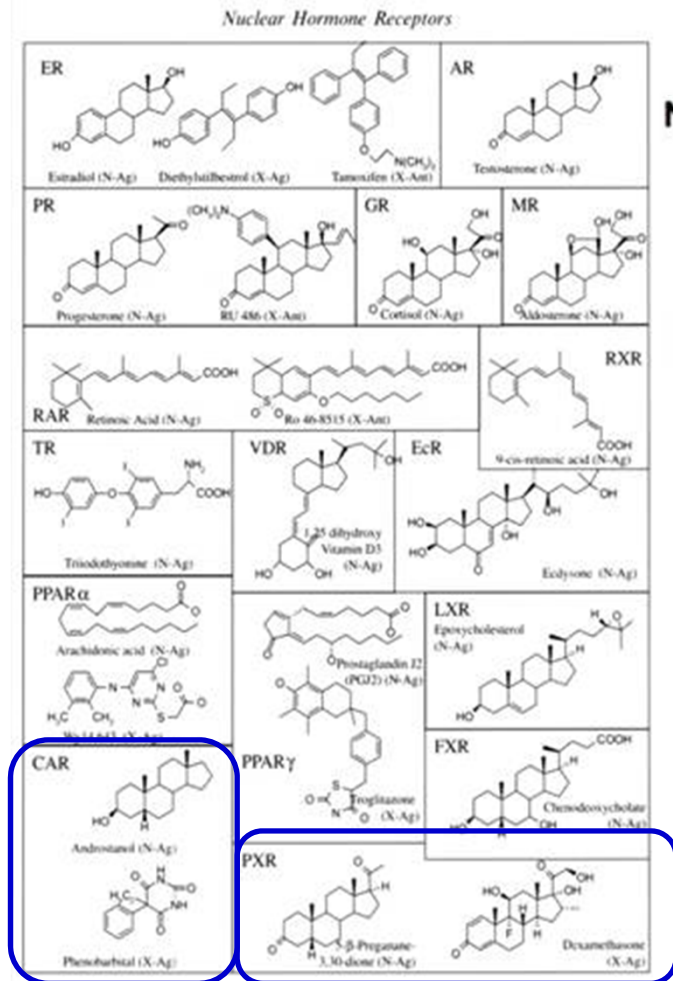


Jaderné receptory II

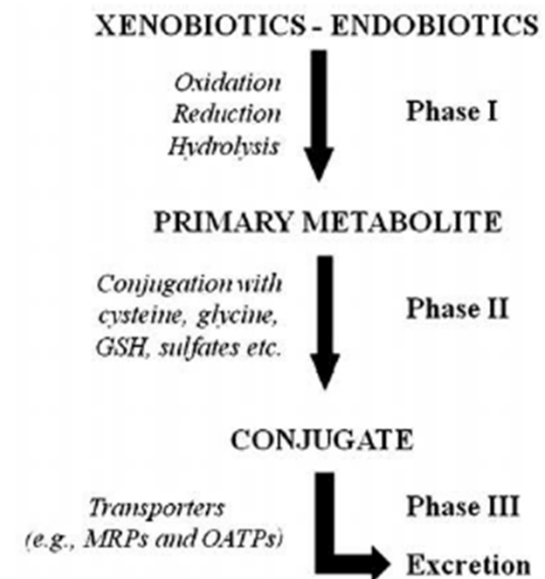
JADERNÉ RECEPTORY II



	Endocrine Receptors	Adopted Orphan Receptors	Orphan Receptors
Ligands:	High-affinity, hormonal lipids	Low-affinity, dietary lipids	Unknown
	ER α, β PR AR GR MR	RXR α, β, γ PPAR α, β, γ LXR α, β FXR PXR/SXR CAR	SF-1 LRH-1 DAX-1 SHP TLX PNR NGFI-B α, β, γ ROR α, β, γ ERR α, β, γ RVR α, β, γ GCNF TR 2,4 HNF-4 COUP-TF α, β, γ

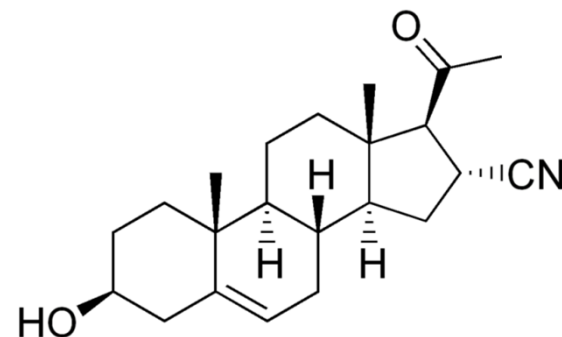
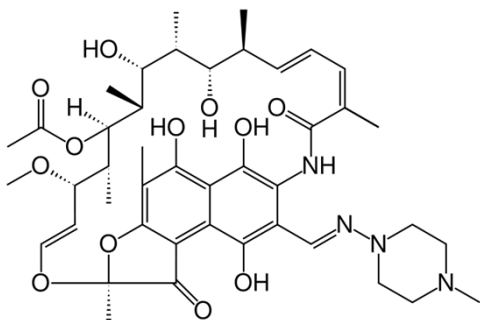
PXR a CAR a metabolismus xenobiotik

- oba tyto receptory řadíme mezi tzv. **sirotčí jaderné receptory** (není znám jejich přirozený endogenní ligand), přestože jsou známy jak endogenní, tak exogenní sloučeniny aktivující tyto receptory;
- oba hrají velmi významnou úlohu v regulaci metabolismu xenobiotik, ale i některých endogenních látek (např. metabolismus cholesterolu);



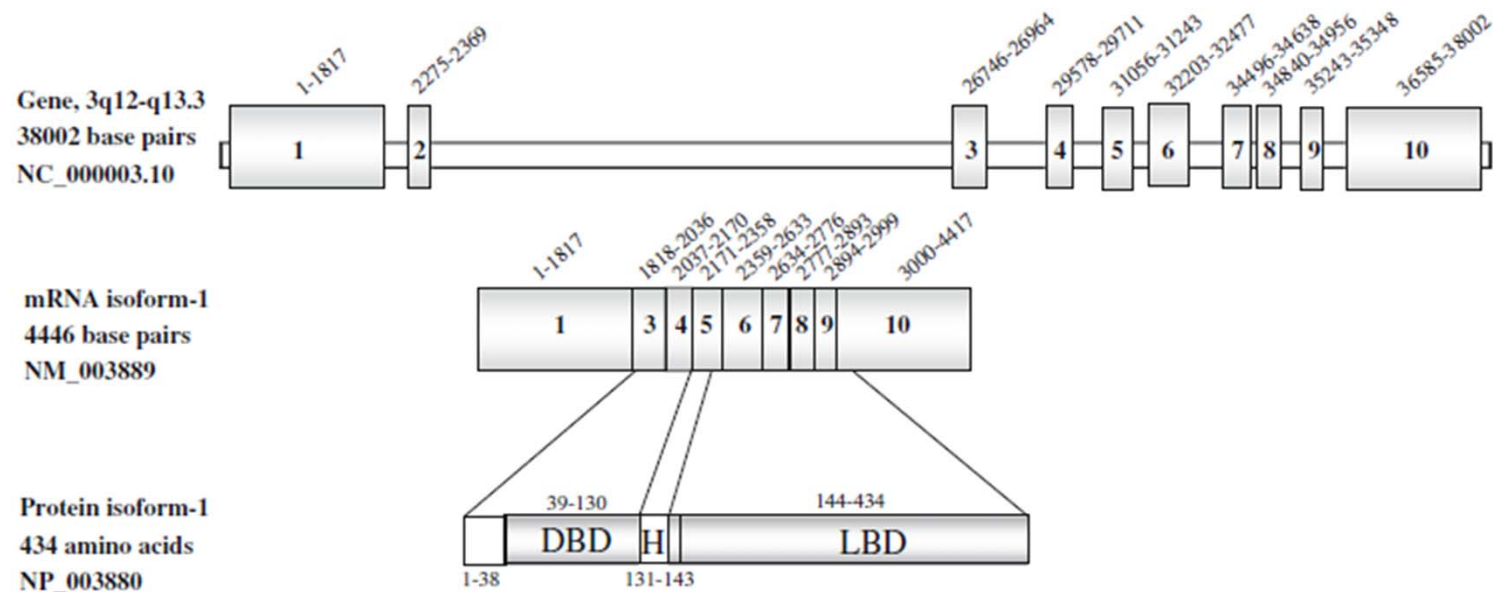
Pregnanový X receptor (PXR)

- jaderný receptor, řazený mezi tzv. sirotčí jaderné receptory (není znám jeho přirozený endogenní ligand);
- je aktivován jak některými toxickými endogenními metabolity, tak toxickými exogenními sloučeninami;
- jeho hladina je vysoká zejména v trávicí soustavě (tenké střevo, játra) a ledvinách; je však exprimován v řadě dalších orgánů;
- modelový ligand – **rifampicin** – antibiotikum, využívané např. při léčbě tuberkulózy a lepry; specifický pro člověka (králíka); naopak u potkanů a myší je modelovým ligandem **pregnenolon 16 α -karbonitril (PCN)** – **inducibilita PXR je závislá na druhu!!**;

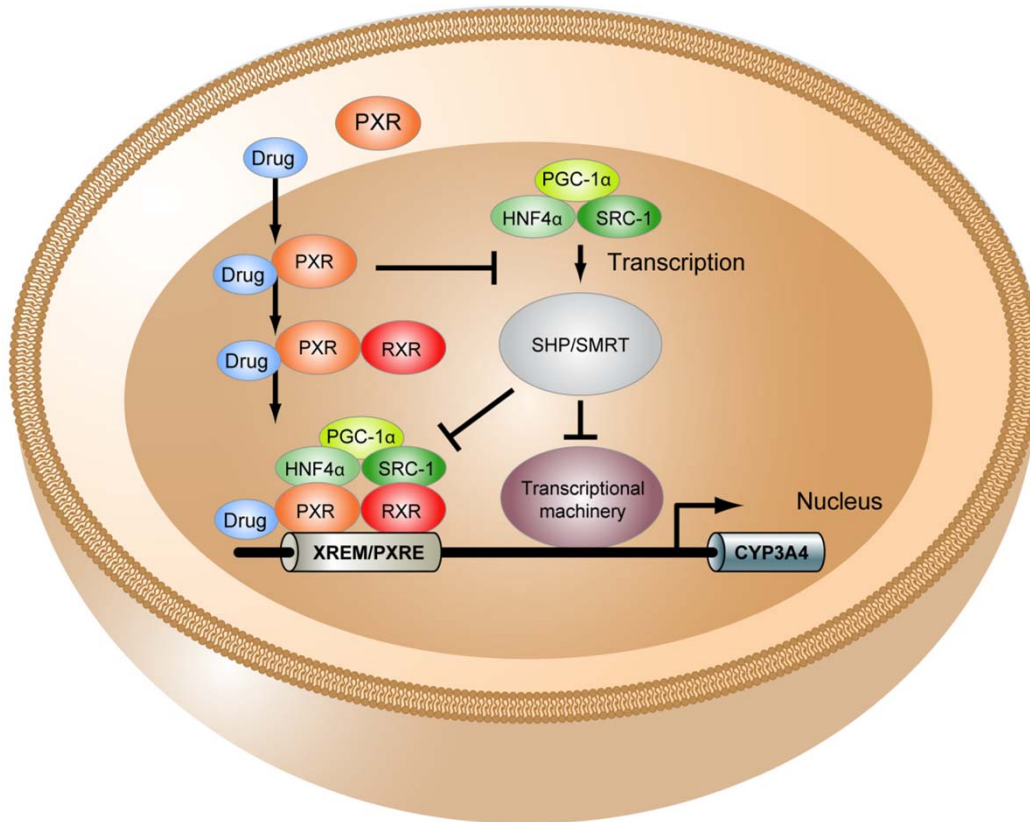


Pregnanový X receptor (PXR)

- u člověka je PXR kódován genem *NR1I2* (chr 3, loc 3q12 –q13.3);
- 10 exonů – řada isoformem vznikajících nejen alternativním sestřihem, ale i v důsledku různých polymorfismů (téměř 30);

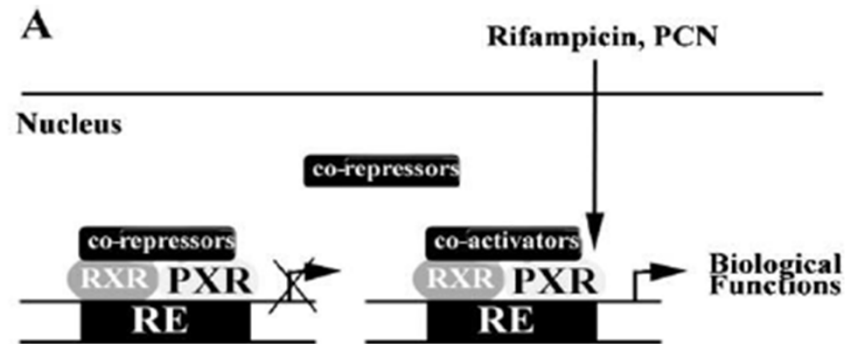


Aktivace PXR



- PXR je primárně lokalizován v jádře;
- za nepřítomnosti ligandu, jsou aktivně transkribovány sirotčí jaderné receptory, jako např. *small heterodimer partner* (SHP) a *silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptors* (SMRT), které vedou k inhibici transkripce cílového genu PXR.
- transkripce SHP/SMRT je blokována ligandem-aktivovaným PXR a ten zároveň vytvoří komplex s RXR a následně s SRC-1 a dalšími koaktivátory. Tento komplex se váže na PXR responzivní elementy (PXRRE).

Alternativní mechanismy aktivace PXR



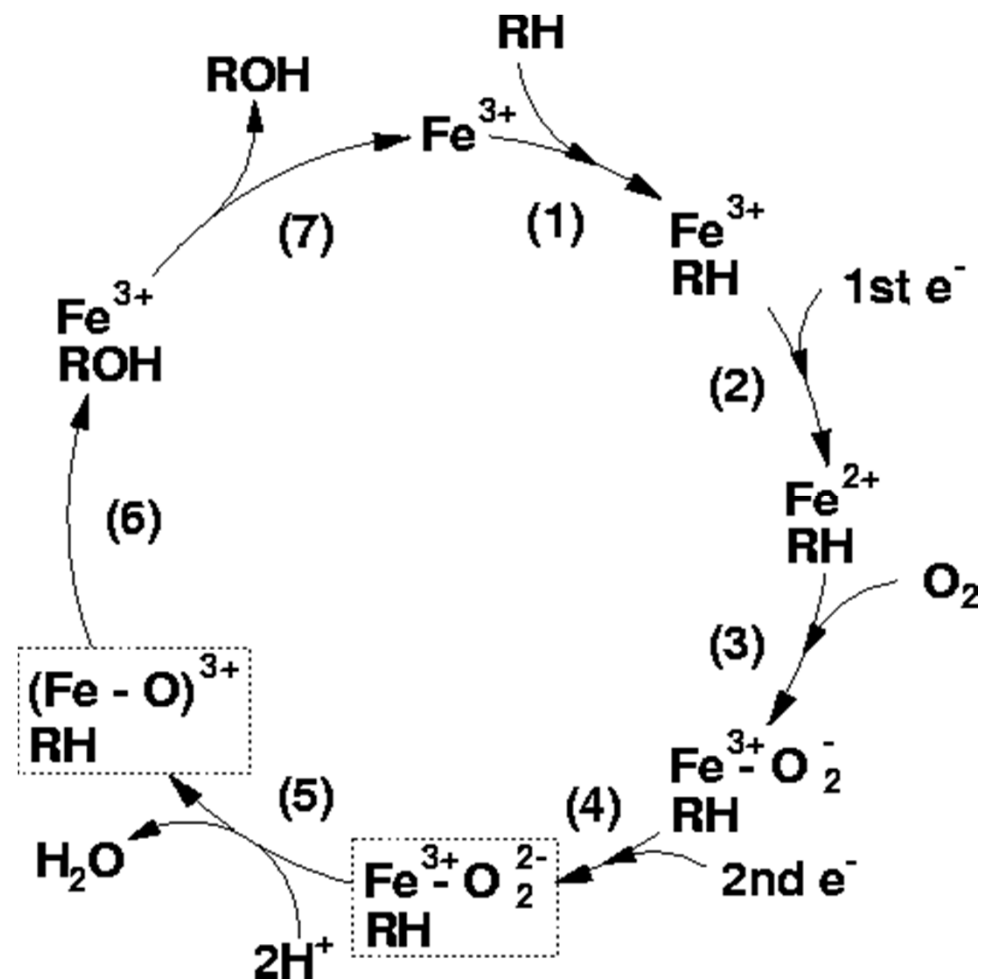
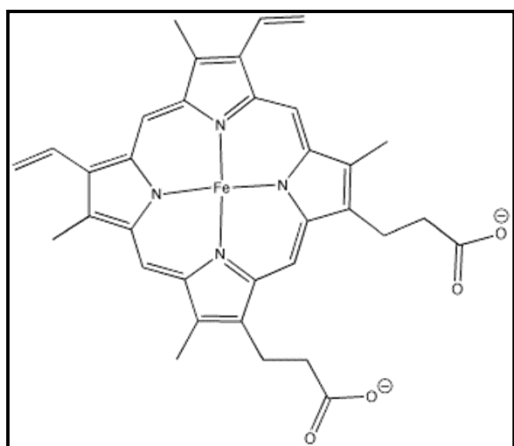
- bez navázaného ligandu může PXR působit jako transkripční represor. Po navázání ligandu (např. rifampicin a PCN) dojde k uvolnění ko-represorů a navázání ko-aktivátorů a aktivaci transkripce;

Pregnanový X receptor (PXR)

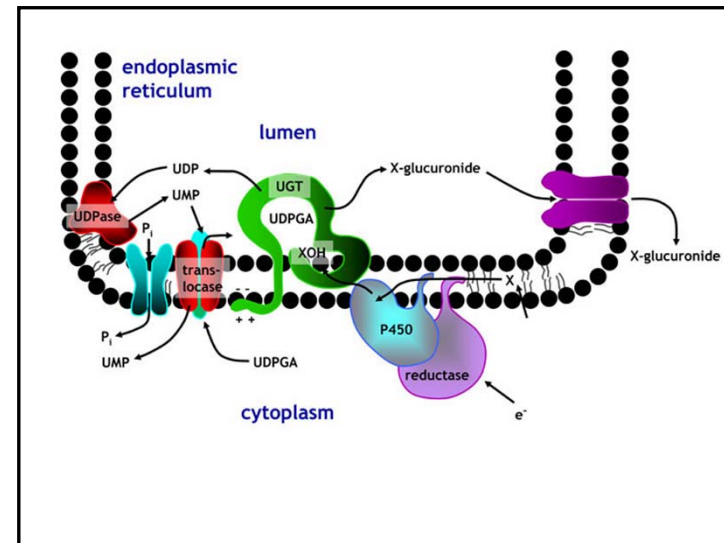
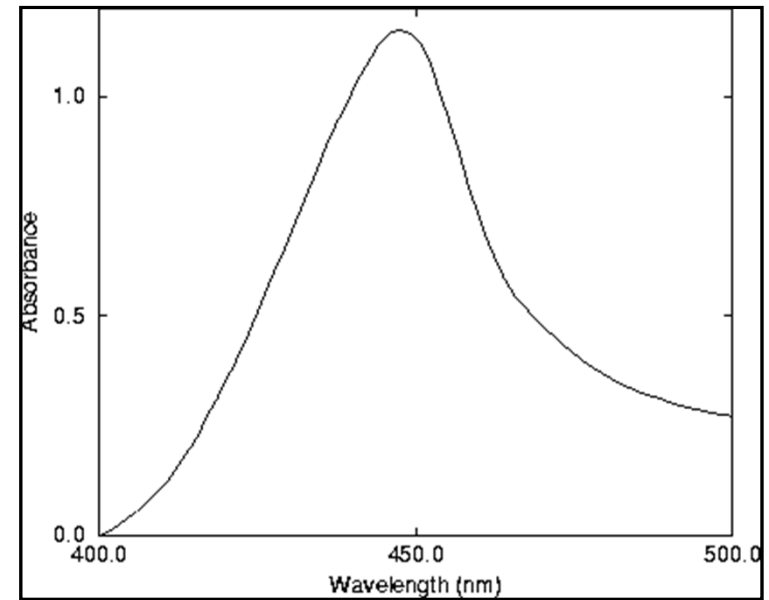
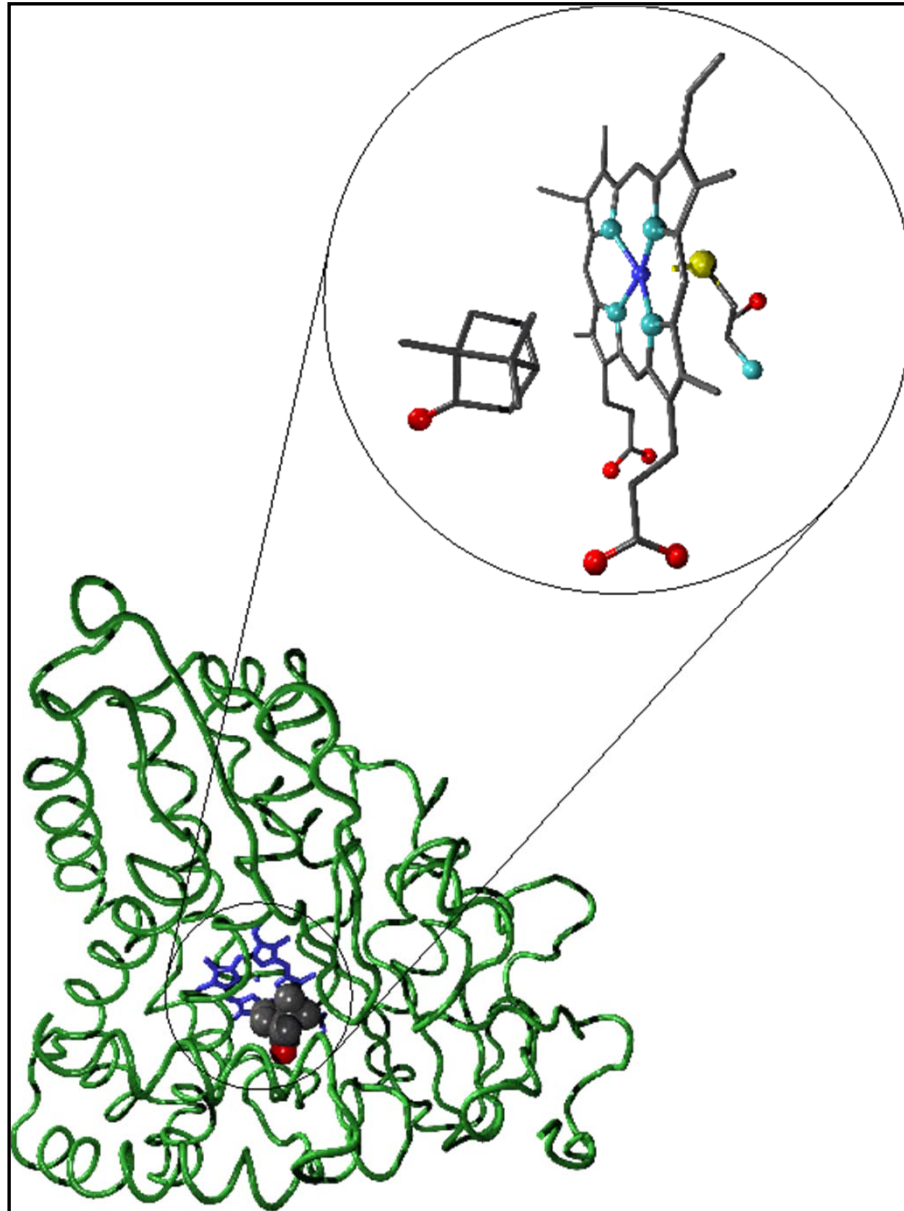
- aktivuje expresi genů obsahujících tzv. PXR responzivní elementy (PXRRE);
- nejznámější cílový gen je **CYP3A4**; indukuje ale i další enzymy I. a II. fáze biotransformace - ALDH, CYP2B, SULT, UGT;
- **CYP3A podrodina** – nejrozšířenější CYPy v játrech a střevní tkáni s velmi širokou substrátovou specifitou, které hrají zásadní roli při odbourávání celé řady léčiv, ale i toxických látek;

Cytochromy P450

Cytochromy P450 (CYPy) představují velkou rodinu enzymů obsahujících hem, které katalyzují metabolismus řadu endogenních a exogenních substrátů:



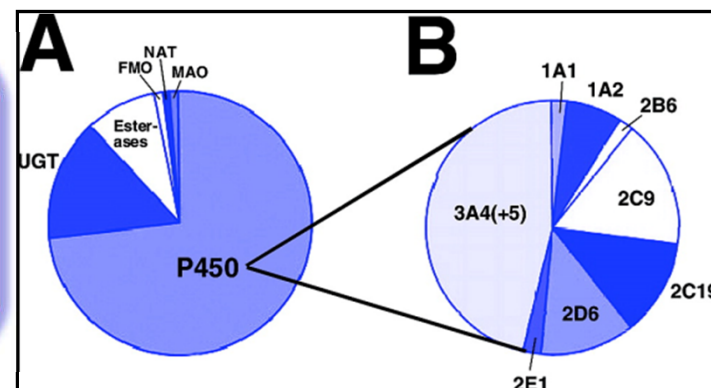
Cytochrome P450



Cytochrome P450

Table 2 | Functions of human CYP enzymes

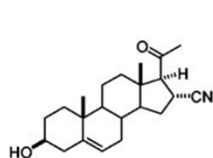
Family	Number of subfamilies	Number of genes	Substrates/function
CYP1	2	3	Metabolism of eicosanoids* and xenobiotics; in addition, CYP1A2 metabolizes melatonin, oestrogen, uroporphyrin and ~24 drugs
CYP2	13	16	Metabolism of eicosanoids*, xenobiotics and many drugs
CYP3	1	4	Metabolism of eicosanoids*, xenobiotics and many drugs
CYP4	6	12	Metabolism of eicosanoids*, xenobiotics and few drugs
CYP5	1	1	Thromboxane A ₂ synthase
CYP7	2	2	Cholesterol, bile acid synthesis
CYP8	2	2	Prostacyclin synthase, bile acid synthesis
CYP11	2	3	Steroidogenesis
CYP17	1	1	Steroid 17-hydroxylase, 17/20-lyase
CYP19	1	1	Oestrogen aromatization
CYP20	1	1	Expressed in gastrula, neural patterning and somitogenesis, organogenesis, fetus and nasopharynx
CYP21	1	1	Steroid 21-hydroxylase
CYP24	1	1	Vitamin D ₃ 24-hydroxylase
CYP26	3	3	Retinoic acid hydroxylation
CYP27	3	3	Bile acid biosynthesis, vitamin D ₃ hydroxylations
CYP39	1	1	24-hydroxycholesterol 7-hydroxylase
CYP46	1	1	Cholesterol 24-hydroxylase in the central nervous system
CYP51	1	1	Lanosterol 14-demethylase



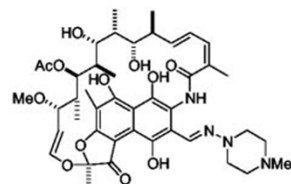
Box 2 | The CYP gene families

Cytochrome P450 (CYP) proteins are arranged into families and subfamilies, which are derived from per cent amino-acid sequence identity. Proteins that have roughly >40% sequence similarity are members of the same gene family, whereas those with >70% similarity are members of the same subfamily. The development and application of this delightfully logical system of nomenclature³ has eliminated the confusion that often plagues the naming of gene families and superfamilies. The fact that there are 20 CYP genes in *Mycobacterium tuberculosis* and seven in *Bacillus subtilis* emphasizes the likelihood that the CYP superfamily existed long before the prokaryote-eukaryote split some 2.1 billion years ago⁶⁵, and the earliest ancestor probably arose around the time that the partial pressure of oxygen increased dramatically on the planet. The CYP51 gene exists in bacteria, plants, fungi and animals, indicating that this was probably the first eukaryotic CYP gene. The human, mouse and rat genomes contain 57, 102 and 87 CYP genes, respectively². Orthologous Cyp genes between the mouse and rat generally show 90–92% sequence similarity, human CYP orthologues of rodent Cyp genes are usually 78–82% similar.

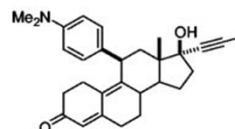
PXR ligandy



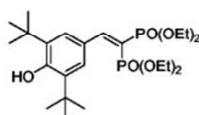
PCN



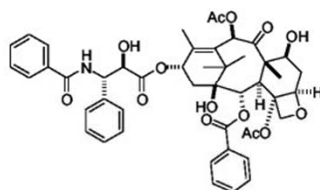
rifampicin



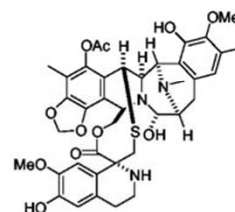
RU486



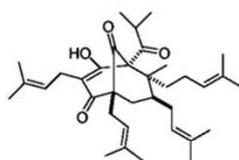
SR12813



taxol



ET-743

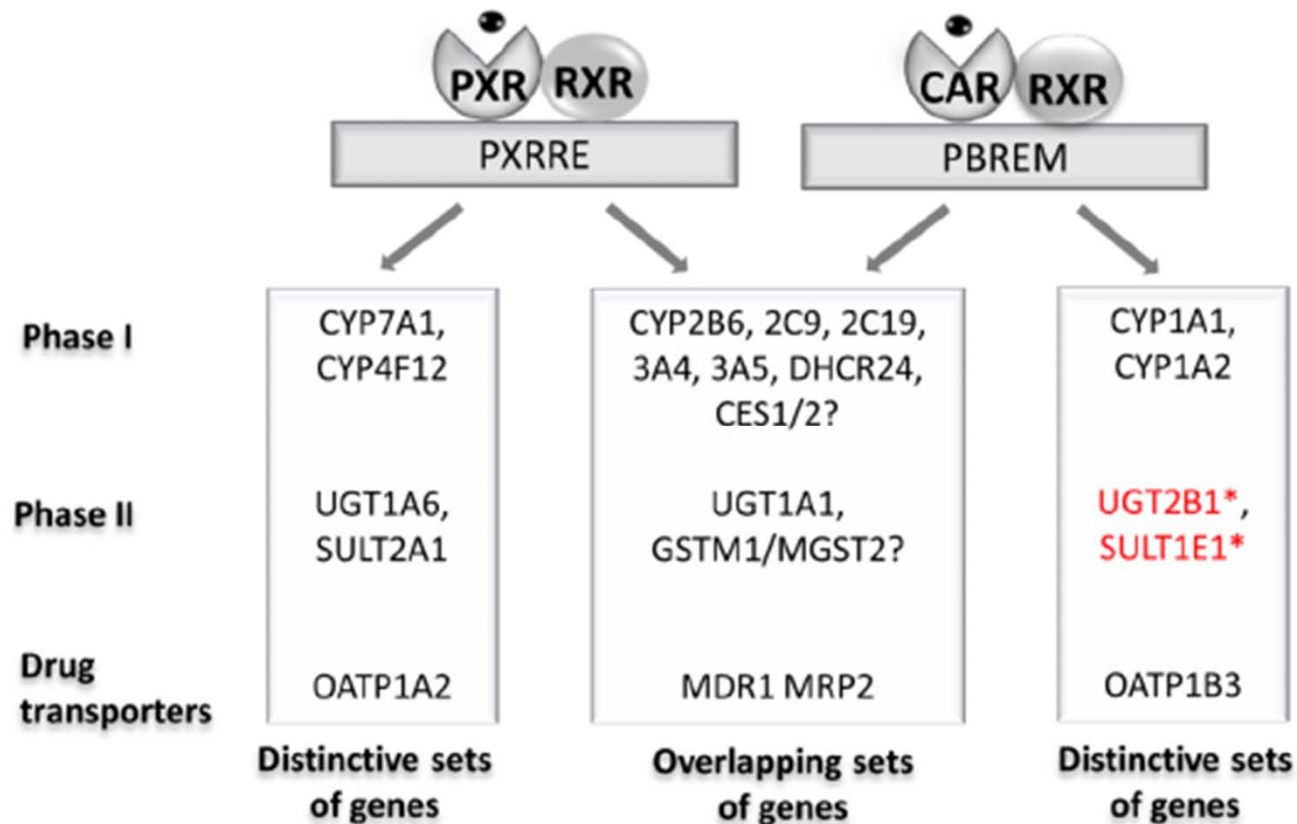


hyperforin

TABLE 1. Drugs that activate human PXR

Drug	Therapeutic Use	Reference(s)
Clotrimazole	Antimycotic	10, 11
Cyproterone acetate	Antiandrogen	10, 80
Dexamethasone	Anti-inflammatory	10
Glutethimide	Sedative	86
4-Hydroxytamoxifen	Anticancer	85
Lovastatin	Antihypercholesterolemic	10
Metyrapone	Diagnostic aid (pituitary function)	79, 154
Mifepristone (RU486)	Abortifacient	10, 11
Nifedipine	Antianginal, antihypertensive	11
Paclitaxel	Anticancer	84
Phenobarbital	Anticonvulsant, sedative	10
Rifampicin	Antibiotic	10, 12, 155
Ritonavir	HIV protease inhibitor	83
St. John's wort	Antidepressant	118, 119
Spironolactone	Antihypertensive	10
Tamoxifen	Anticancer	85
Troglitazone	Antidiabetic	67

Překryv cílových genů PXR a CAR

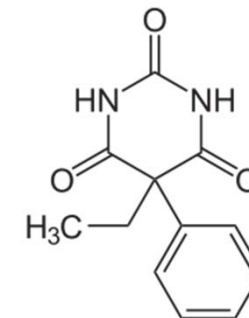
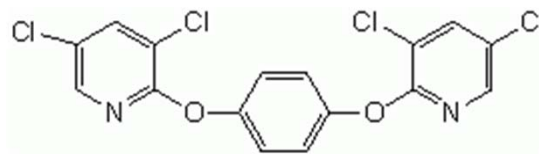
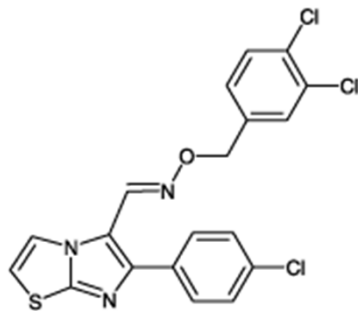


Společná úloha CAR a PXR

- jak PXR, tak CAR hrají významnou úlohu v regulaci detoxifikace xenobiotik, která umožňuje ochranu organismu před toxickými chemikáliemi;
- oba receptory mají některé společné rysy: široké spektrum ligandů s variabilní strukturou a schopnost regulovat jak společné tak odlišné geny zapojené do biotransformace xenobiotik;
- jak PXR, tak CAR jsou aktivovány řadou konvenčních léčiv, což je spojeno s nežádoucími lékovými interakcemi;
- aktivita PXR je kontrolována transkripčně dalšími jadernými receptory (GR), interakcí s ko-faktory a na post-translační úrovni řadou modifikací – fosforylace, ubiquitinace, SUMOylace a acetylace; GR navíc působí synergicky s CAR v kontrole exprese cílových genů CAR, jako jsou např. CYP2 a CYP3 enzymy;

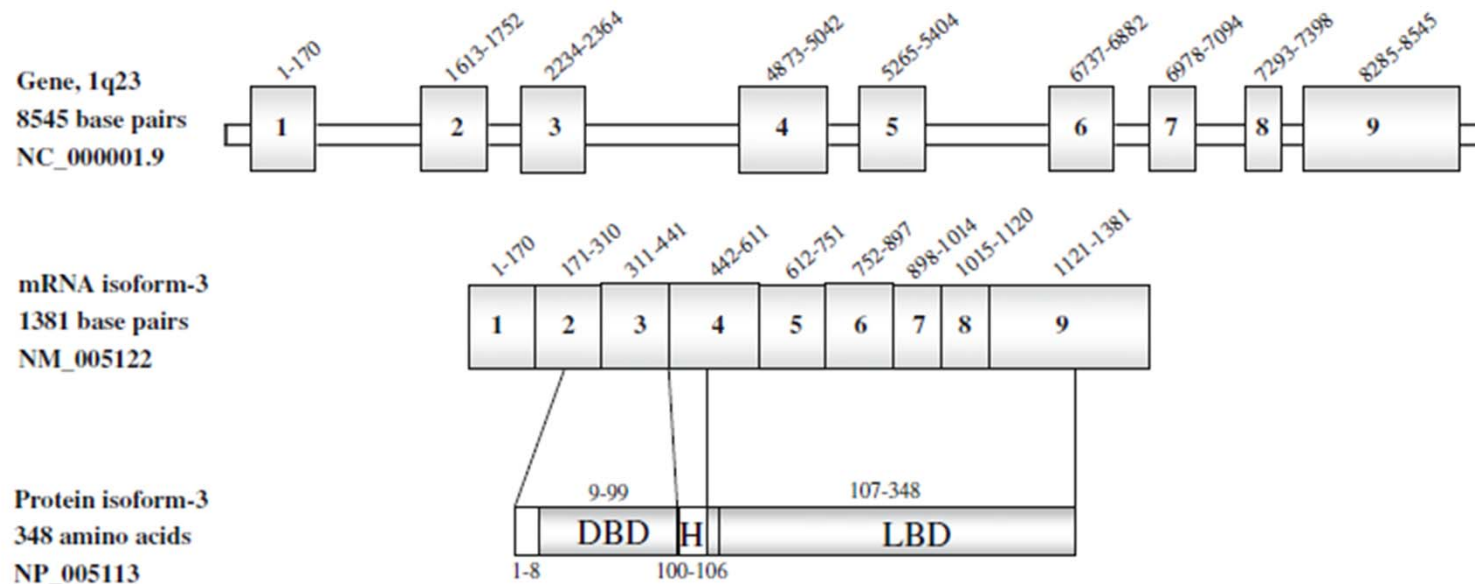
Konstitutivní androstanový receptor (CAR)

- exprese CAR – vysoká hladina zejména v játrech a epiteliálních buňkách tenkého střeva; nižší, ale signifikantní hladina receptoru je i srdeční svalovině, kosterní svalovině, mozku, ledvinách a plicní tkáni;
- modelový ligand – opět druhově specifický **CITCO** (6-(4-chlorfenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-5-karbaldehyd O-(3,4-dichlorobenzyl)oxime) – specifický pro člověka; **TCPOBOP** (1,4-bis[2-(3,5-dichlorpyridyloxy)] benzen) – aktivuje myší CAR; navíc nepřímá aktivace – např. **fenobarbital**;

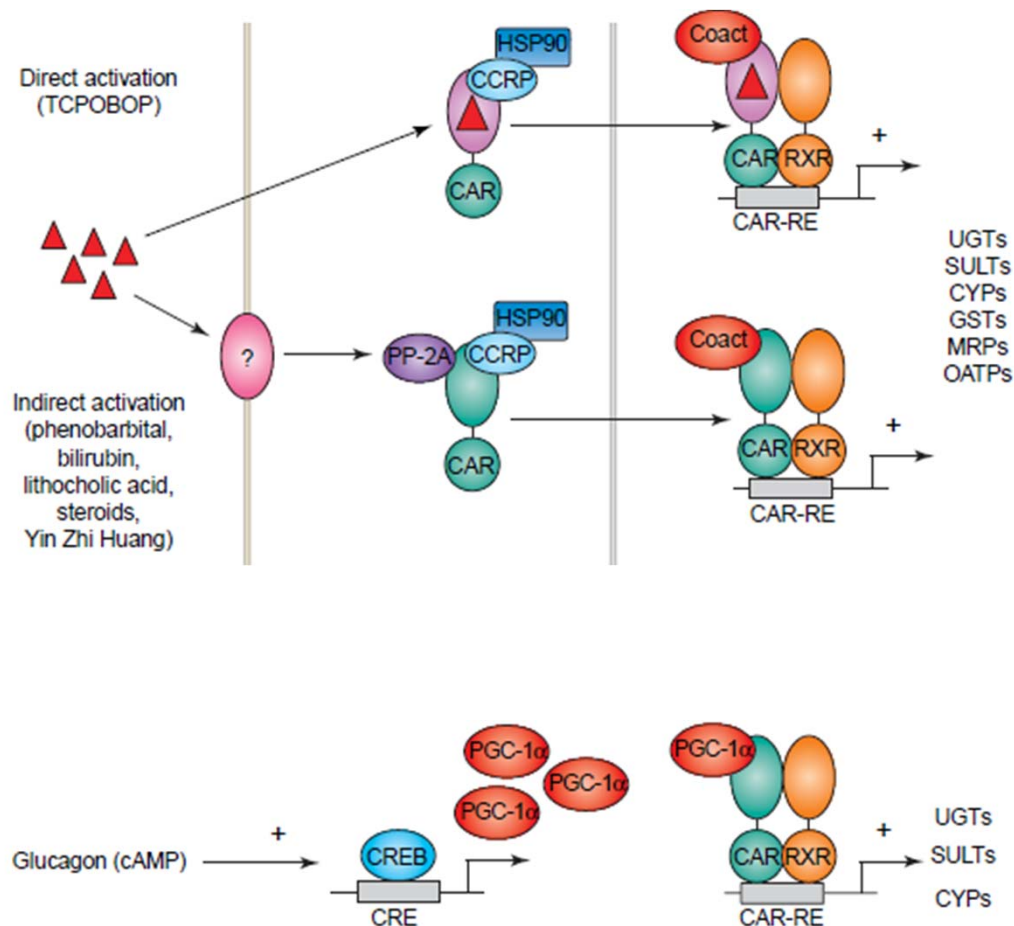


Konstitutivní androstanový receptor (CAR)

- u člověka je CAR kódován genem *NR1I3* (chr 7, loc 1q23);
- 9 exonů – řada isoformů (více než 20) vznikajících alternativním sestřihem; jejich distribuce je často tkáňově specifická a ne všechny mRNA kódují funkční protein;



Aktivace CAR



- v inaktivním stavu je CAR v cytoplasmě navázán na *CAR cytoplasmic retention protein* (CCRP) a *heat shock protein 90* (HSP90);
- CAR může být aktivován přímo, vazbou ligandu (TCPOBOP) nebo nepřímo prostřednictvím protein fosfatázy 2A (PP-2A) – defosforylace CAR způsobuje jeho jadernou translokaci;
- po aktivaci je CAR translokován do jádra kde se váže na CAR-respозivní elementy (CAR-RE/PBREM) v regulačních oblastech genů kontrolujících metabolismus – po navázání ko-aktivátorů je aktivována transkripce cílových genů;
- vedle aktivace ligandy může být CAR aktivován také např. nutričním stresem – při hladovění je indukována exprese *peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α* (PGC-1 α) – který funguje jako ko-aktivátor CAR-regulované transkripce;

Ligandy CAR

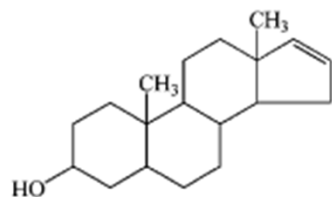
Species-specific action of compounds on CAR*

Classification	Compound	Activation/deactivation
Activator of hCAR	acetaminophen	?
	artemisinin	?
	atorvastatin	?
	diazepam	?
	carbamazepine	?
	sulfanilamides	?
	tri- <i>p</i> -methylphenyl phosphate	direct
	triphenyl phosphate	direct
	phenytoin	indirect
	phenobarbital	indirect
	chloropromazine	?
	6,7-dimethylesculetin	?
	CITCO	direct
Activator of mCAR	acetaminophen	indirect
	atorvastatin	?
	bilirubin	indirect
	meclizine	direct
	phenobarbital	indirect
	chloropromazine	?
	17 β -estradiol	direct
	TCPOBOP	direct
Deactivator of hCAR	clotrimazole	direct
	17 β -estradiol	direct
	meclizine	?
	PK11195	direct
Deactivator of mCAR	okadaic acid	indirect
	progesterone	direct
	testosterone	direct
	5 α -androstan-3 α -ol	direct
	5 α -androst-16en-3 α -ol	direct
	KN-62	indirect
	KN-93	indirect

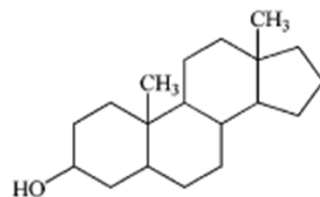
Základní třídy ligandů CAR a PXR

ENDOBIOTICS

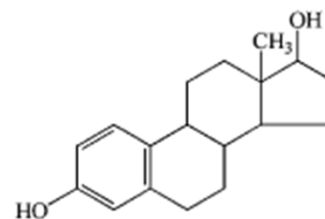
STEROIDS



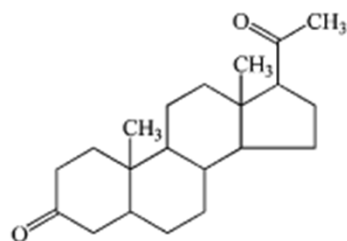
16,17-Androsten-3-ol



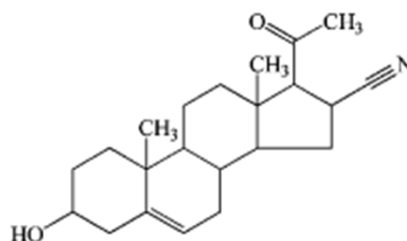
Androstanol



17β-Estradiol

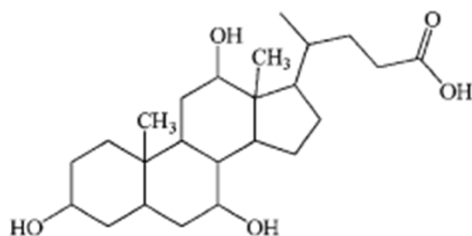


Pregnane-3,20-dione

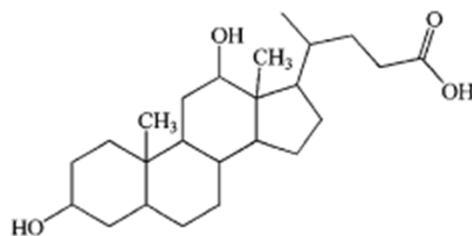


Pregnenolone-16α-carbonitrile

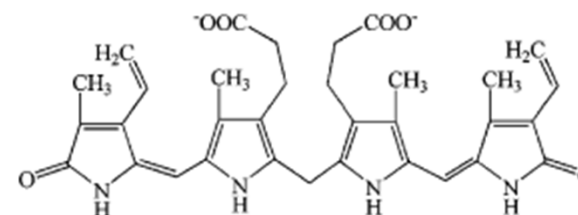
CATABOLITES



Cholic acid



Deoxycholic acid

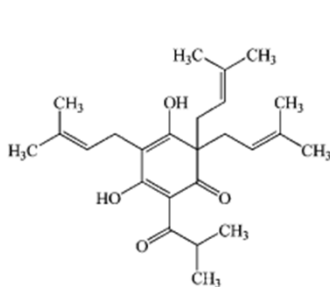


Bilirubin

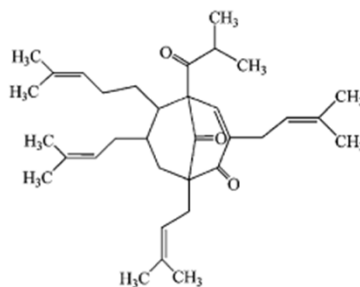
Základní třídy ligandů CAR a PXR

XENOBIOTICS

HERBAL

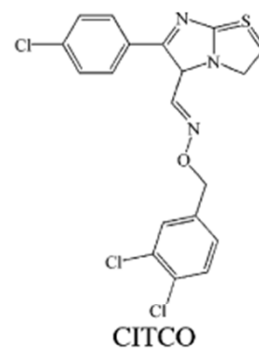


Colupulone

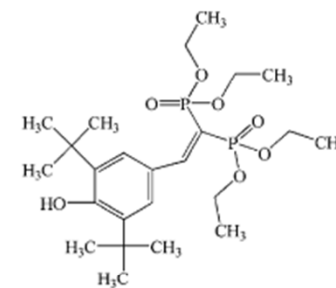


Hyperforin

SYNTHETIC COMPOUNDS

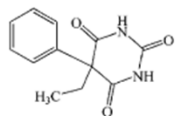


CITCO

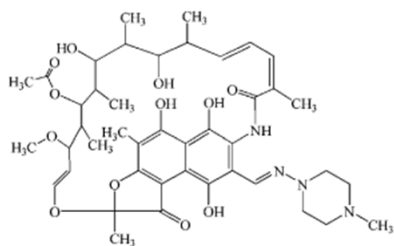


SR12183

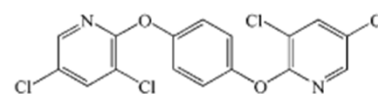
DRUGS



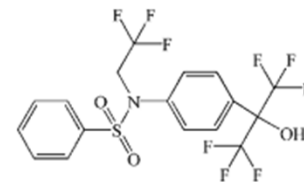
Phenobarbital



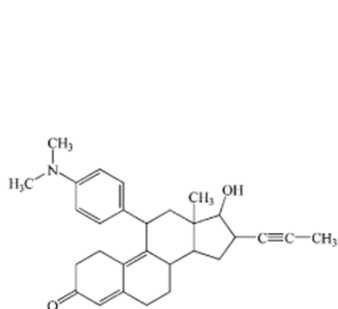
Rifampicin



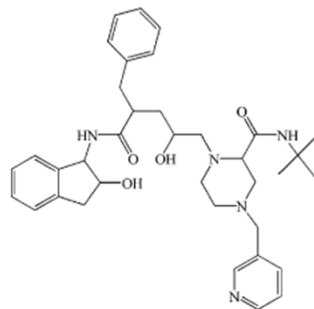
TCPOBOP



T0901317

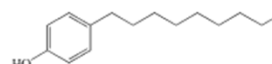


RU486

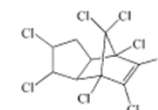


Indinavir

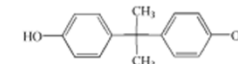
CHEMICAL POLLUTANTS



Nonylphenol



Chlordane



Bisphenol A

Základní funkce CAR a PXR

- PXR a CAR slouží především jako **senzory umožňující eliminaci toxických produktů metabolismu endobiotik a xenobiotik**; i díky regulaci překrývajících se skupin genů;
- mají také široké spektrum účinků v regulaci fyziologických funkcí různých orgánů – metabolismus lipidních sloučenin a udržování homeostáze metabolismu glukózy; to může přispívat k toxickým účinkům některých jejich ligandů;
- CAR koordinuje regulaci exprese řady XME v hepatocytech – CYPy, transferázy, ale i transportéry, jako je např. OATP2 a usnadňuje tak eliminaci toxických látek i léčiv v játrech;
- PXR je především ústřední regulátor CYP3A isozymů, reguluje také expresi řady dalších enzymů a transportérů, jako jsou karboxylesterázy, alkoholdehydrogenázy, GST, UGT, SULT, P-gp, MRP i OATP2;

Geny regulované CAR a PXR (fáze 1)

<i>Phase I</i>			
CAR, PXR	<i>Aldh1A1</i>	Mouse	↑
CAR, PXR	<i>Aldh1A7</i>	Mouse	↑
CAR	<i>CYP1A1</i>	Mouse	↑
PXR	<i>CYP1A1</i>	Mouse	↓
PXR	<i>CYP1A1</i>	Human	↑
PXR	<i>CYP1A2</i>	Human	↑
PXR	<i>CYP1A6</i>	Human	↑
CAR	<i>CYP2A4</i>	Mouse	↑
CAR	<i>CYP2A6</i>	Human	↑
CAR, PXR	<i>CYP2B1</i>	Rat	↑
CAR, PXR	<i>CYP2B2</i>	Rat	↑
CAR, PXR	<i>CYP2B6</i>	Human	↑
CAR, PXR	<i>CYP2B10</i>	Mouse, human	↑
CAR	<i>CYP2C6</i>	Rat	↑
CAR	<i>CYP2C7</i>	Rat	↑
PXR	<i>CYP2C8</i>	Human	↑
CAR, PXR	<i>CYP2C9</i>	Human	↑
CAR, PXR	<i>CYP2C19</i>	Human	↑
CAR, PXR	<i>CYP3A1</i>	Rat	↑
PXR	<i>CYP3A2</i>	Rat	↑
CAR, PXR	<i>CYP3A4</i>	Human	↑
CAR, PXR	<i>CYP3A11</i>	Mouse, human	↑
PXR	<i>CYP3A13</i>	Mouse	↑
PXR	<i>CYP3A23</i>	Rat	↑
PXR	<i>CYP3A44</i>	Mouse	↑
PXR	<i>CYP7A1</i>	Human	↓
PXR	<i>CYP11A1</i>	Human	↑
PXR	<i>CYP11B1</i>	Human	↑
PXR	<i>CYP11B2</i>	Human	↑
CAR, PXR	<i>Por</i>	Mouse	↑

Geny regulované CAR a PXR (fáze 2 a 3)

<i>Phase II</i>				
CAR, PXR	<i>GSTA1</i>	Mouse, rat		↑
CAR, PXR	<i>GSTA2</i>	Mouse, rat		↑
CAR	<i>GSTA3</i>	Mouse, rat		↑
PXR	<i>GSTA4</i>	Mouse		↑
CAR, PXR	<i>Gstm1</i>	Mouse, rat		↑
CAR, PXR	<i>Gstm2</i>	Mouse		↑
PXR	<i>Sult2A1</i>	Mouse, human		↑
CAR, PXR	<i>UGT1A1</i>	Mouse, human		↑
PXR	<i>UGT1A3</i>	Human		↑
PXR	<i>UGT1A4</i>	Human		↑
CAR	<i>UGT2B1</i>	Rat		↑
<i>Phase III</i>				
CAR, PXR	<i>MDR1A</i>	Mouse, human		↑
PXR	<i>MDR1B</i>	Mouse		↑
CAR	<i>MRP1</i>	Mouse		↑
CAR, PXR	<i>MRP2</i>	Mouse, rat, human		↑
CAR, PXR	<i>MRP3</i>	Mouse, human		↑
CAR	<i>MRP4</i>	Mouse		↑
CAR, PXR	<i>OATP2</i>	Mouse, rat		↑

Metabolismus a detoxikace polutantů

3 fáze metabolismu cizorodých látek:

- **1. fáze biotransformace** – konverze – oxidace, redukce, hydrolýza, hydratace a izomerace;
- **2. fáze biotransformace** – konjugační reakce – glukuronidace, sulfonace, metylace, acetylace, konjugace s glutathionem, konjugace s aminokyselinami;
- **3. fáze biotransformace** – vyloučení konjugovaných metabolitů z buňky – ABC transportéry a další transportní proteiny;

Přehled: L. Skálová a kol., Metabolismus léčiv a jiných xenobiotik, Karolinum, Praha, 2011

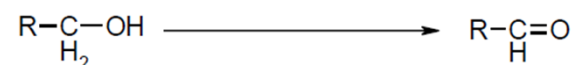
1. fáze biotransformace

Oxidace:

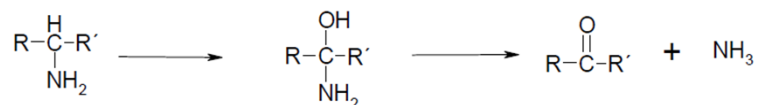


- **hydroxylace** – běžná biotransformační reakce (alifatické, aromatické uhlovodíky) – snižuje se lipofilita toxikantu, vzniklé hydroxyderiváty podléhají dalším konverzním nebo konjugačním reakcím;

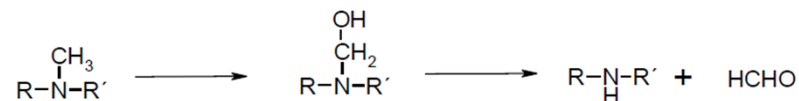
- oxidace alkoholů a aldehydů;



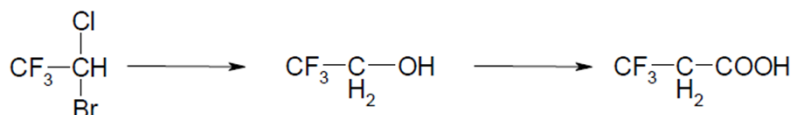
- oxidační deaminace;



- **dealkylace** - sekundární a terciární aminy, alkoxy-, alkylthiolové skupiny;



- **dehalogenace**;



- *N*-oxidace, *S*-oxidace;



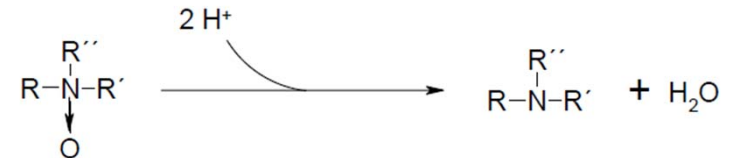
1. fáze biotransformace

Redukce:

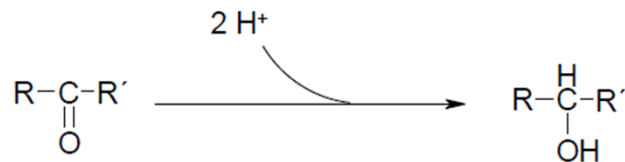
- z hlediska množství metabolizovaných látek méně významné, ale představují hlavní cestu pro detoxikaci některých specifických skupin látek;
- např. redukce nitrosloučenin a azosloučenin;



- **redukce N-oxidů a S-oxidů;**



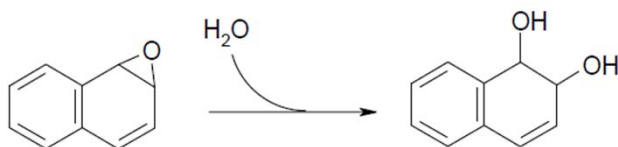
- **redukce karbonylových sloučenin a chinonů;**



1. fáze biotransformace

Hydrolýza:

- estery, epoxidy, amidy, hydrazidy a karbamáty;
- některé hydrolasy (např. epoxidhydrolasa) jsou schopné katalyzovat i hydrataci (tj. adici vody);
- hydrolýze mohou podléhat i některé konjugáty xenobiotik;



Enzymy 1. fáze biotransformace

- **cytochromy P450;**
- flavinové monooxygenasy;
- peroxidasy;
- alkoholdehydrogenasy;
- aldehyd dehydrogenasy;

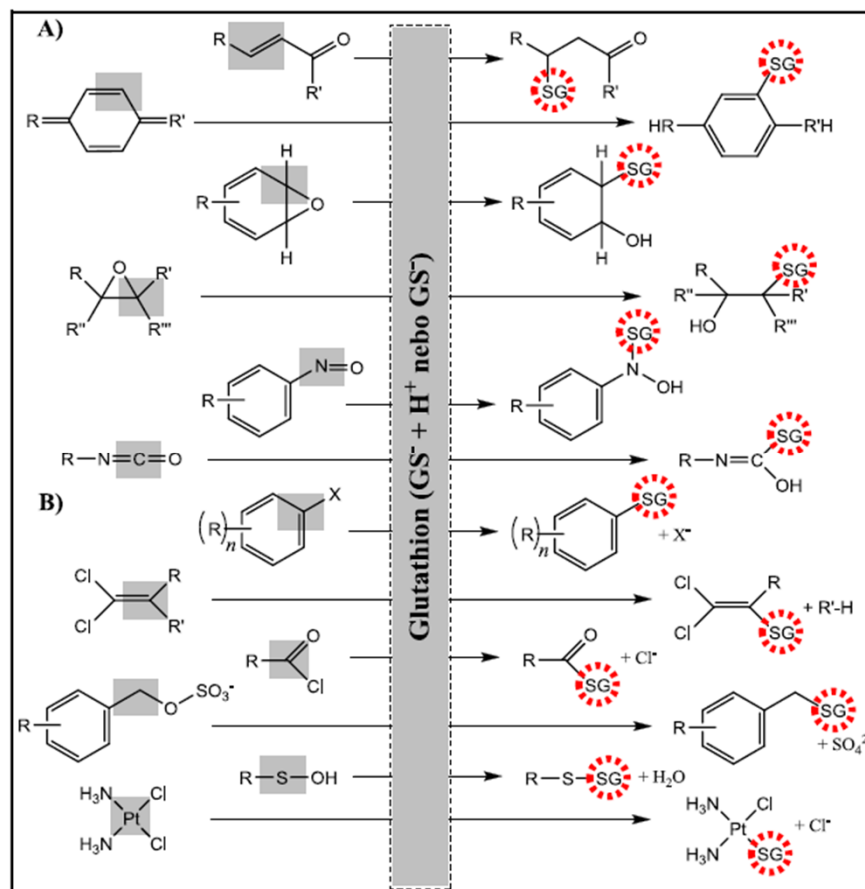
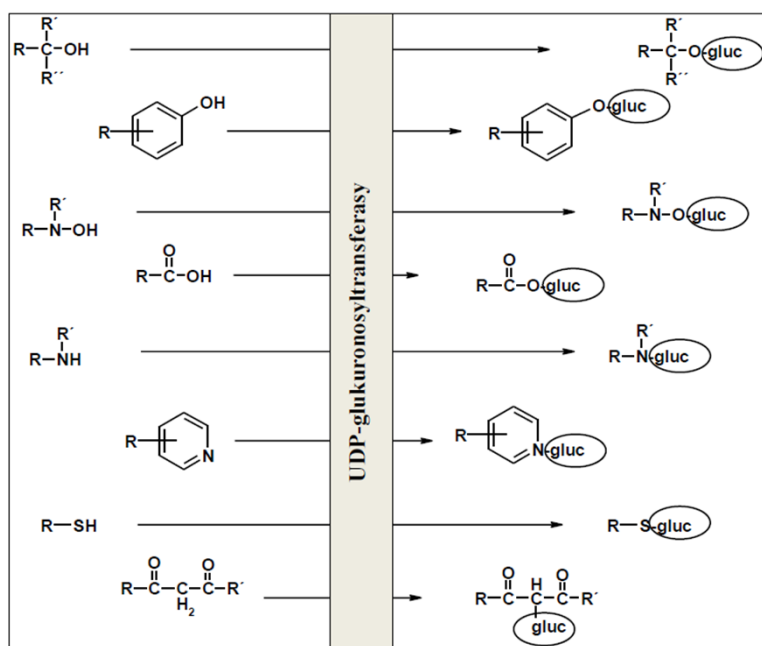
- aldo-keto reduktasy;
- dehydrogenasy s krátkým řetězcem (např. karbonylreduktasy);

- hydrolasy – zvl. roli epoxidhydrolasa;

2. fáze biotransformace

Konjugační reakce:

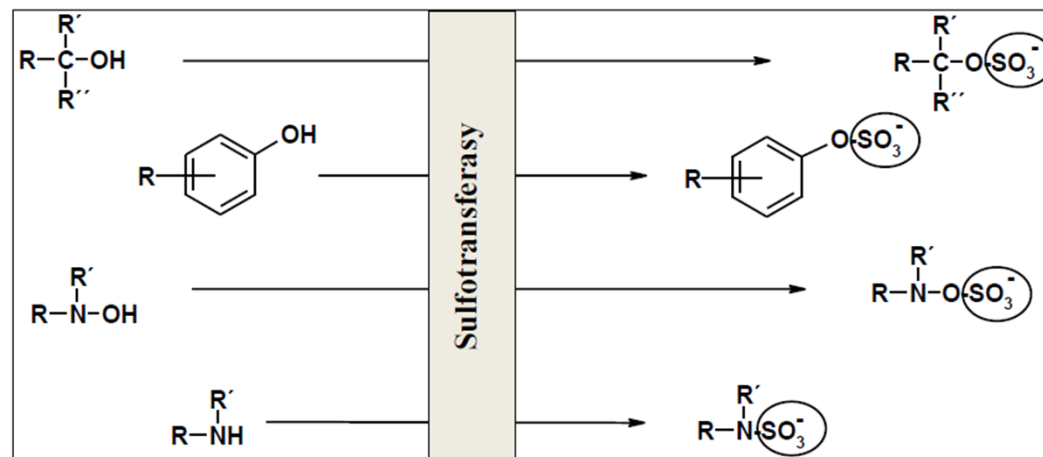
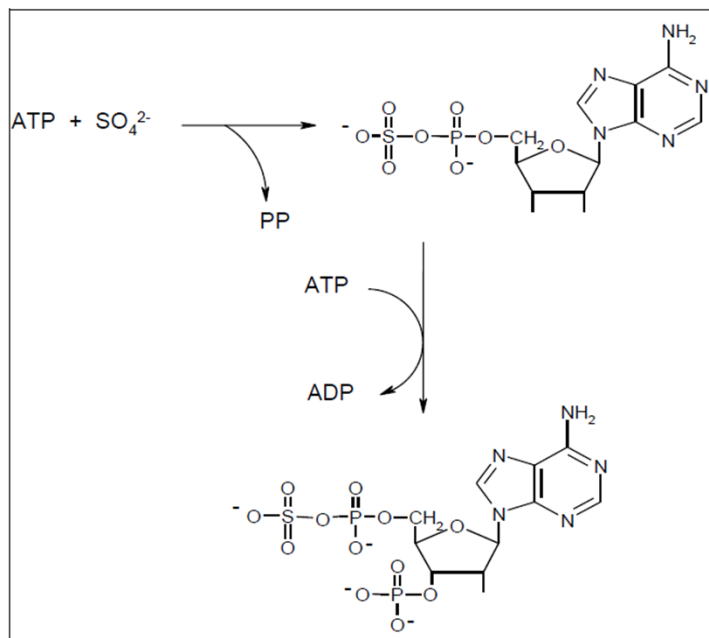
- nejvýznamnější pro – konjugace s **UDP-glukuronovou** skupinou, **glutathionem** a sulfonace (s 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfátem);



2. fáze biotransformace

Konjugační reakce:

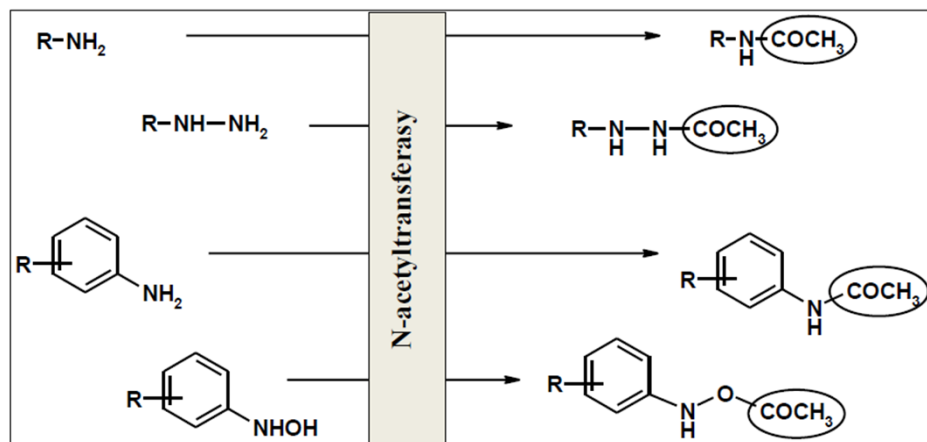
- nejvýznamnější pro – konjugace s UDP-glukuronovou skupinou, glutathionem a **sulfonace** (s 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfátem);



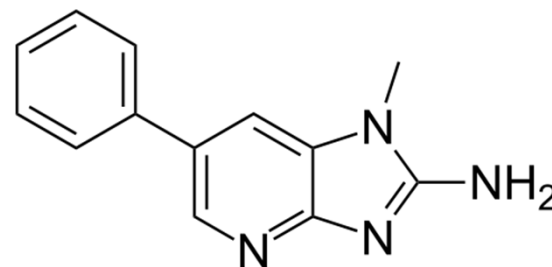
2. fáze biotransformace

Konjugační reakce:

- acetylace – cytosolové N-acetyltransferasy;
- bioaktivace heterocyklických aminů – silné genotoxiny;



L. Skálová a kol., Metabolismus léčiv a jiných xenobiotik, Karolinum, Praha, 2011



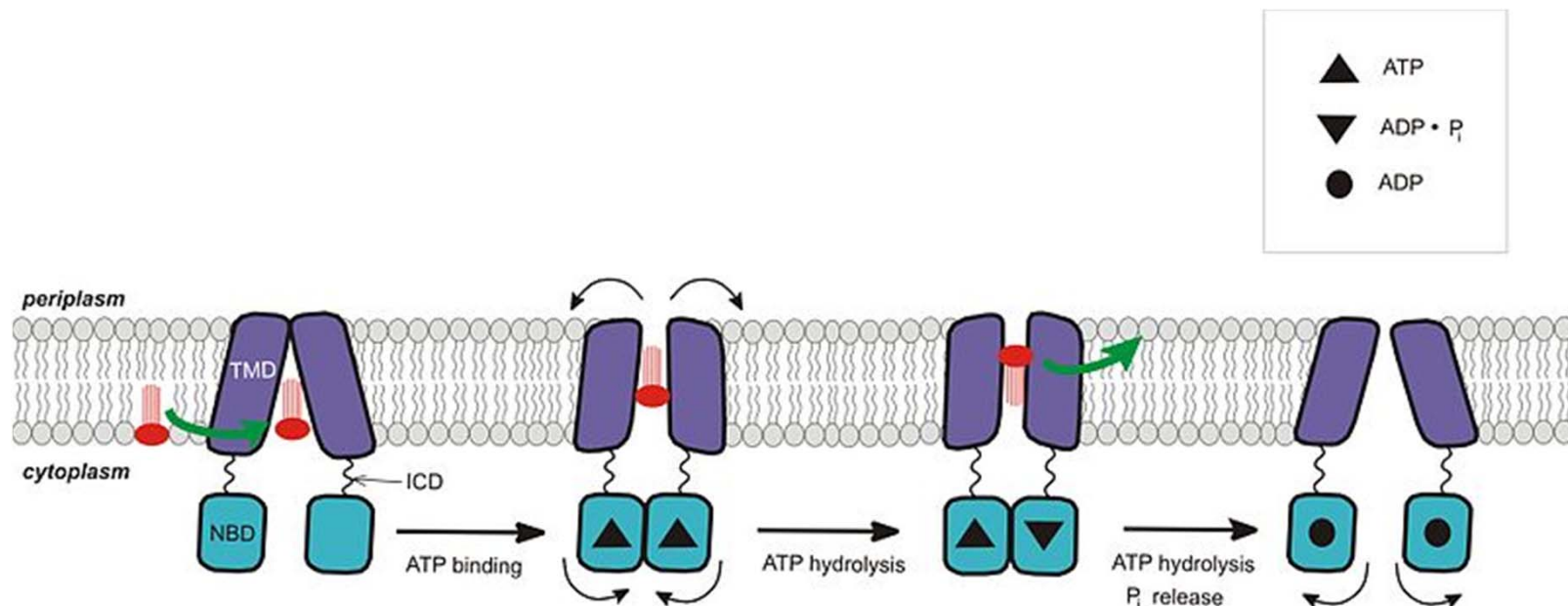
2-amino-1-methyl-6-fenylimidazo[4,5-b]pyridin (PhIP)

Enzymy 2. fáze biotransformace

- **UDP-glukuronosyltransferasy;**
- **gluthathion-S-transferasy** – cytosolové, mikrosomální;
- **sulfotransferasy;**
- *N*-acetyltransferasy;
- methyltransferasy;

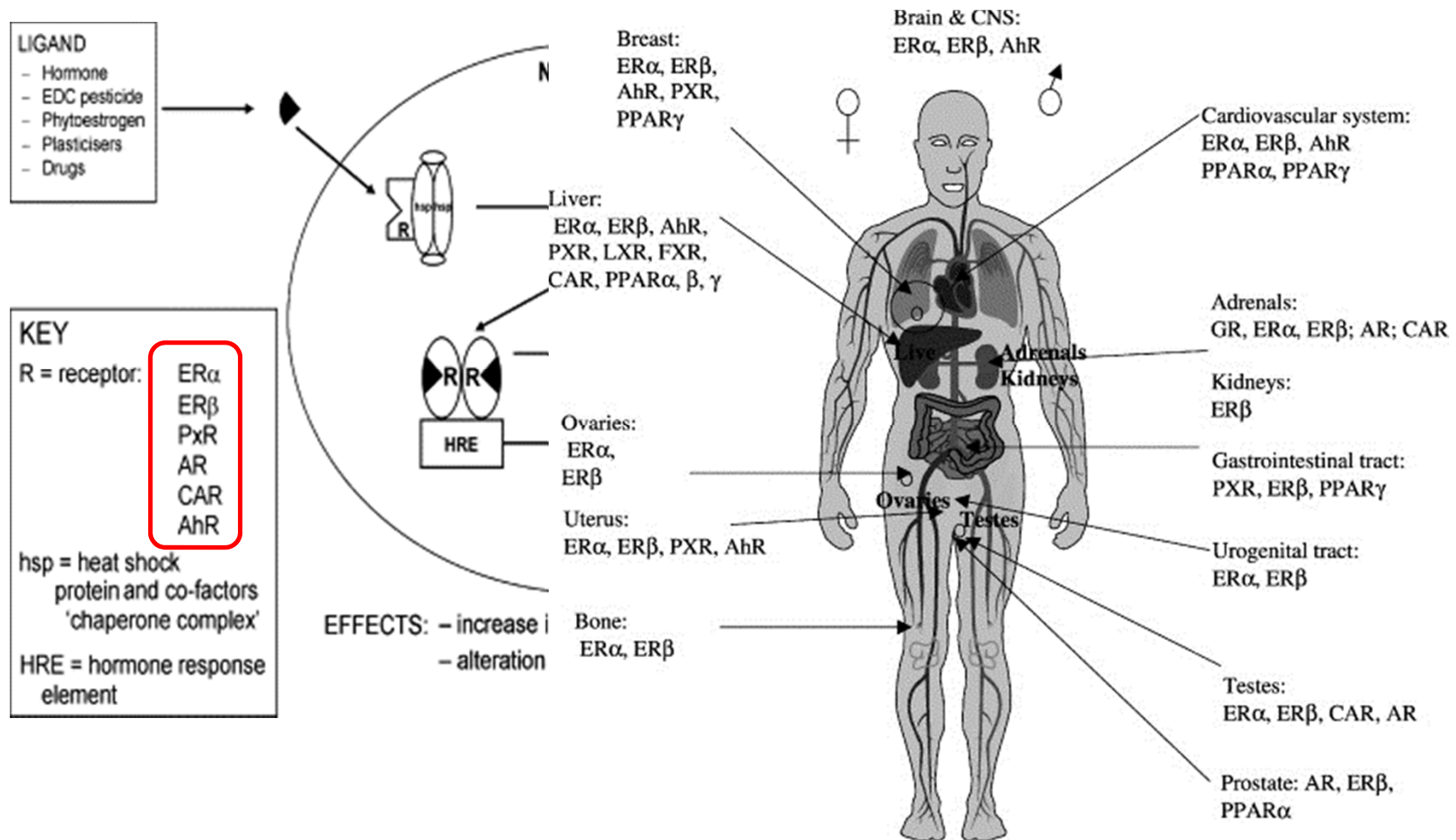
Transport xenobiotik a jejich metabolitů

- někdy označován jako 3. fáze biotransformace;
- hlavní roli hrají specifické transportní proteiny – přenašeče;
- ABC transportéry (z angl. *ATP-binding cassette*) – BRCP, MDR1/P-gp, MRP proteiny;
- SLC proteiny - přenašeče hygrolilných látek (angl. *solute carrier family*);



Dong et al., 2005, *Science* 308: 1023-1028.

Modulate exprese/aktivitu biotransformačních enzymů xenobiotiky

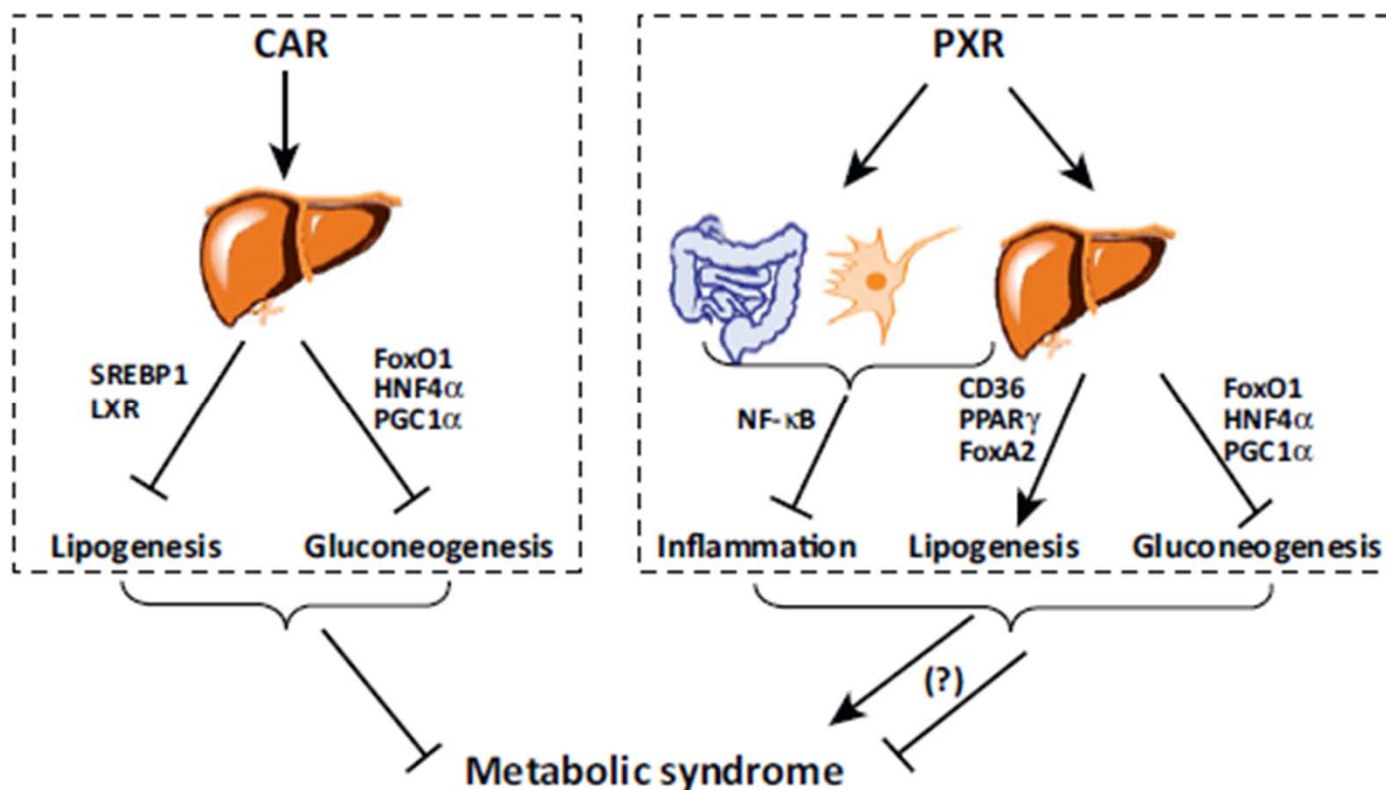


Základní funkce CAR a PXR

- PXR a CAR slouží především jako senzory umožňující eliminaci toxických produktů metabolismu endobiotik a xenobiotik; i díky regulaci překrývajících se skupin genů;
- **mají také široké spektrum účinků v regulaci fyziologických funkcí různých orgánů – metabolismus lipidních sloučenin a udržování homeostáze metabolismu glukózy; to může přispívat k toxickým účinkům některých jejich ligandů;**
- CAR koordinuje regulaci exprese řady XME v hepatocytech – CYPy, transferázy, ale i transportéry, jako je např. OATP2 a usnadňuje tak eliminaci toxických látek i léčiv v játrech;
- PXR je především ústřední regulátor CYP3A izozymů, reguluje také expresi řady dalších enzymů a transportérů, jako jsou karboxylesterázy, alkoholdehydrogenázy, GST, UGT, SULT, P-gp, MRP i OATP2;

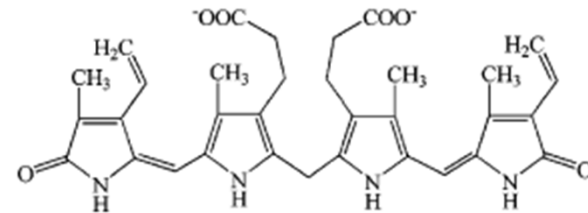
CAR a PXR hrají roli jak v metabolismu xenobiotik, tak v energetickém metabolismu

- PXR a CAR modulují procesy lipogeneze a glukoneogeneze, především v játrech;



CAR a metabolismus bilirubinu

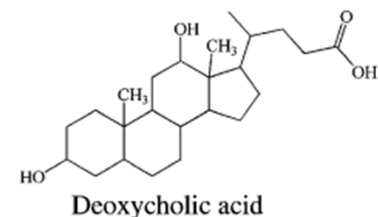
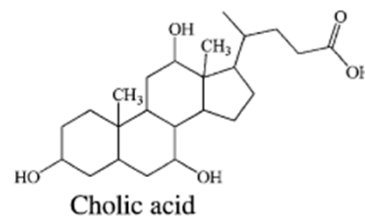
- bilirubin je jeden z nejvíce toxických produktů endogenního metabolismu; hlavní cestou detoxikace je glukuronidace prostřednictvím UGT1A1 a vzniklý metabolit je pak exkretován pomocí MRP2;
- ligandy CAR jsou napomáhají eliminaci bilirubinu prostřednictvím indukce UGT1A1 a MRP2 (ale i OATP2, GST A1);



Bilirubin

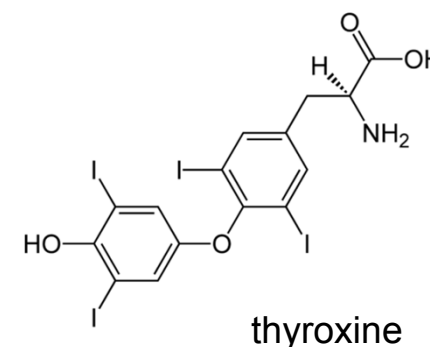
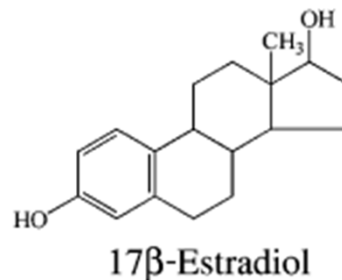
CAR a PXR – kontrola homeostáze žlučových kyselin

- žlučové kyseliny hrají zásadní roli v eliminaci nabytečného cholesterolu i solubilizaci, absorpci a transportu dietárních lipidů ve střevech; jedná o potenciálně toxické detergenty – proto je jejich produkce velmi přísně kontrolována; vedle toho představuje tvorba žluči významnou cestu eliminace xenobiotik i velkých hydrofóbních endogenních produktů;
- u myší indukuje CAR enzymy a transportéry podílející se na eliminaci žlučových kyselin (Cyp3a11, Sult2a1, Mrp3); PXR pravděpodobně může hrát roli ochrannou – reguluje Cyp3a11 (myš), CYP3A4, SULT a OATP2 – podporují metabolismus a transport žlučových kyselin;
- PXR i CAR pravděpodobně působí v součinnosti s FXR (farnesoid X receptor) – receptor žlučových kyselin – regulace CYP7A1 (cholesterol-7- α -hydroxyláza);



CAR, PXR a steroidní/thyroidní hormony

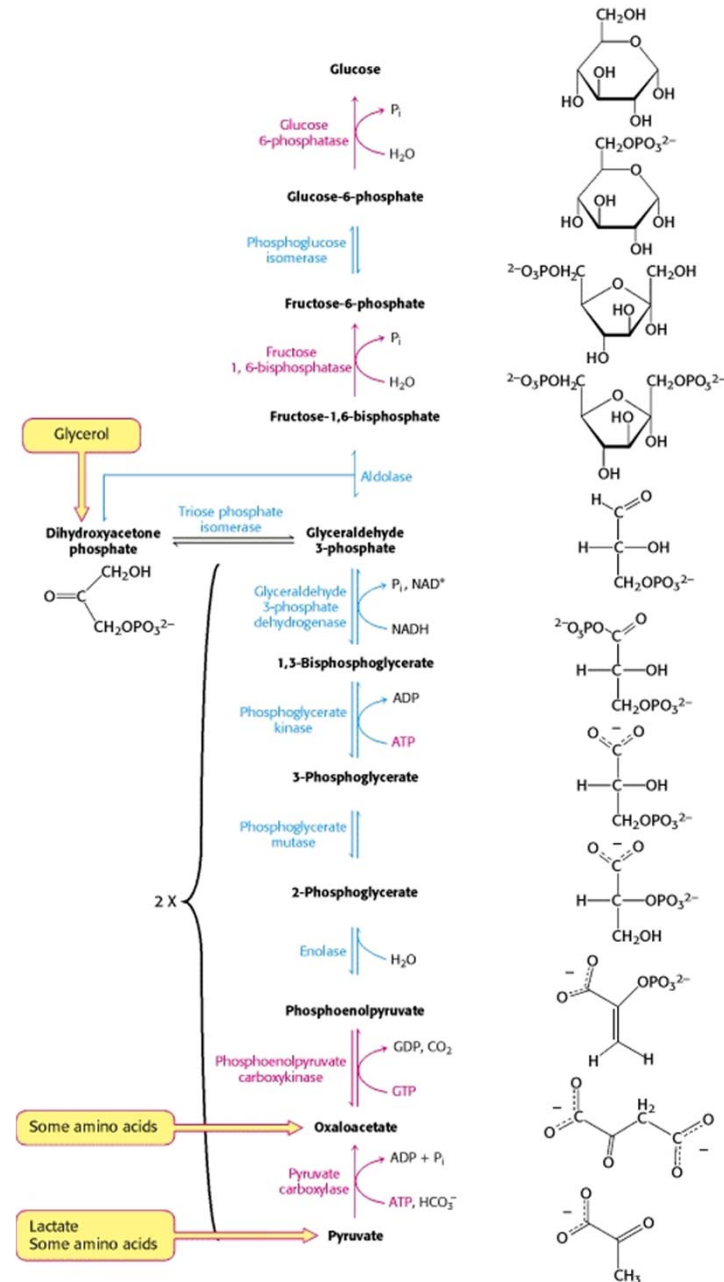
- CAR indukuje CYP2B – metabolizace androgenů/estrogenů; UGT1A1 – glukuronidace estrogenů; může indukovat sulfataci steroidů; tyto procesy vedou ke zvýšenému katabolismu steroidů;
- aktivace PXR – zvýšení hladiny kortikoidů – indukce enzymů podílejících se na jejich syntéze (CYP11A1, 11B1, 11B2); modulace katabolismu steroidů skrz indukci CYP3A4;
- aktivace CAR vede ke snížení sérové hladiny T4 – úloha enzymů II. fáze v poklesu T4 není jasná?



CAR, PXR a glukoneogeneze/metabolismus lipidů

- aktivátory PXR a CAR potlačují expresi genů podílejících se na glukoneogenezi v játrech což je spojeno se snížením hladiny glukózy v krvi; pravděpodobným mechanismem je potlačení aktivity transkripčních faktorů/ko-faktorů podílejících se na jejich transkripční regulaci (např. FoxO1);
- PXR může zvyšovat syntézu triglyceridů v játrech a zároveň potlačovat β -oxidaci a ketogenezi; vzhledem k tomu, že β -oxidace je nutná pro produkci ATP a NADH, může to souviset s represí glukoneogeneze, která je vyžaduje;

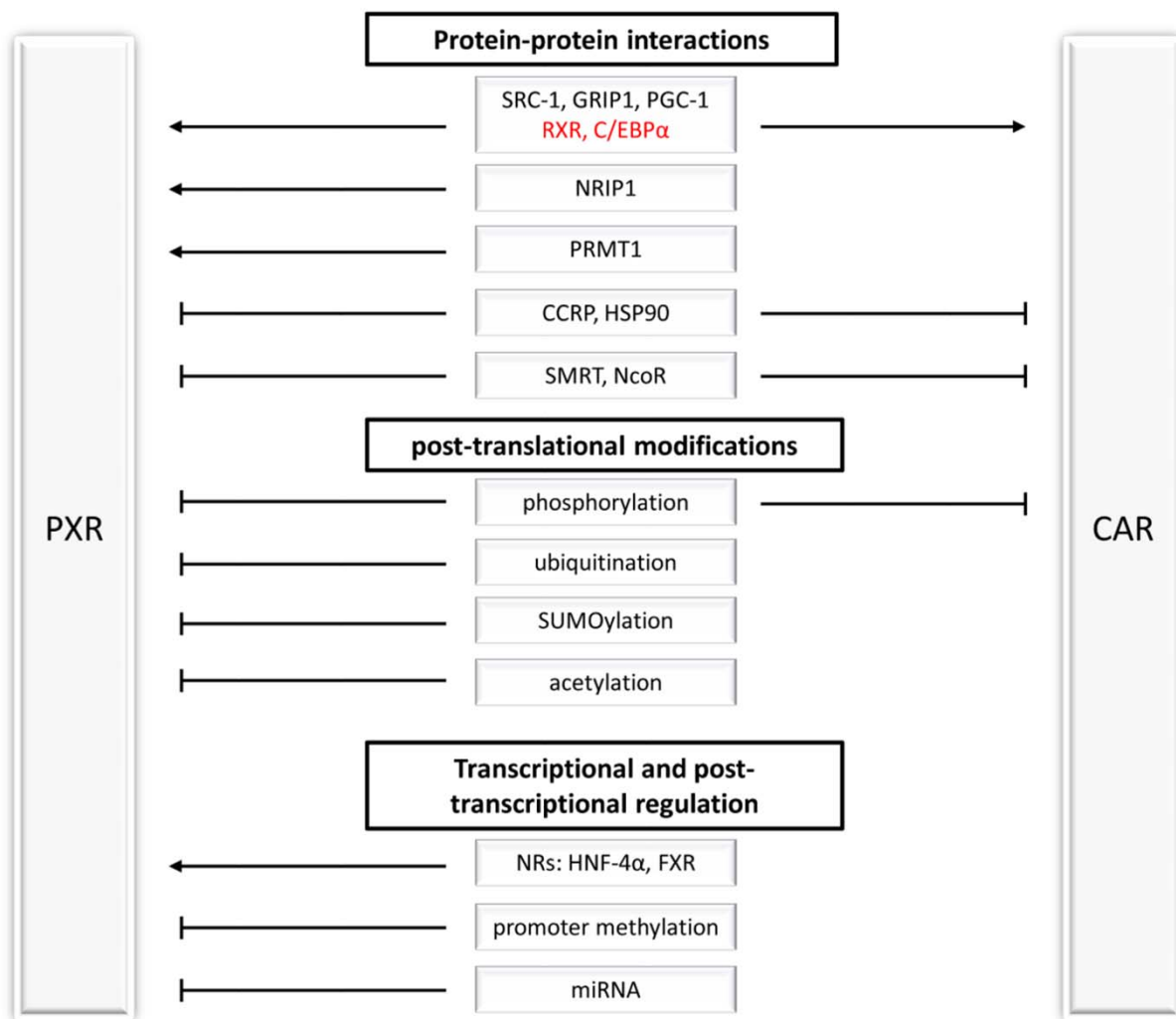
*Biochemistry. 5th edition.
Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L.
New York: W H Freeman; 2002.*



CAR, PXR – jejich interakce a interakce s dalšími jadernými receptory

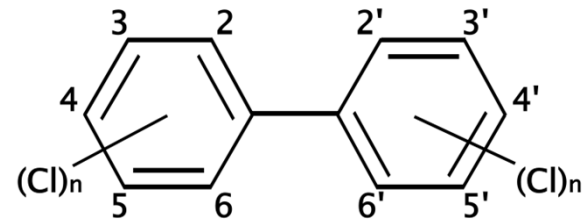
- PXR a CAR indukují expresi *CYP3A* a *CYP2B* genů; přestože původně byly tyto geny považovány za specifické biomarkery obou receptorů, ukazuje se že existuje značný překryv ve spektru indukovaných genů – funkční redundance PXR a CAR; regulace CAR se jeví jako specifitější, ale na druhou stranu může být aktivován i nepřímo prostřednictvím sloučenin, které způsobují jeho jadernou translokaci;
- v posledních letech byla publikována řada prací naznačujících také rozsáhlý cross-talk mezi CAR, PXR a AhR – PXR může indukovat AhR a PXR ligandy tak mohou nepřímo regulovat expresi řady genů kontrolovaných AhR;
- žlučové kyseliny aktivují ve fyziologických koncentracích PXR i FXR; *CYP3A4* může být indukován i FXR; kontrola toxicity žlučových kyselin – indukce PXR vede k represí *CYP7A1* – rate-limiting enzym syntézy žlučových kyselin z cholesterolu;
- jaterní X receptory ($LXR\alpha$ a β) – aktivovány oxysteroly, koordinace metabolismu cukrů a lipidů; někteří modeloví agonisté LXR mohou indukovat i PXR (indukce *CYP3A4*, *CYP2B6*);

CAR, PXR – regulate activity



CAR, PXR – působení toxikantů

- karcinogeneze – fenobarbital, aktivátor CAR, indukuje tvorbu nádorů jater u experimentálních hlodavců – látky indukující CAR by tak mohly být potenciálními karcinogeny;
- **nedioxinové polychlorované bifenyly – PCB** – indukce CYP2B a 3A v játrech hlodavců; karcinogenní při dlouhodobé expozici;



- hypotéza – PCB, bromované zpomalovače hoření se mohou na modulaci rozvoje obezity, metabolického syndromu a diabetes ???;