovením aktivity sme frakcie s najvyššou lipoxygenázovou aktivitou (frakcie č. 10–18) opätovne spojili a zakoncentrovali membránovým filtrom. Vzorku o objeme 2 ml s 39,69-násobným (tab. 1) prečistením sme používali ako enzýmový roztok pre HPLC stanovenia.

Hemoglobín (Hb) v homogenáte bol stanovený ako 100%, precipitáciou Zn<sup>2+</sup> iónmi (1 mmol.l<sup>-1</sup>) sme odstránili 83,1% Hb s tým, že lipoxygenázová aktivita vo vzorke klesla o 48,8%. Tento pokles však mohol súvisieť

Tab. 1. Sumarizácia LOX charakteristík v jednotlivých purifikačných stupňoch

Použitá metóda	Koncentrácia bielkovín (mg/ml)	Aktivita (nkat/ml)	Špecifická aktivita (nkat/mg)	Purifikačný stupeň
hrubý homogenát	15,50	25,20	1,62	1,00
precipitácia ZnCl <sub>2</sub>	2,69	12,90	4,80	2,96
vysolenie bielkovín 70% (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	3,40	19,46	5,72	3,53
Phenyl Sepharose CL-4B	0,68	31,60	46,50	28,70
Sephadex G-100	0,46	29,60	64,30	39,69

Identifikácia polohových izomérov HETE prebiehala na polárnom adsorbente (Zorbax Rx-SIL) elúciou zmesou okyslený n-hexán : 2-propanol (99 : 1 v/v; rýchlosť prietoku 0,2 ml.l<sup>-1</sup>), tzv. SP-HPLC metódou (chromatografia na priamej fáze). Nástrek predstavoval 50  $\mu$ l vzorky. HPLC analýza prebiehala na kvapalinovom chromatografе Agilent Technologies 1050 Series (Holbron, SRN) v Toxikologickom a antidopingovom centre (TAC).

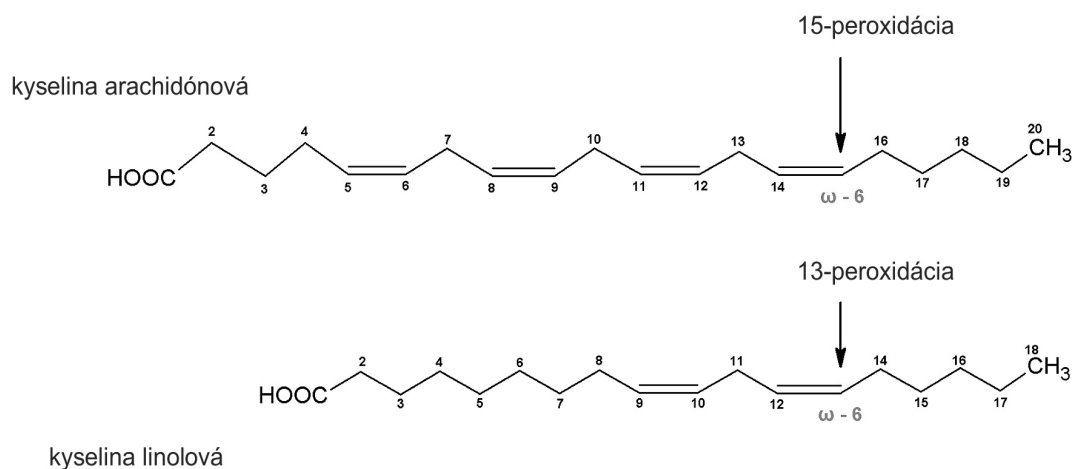
**Výsledky a diskusia**

Lipoxygenázy sú v rámci metabolickej premeny kyseliny arachidónovej na biologicky významné eikozanoidy predmetom intenzívnych štúdií. Cicavčie LOX sa líšia polohovou špecificitou a uhlíkovým atómom, na ktorý sa aduje molekula kyseliny do štruktúry kyseliny arachidónovej. Nomenklatúra vychádza z polohy, v ktorej dochádza k dioxygenácii dvojnej väzby. Podľa toho sú známe polohovo a priestorovo špecifické 5-, 8-, 12-

s poklesom kvázi-lipoxygenázovej aktivity Hb<sup>10)</sup>. K úplnému odstráneniu Hb sme dospeli vo vzorke purifikovanej na stĺpci Phenyl-Sepharose CL-4B (údaje nie sú uvedené).

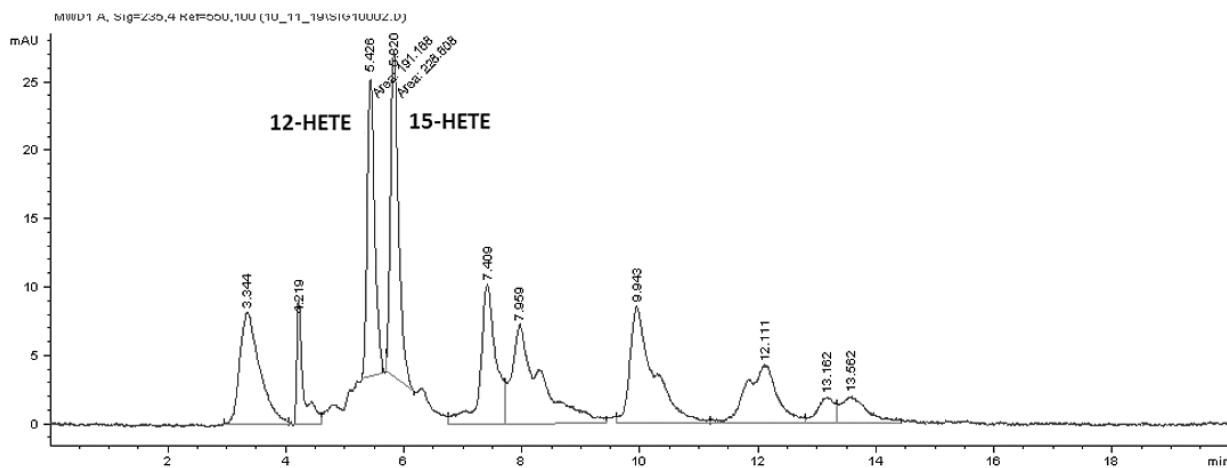
Purifikovaný enzým sme inkubovali s kyselinou arachidónovou (20:4, n-6) a linolovou (18:2, n-6). Súčasne sme analyzovali tvorbu hydroxyproduktov komerčnou sójovou LOX (Lipoxidase from *Glycine max*, Type V), ktorá sa vyznačuje 13(S)-peroxidázovou aktivitou. V dôsledku vstupu substrátu do substrát-viažucej dutiny CH<sub>3</sub>- koncom, peroxidácia prebieha vždy v totožnej vzdialenosti od metylového konca (obr. 3). To umožňuje identifikáciu primárnej peroxidázovej aktivity aj u duálne špecifických LOX.

HPLC analýzou hydroxyproduktov AA v zmesi s purifikovanou LOX sme identifikovali tvorbu 12- a 15-HETE v pomere 1,0 : 1,38 (obr. 4). Analýzou produktov LA sme identifikovali prítomnosť 9- a 13-HODE v pomere 1,0 : 1,54 (obr. 5 a 6). Súčasne sme analyzovali tvorbu hydroxyproduktov komerčnou LOX zo sóje (Lipoxidase from *Glycine max*, Type V) inkubáciou s AA a LA, kto-



Obr. 3. Peroxidácia substrátu enzýmom s  $\omega$ -6 katalytickou aktivitou.

Lipoxygenázy katalyzujú peroxidáciu substrátu od -CH<sub>3</sub> konca, v prípade 15-LOX tak bude vznikáť z kyseliny arachidónovej 15-HETE a z kyseliny linolovej 13-HODE.



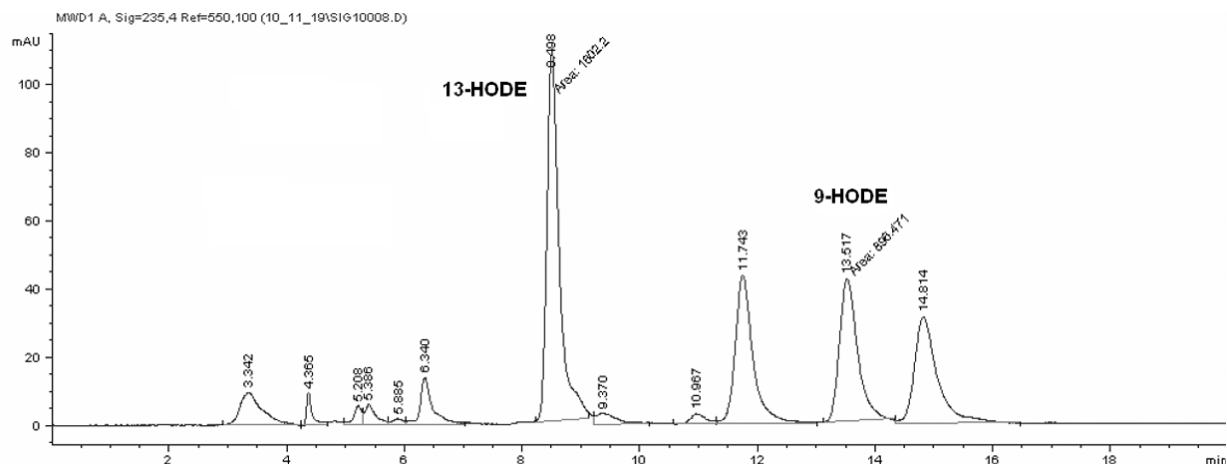
Obr. 4. SP-HPLC záznam produktov inkubácie vzorky s kyselinou arachidónovou  
Rt = 5,426: 12-HETE; Rt = 5,820: 15-HETE

rá sa vyznačuje 13(S)-peroxidázovou aktivitou. V analýze sme taktiež identifikovali tvorbu 9-HODE, avšak vo výrazne nižšej miere (1,0 : 2,84 v prospech 13-HODE). Inkubáciou s AA bol pomer 15-HETE k 12-HETE ešte výraznejší (100 : 1) (obr. 6). Výrazný rozdiel v aktivitách purifikovanej a sójovej LOX (asi 30-násobný) pri použití zhodného množstva bielkoviny enzýmu je pravdepodobne spôsobený stále nedostatočným stupňom prečistenia LOX z tkanivového preparátu.

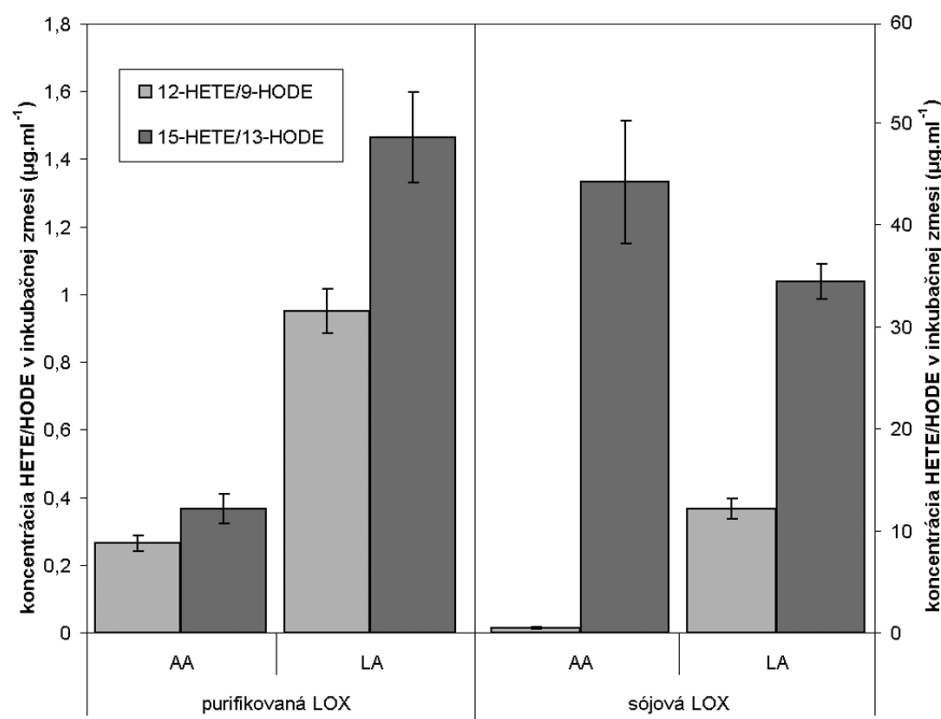
Uvedené výsledky vysvetľuje obrázok 3. Sójová LOX sa vyznačuje tvorbou polohovo špecifickej 13(S)-HODE v prípade LA a 15(S)-HETE v prípade AA, čiže sa vyznačuje  $\omega$ -6 aktivitou, čo je vlastnosť 15-LOX enzýmov. Kým 15-LOX-2 je vysoko špecifická a tvorí iba 15(S)-HETE, 15-LOX-1 premieňa AA na 15-HETE a menšie množstvo 12-HETE<sup>11</sup>). Purifikovaná lipoxygenáza cytozolovej frakcie pľúc potkana má rovnakú  $\omega$ -6

aktivitu, taktiež tvorí významné množstvo sekundárneho produktu: 12-HETE ( $\omega$ -9) z arachidonátu a 9-HODE ( $\omega$ -10) z LA. Rozdielnosť peroxidácie je spôsobená tým, že vznikajúci radikál kyseliny arachidónovej (počas katalytického cyklu) konjuguje so susediacimi násobnými väzbami a utvára produkt s najnižšou energiou. Na základe spektra produktov nami purifikovanej LOX môžeme predpokladať, že sme purifikovali a identifikovali 15-LOX-1, enzým s duálnou polohovou špecificitou.

Úloha 15-LOX-1, nazývanej taktiež retikulocytová 15-LOX alebo ALOX15, bola preukázaná v progresii rakoviny prostaty<sup>12</sup>), ale tiež v indukcii apoptózy kolorektálneho karcinómu<sup>13</sup>). Zvýšená aktivita 15-LOX-1 v epitelových bunkách pľúc je prozápalovým signálom v patogenéze astmy a ďalších zápalových ochoreniach pľúc<sup>14</sup>). Izolovanú izoformu LOX tak môžeme považovať za perspektívny cieľ v terapii uvedených ochorení.



Obr. 5. SP-HPLC záznam produktů inkubace vzorky s kyselinou linolovou  
Rt = 8,498: 13-HODE; Rt = 13,517: 9-HODE



Obr. 6. Porovnání spektra produktů purifikované a sójové LOX inkubovaných s AA a LA

**Konflikt zájmů:** žádný.

## Literatura

1. **Werz O., Steinhilber D.** Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors. *Pharmacol Therapeut.* 2006; 112, 701–718.
2. **Radmark O., Werz O., Steinhilber D., Samuelsson B.** 5-lipoxygenase: regulation of expression and enzyme activity. *Trends Biochem Sci* 2007; 32, 332–341.
3. **González-Pérez A., Claria, J.** New approaches to the modulation of the cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. *Curr Top In Med Chem* 2007; 7, 297–309.
4. **Cyrus T., Pratico D., Zhao L., Witzlum J. L., Rader D. J., Rokach J., FitzGerald G. A., Funk C.D.** Absence of 12/15-

lipoxygenase expression decreases lipid peroxidation and atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001; 103, 2277–2282.

5. **Iversen L., Kragballe K.** Arachidonic acid metabolism in skin health and disease. *Prostag Oth Lipid M* 2000; 63, 25–42.
6. **Powell W.S., Rokach J.** Biochemistry, biology and chemistry of the 5-lipoxygenase product 5-oxo-EETE. *Prog Lipid Res* 2005; 44, 154–183.
7. **Buczynski M. W., Dumlao D. S., Dennis E. A.** Thematic review series: Proteomics. An integrated omics analysis of eicosanoid biology. *J Lipid Res* 2009; 50, 1015–1038.
8. **Bradford, M. M.** A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. *Anal Biochem* 1979; 72, 248–254.

9. **Flurkey W. H., Young L. W., Jen J. J.** Separation of soybean lipoxygenase and peroxidase by hydrophobic chromatography. *J Agric Food Chem* 1978; 26, 1474–1476.
10. **Hover C. G., Kulkarni A. P.** A simple and efficient method for hemoglobin removal from mammalian tissue cytosol by zinc sulfate and its application to the study of lipoxygenase. *Prostag Leukotr Ess* 2000; 62, 97–105.
11. **Calandria J. M., Marcheselli V. L., Mukherjee P. K., Uddin J., Winkler J. W., Petasis N. A., Bazan N. G.** Selective survival rescue in 15-lipoxygenase-1-deficient retinal pigment epithelial cells by the novel docosahexaenoic acid-derived mediator, neuroprotectin D1. *J Biol Chem* 2009; 284, 17877–17882.
12. **Jiang W. G., Watkins G., Douglas-Jones A., Mansel R. E.** Reduction of isoforms of 15-lipoxygenase (15-LOX)-1 and 15-LOX-2 in human breast cancer. *Prostag Leukotr Ess* 2006; 74, 235–245.
13. **Shureiqi I., Jiang W., Zuo X., Wu Y., Stimmel J. B., Leesnitzer L. M., Morris J. S., Fan H. Z., Fischer S. M., Lippman S. M.** The 15-lipoxygenase-1 product 13-S-hydroxy-octadecadienoic acid down-regulates PPAR- $\delta$  to induce apoptosis in colorectal cancer cells. *P Natl Acad Sci USA* 2003; 100, 9968–9973.
14. **Liu C., Xu D., Liu L., Schain F., Brunnström A., Björkholm M., Claesson H. E., Sjöberg J.** 15-lipoxygenase-1 induces expression and release of chemokines in cultured human lung epithelial cells. *Am J Physiol* 2009; 297, L196–L203.



## PRAKTICKÝ SLOVNÍK MEDICÍNY, 10. aktualizované vydání

Martin Vokurka, Jan Hugo a kol.

**Maxdorf 2011, 520 str.**  
**ISBN: 978-80-7345-262-9**  
**Cena: 595 Kč**  
**Formát: A5, váz.**

Desáté, rozšířené vydání úspěšného lékařského výkladového slovníku pro širokou veřejnost obsahuje více než 11 000 hesel a rozsáhlou přílohu normálních laboratorních hodnot. Srozumitelný a přehledný výklad doplněný příklady a ilustracemi umožňuje porozumět tomu, co lékař píše a říká, tj. lékařským zprávám, nálezům apod. Čtenář také získá jistotu, jak odborné pojmy vyslovit

a jak je používat. K proniknutí do jazyka medicíny dále přispívá přehled a výklad lékařských zkratk a vysvětlení slangových výrazů užívaných zdravotníky.

Hesla zahrnují orgány lidského těla, jejich funkce a poruchy, popis několika set nemocí a syndromů, jejich příznaků, lékařských vyšetření a různých způsobů léčby, přibližně 1500 hesel se vztahuje k lékům. Pozornost je věnována zvláště nemocem srdce a cév (infarkt myokardu, angina pectoris, vysoký krevní tlak), zhoubným nemocem (nádory, leukemie), cukrovce, nemocem žláz s vnitřní sekrecí, kožním nemocem, ženským nemocem, duševním chorobám (včetně různých závislostí) či poruchám v oblasti sexuality. Významnou oblastí je těhotenství a porod, velký počet hesel se týká vrozených nemocí a poruch. Poučné a zajímavé bývá také vysvětlení původu slov (etymologie), kterým jsou mnohá hesla doplněna.

O oblibě slovníku svědčí i 94 000 dosud prodaných výtisků v předchozích devíti postupně rozšiřovaných vydáních.

**Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.**