

## 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 • Lídia Bezáková

Došlo 24. októbra 2011 /Prijato 28. novembra 2011

### Súhrn

Lipoxygenázy (LOX) tvoria rodinu lipidy peroxidujúcich enzýmov, ktoré katalyzou reakcie achirálnych polynenasýtených mastných kyselín s kyslíkom tvoria chirálne peroxidové produkty vysokej polohovej a priestorovej izomérnej 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 podrobenej separácii na nepolárnom systéme (RP-HPLC) a identifikácii na polárnom adsorbente (SP-HPLC). U purifikovaného enzýmu bola dokázaná duálna polohová špecifita 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,

lipooxygenase from rat lung cytoplasma 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

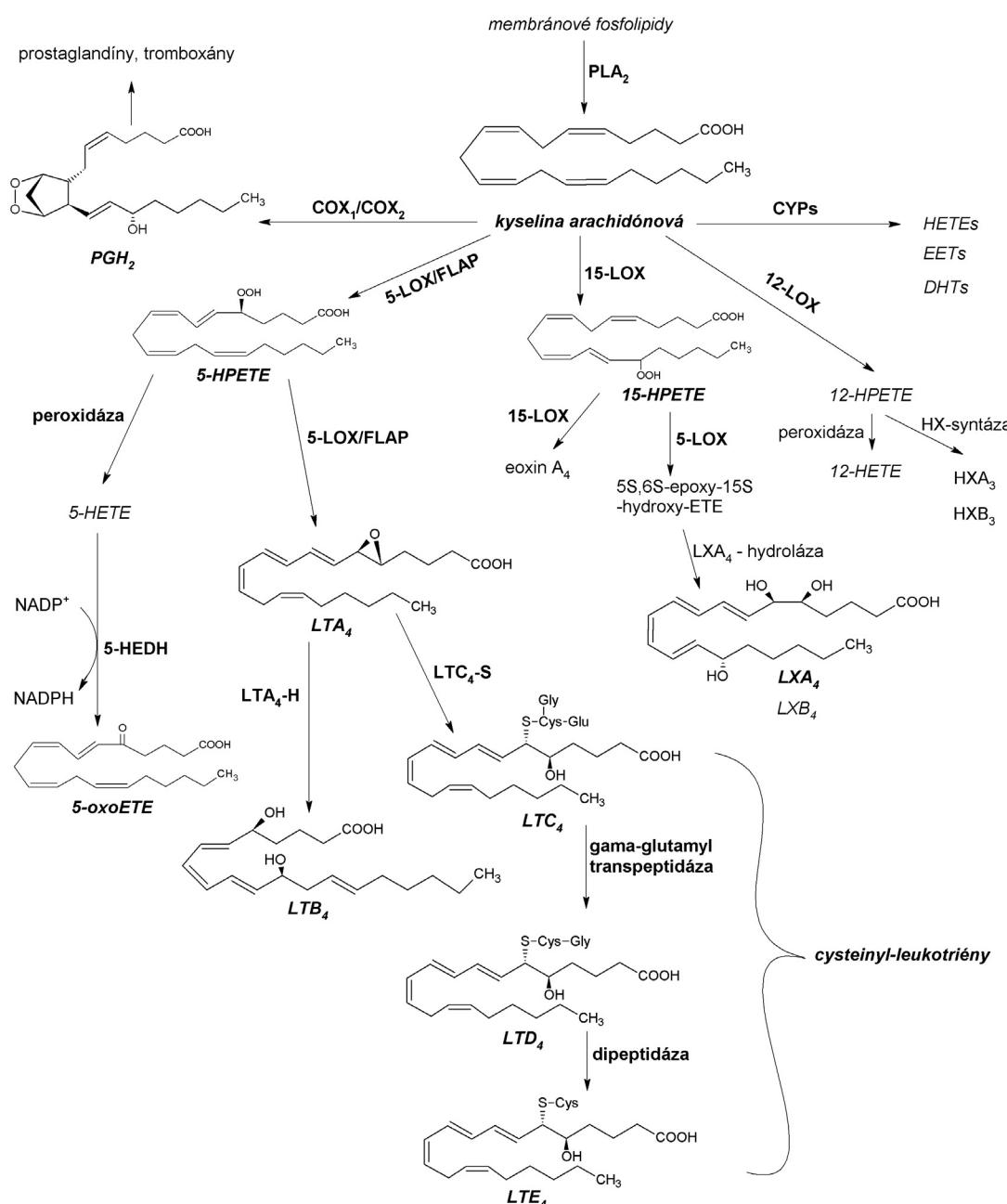
### Úvod

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 uhľíkov obsahujúce metabolity sú zapojené vo vnútro- a medzibunkových signalačných a komunikačných procesoch tak u rastlín, ako aj u živočíchov.

Živočíšne LOX sú vo vzťahu k ich polohovej špecifite 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 fosforiláciou. 12- a 15-LOXs sa zúčastňujú najmä prostredníctvom metabolítov hydroxyeikozatetraénových kyselín (HETE) v rozvoji kardiovaskulárnych ochorení ale aj metastázovým potenciáлом nádorových buniek<sup>3, 4)</sup>. Tieto enzýmy sa vyznačujú existenciou viacerých izoforiem, každá s jedinečným spektrom primárnych produktov<sup>5)</sup> a vysokou

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

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



Obr. 1. Metabolické dráhy kyseliny arachidónovej 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 fosfolipídov metabolizovaná cyklooxygenázami (COX), cytochrómom P-450 (CYP) alebo lipoxygenázami (obr. 1). Oxygenáciu polynenasýtených mastných kyslík 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-oxoekozatetraénovou 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 leukotriénmi vyvolané reakcie pri zápale. Najmenej prebádanými eikozanoidmi sú eoxíny (EX) a hepxoxíny (HX), popisované ako prozápalové cytokíny<sup>7)</sup>.

Cieľom predloženej práce bolo izolovať a purifikovať lipoxygenázy vyskytujúce sa v cytoplazme plúcneho tkiva 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 polynenasýtej mastnej kyseliny. V prípade LOX s duálnou polohovou špecifitou je potrebné porovnať so súčasne inkubovaným príbužným enzymom s rovnakou polohovou špecifitou.

## Experimentálna časť

### Príprava vzoriek z cytozolovej frakcie plúcneho tkaniva

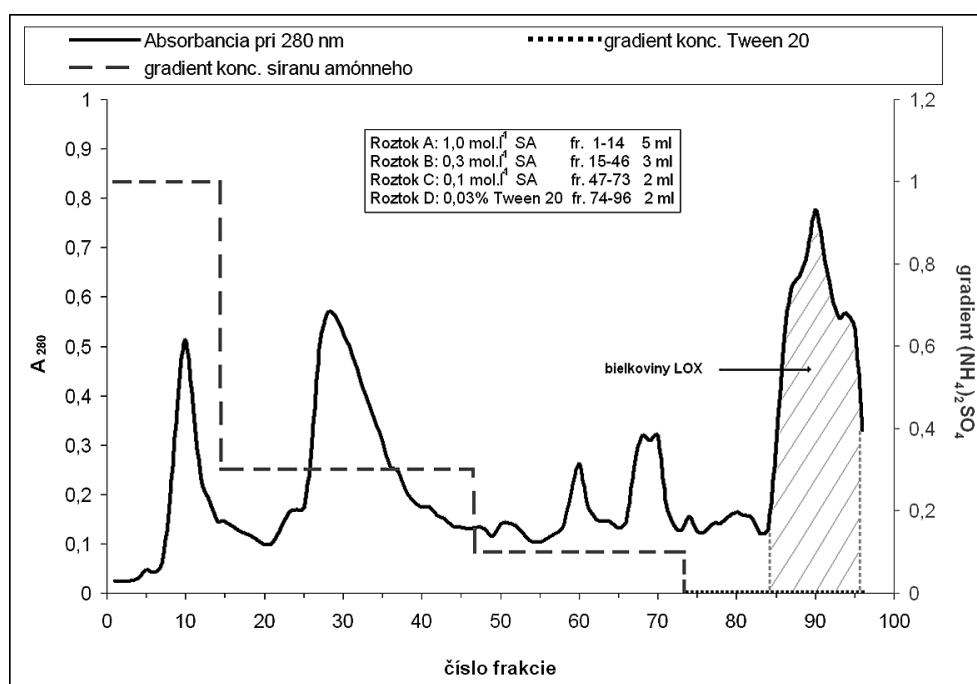
Cytozolovú frakciu LOX sme získali homogenizáciou tkaniva s  $0,05 \text{ mol.l}^{-1}$  Tris-HCl tlmivým roztokom (pH 7,4) s prídavkom PMSF (inhibítora serínových proteáz;  $0,001 \text{ mol.l}^{-1}$ ) v pomere 1 ml homogenizačného roztoku na 0,2 g tkaniva a následným odstránením frakcie organel a nezhomogenizovaných buniek centrifugáciou pri  $1000x g$  (10 min; SIGMA 3–30K). Supernatant sme podrobili precipitáciu hemoglobínu  $\text{ZnSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $1 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) pri  $25\,000x g$  (15 min, SIGMA 3–30K) a následným vysolením proteínov síranom amónnym na 30 % (odstránenie nukleových kyselín) a 60 % (vysolenie bielkovín). Sediment získaný centrifugáciou ( $25\,000x g$ , 15 min,  $4^\circ\text{C}$ , 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 zakoncentrovali 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  $\varnothing 14 \text{ mm}$ ; rýchlosť prietoku  $5 \text{ ml.min}^{-1}$ ). Frakcie s najvyššou aktivitou LOX sme zakoncentrovali membránovým filtrom Amicon Ultra 50 kDa.

### Stanovenie aktivity LOX

Aktivitu LOX vo vzorkách sme stanovili v UV oblasti pri  $234 \text{ nm}$  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  $280 \text{ nm}$ ); prerošovanou čiarou zmena gradientu síranu amónneho v elučnom roztoku (fosforečnanové tlmivé roztoky). Zvýraznená je oblasť spojených a zakoncentrovaných 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 frakcionáciu hydrofóbnej chromatografiou.

### Purifikácia lipoxygenáž

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

centrácií  $1 \text{ mmol.l}^{-1}$ . Enzýmovú aktivitu ( $\text{nkat.ml}^{-1}$ ) sme vypočítali podľa Lambert-Beerovoho zákona ako zmenu absorbancie v kyvete o hrúbke  $1 \text{ cm}$  v čase  $1 \text{ minúty}$ .

### 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 µl enzymového 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 µl 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 2×1 ml dietyléteru a po odparení rozpúšťadla uchovali v metanole pod inertnou atmosférou. Rovnakým spôsobom sme postupovali pri inkubácii s kyselinou linolovou (10 µl 10% v/v etanolového roztoku; t.j. 3,214 mmol.l<sup>-1</sup>) a identifikácií ich hydroxy-produktov (HODE). Dvojnásobná koncentrácia kyseliny linolovej oproti arachidonátu bola zvolená z dôvodu predpokladanej vyššej affinity živočíšnych LOX ku kyseline arachidónovej.

Pred samotnou analýzou bola vzorka odparená do sucha prúdom dusíka a rozpustená v 200 µl mobilnej fázy pre RP-HPLC metódu (chromatografia na reverz-ných fázach). Nástrek predstavoval 70 µl 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 rýchlosť 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 µl n-hexánu.

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

Purifikáciu enzymu 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 enzymového preparátu, pričom špecifická aktivita LOX sa zvýšila 3,5 násobne (tab. 1).

Na purifikáciu LOX sme použili chromatografiu na hydrofóbnom a gélom adsorbente. LOX je pri hodnote pH blízkej jej izoelektrickému bodu hydrofóbnym proteínom a je zadržiavaná hydrofóbnymi silami v matrici chromatografickej náplne. K elúciu enzymu 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) opäťovne spojili a zakoncentrovali membránovým filtrom. Vzorku o objeme 2 ml s 39,69-násobným (tab. 1) prečistením sme používali ako enzymový 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 µl vzorky. HPLC analýza prebiehala na kvapalinovom chromatografe Agilent Technologies 1050 Series (Holbron, SRN) v Toxikologickom a antidopingovom centre (TAC).

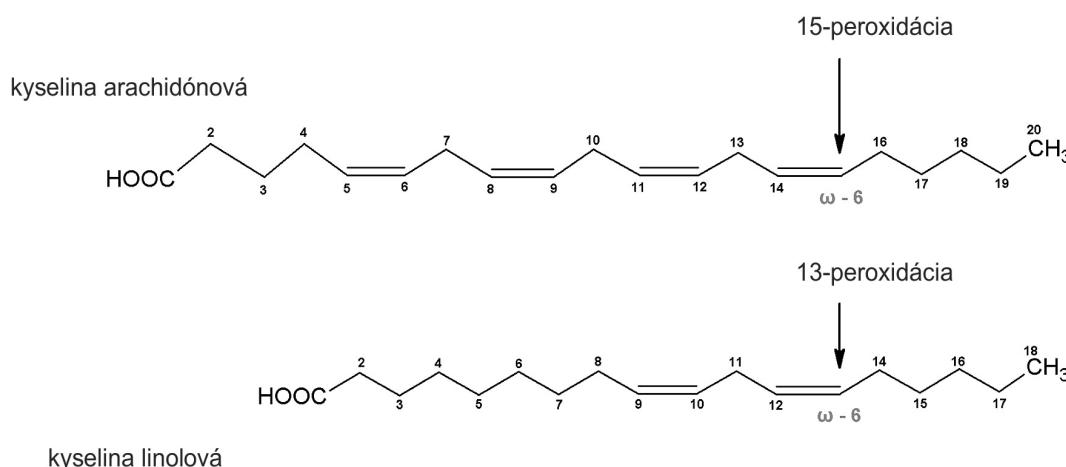
### Výsledky a diskusia

Lipoxygenázy sú v rámci metabolickej premeny kyseliny arachidónovej na biologicky významné eikozanoidy predmetom intenzívnych štúdií. Cicavčie LOX sa líšia polohovou špecifitou a uhlíkovým atómom, na ktorý sa aduje molekula kyslíka 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-

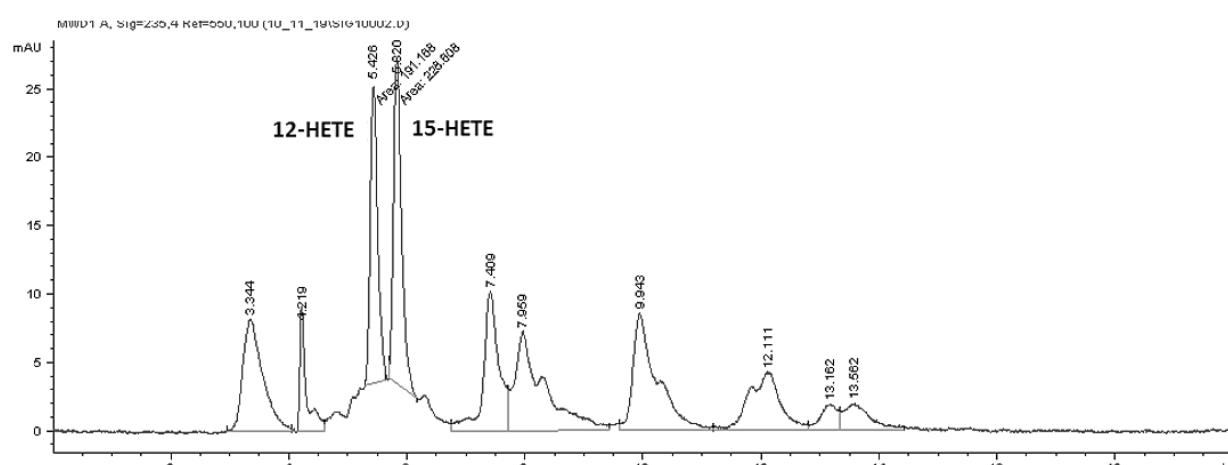
s poklesom kvázi-lipoxygenázovej aktivity Hb<sup>10)</sup>. K úplnému odstráneniu Hb sme dospeli vo vzorke purifikovanej na stĺpci Phenyl-Sepharose CL-4B (údaje nie sú uvedené).

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

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



Obr. 3. Peroxidácia substrátu enzymom s  $\omega$ -6 katalytickej aktivitou.  
Lipoxygenázy katalyzujú peroxydáciu substrátu od  $-\text{CH}_3$  konca, v prípade 15-LOX tak bude vznikať z kyseliny arachidónovej 15-HETE a z kyseliny linolovej 13-HODE.



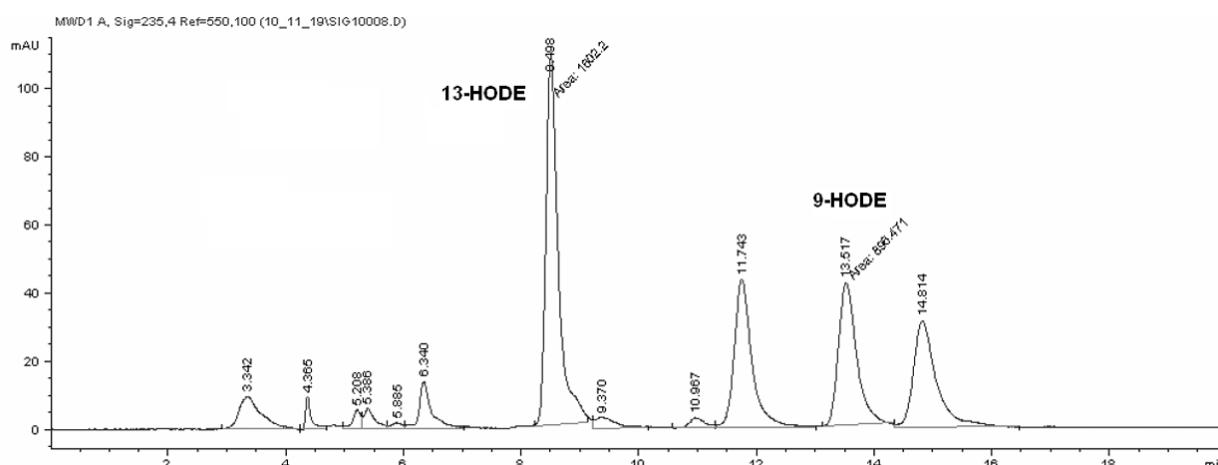
Obr. 4. SP-HPLC záznam produktov inkubácie vzorky s kyselinou arachidónovou  
 $R_t = 5,426$ : 12-HETE;  $R_t = 5,820$ : 15-HETE

rá sa vyznačuje 13(S)-peroxidázovou aktivitou. V analyte 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 enzymu je pravdepodobne spôsobený stále nedostatočným stupňom prečistenia LOX z tkanivového preparátu.

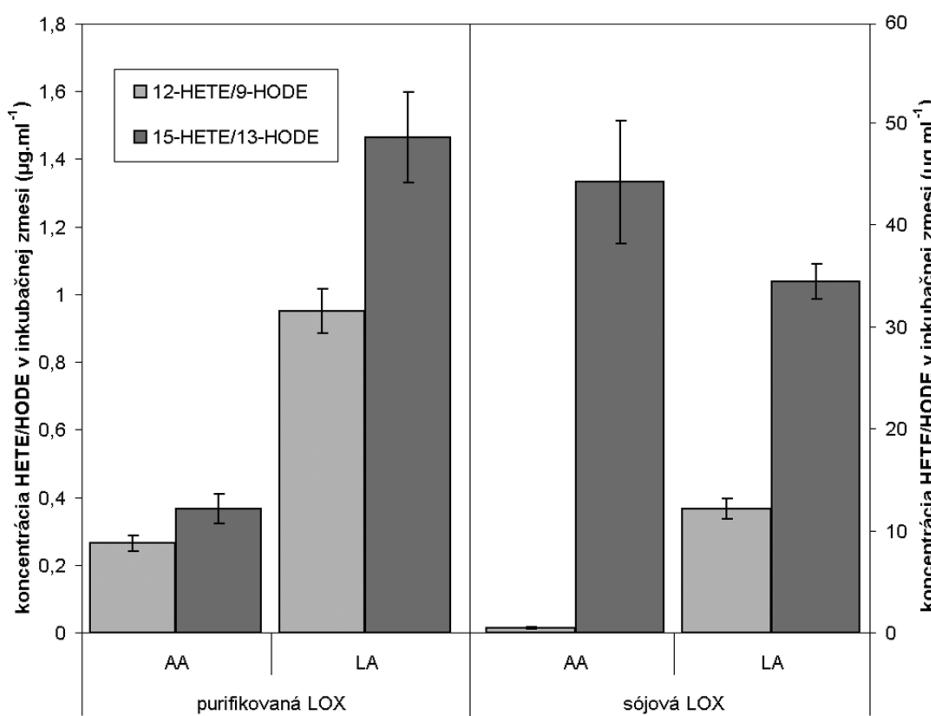
Uvedené výsledky vysvetľuje obrázok 3. Sójová LOX sa vyznačuje tvorbou polohovo špecifickej 13(S)-HODE v prípade LA a 15(S)-HETE v prípade AA, čiže sa vyznačuje  $\omega$ -6 aktivitou, čo je vlastnosť 15-LOX enzymov. Kým 15-LOX-2 je vysoko špecifická a tvorí iba 15(S)-HETE, 15-LOX-1 premieňa AA na 15-HETE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

aktivitu, taktiež tvorí významné množstvo sekundárneho produkta: 12-HETE ( $\omega$ -9) z arachidonátu a 9-HODE ( $\omega$ -10) z LA. Rozdielnosť peroxydácie je spôsobená tým, že vznikajúci radikál kyseliny arachidónovej (počas katalytickejho 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, enzym s duálnou polohovou špecifitou.

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



Obr. 5. SP-HPLC záznam produktov inkubácie vzorky s kyselinou linolovou  
R<sub>t</sub> = 8,498: 13-HODE; R<sub>t</sub> = 13,517: 9-HODE



Obr. 6. Porovnanie spektra produktov purifikovanej a sójovej LOX inkubovaných s AA a LA

Konflikt záujmov: žiadny.

## Literatúra

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-Périz 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. *Prostagl Lipid M* 2000; 63, 25–42.
6. Powell W.S., Rokach J. Biochemistry, biology and chemistry of the 5-lipoxygenase product 5-oxo-ETE. *Prog Lipid Res* 2005; 44, 154–183.
7. Buczynski M. W., Dumla 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 Leukot 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 Leukot 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.

DESÁTÉ 10 AKTUALIZOVANÉ VYDÁNÍ

**Praktický slovník MEDICÍNY**

Martin Vokurka • Jan Hugo

11 000 HESEL S VÝKLADEM PRO ŠIROKOU VEŘEJNOST

## 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 zkratek i 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 uvedte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.**