

# Bulletin

ROČNÍK 32 (2004), ČÍSLO 3



3

**ČESKÁ SPOLEČNOST PRO  
BIOCHEMII A MOLEKULÁRNÍ BIOLOGII**



ISSN 1211-2526

# BULLETIN

## ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO BIOCHEMII A MOLEKULÁRNÍ BIOLOGII

<http://CSBMB.vscht.cz>

**TOMISLAV BARTH - VÝKONNÝ REDAKTOR**

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6  
<barth@uochb.cas.cz>

**IRENA KRUMLOVÁ- ZÁSTUPCE VÝKONNÉHO REDAKTORA**

Česká společnost pro biochemii a molekulární biologii, Kladenská 48,  
160 00 Praha 6, tel. 224 355 166

nebo Ústav biochemie a mikrobiologie VŠCHT, 166 28 Praha 6, Technická 5  
tel.: 224 355 166, fax: 224 355 167, e-mail <irena.krumlova@vscht.cz>

**REDAKČNÍ RADA**

T. Barth, J. Barthová, I. Krumlová, V. Kašička

---

*Příspěvky na disketě 3,5“; zpracované v textovém procesoru Word, zasílejte, spolu s vytištěným textem, kterémukoli z redaktorů nebo do sekretariátu společnosti. Prosíme, abyste do textu nemontovali ani obrázky, ani tabulky. Připojte je v originále, případně na disketě ve zvláštních souborech, v textu označte, prosím, jen jejich umístění.*

---

**Adresa ČSBMB: Kladenská 48, 160 00 Praha 6  
tel.: 235 360 057 – záznamník**

ISSN 1211-2526

<http://CSBMB.vscht.cz>

<http://CSBMB.vscht.cz>

<http://CSBMB.vscht.cz>

<http://CSBMB.vscht.cz>

**<http://CSBMB.vscht.cz>**

**<http://CSBMB.vscht.cz>**

<http://CSBMB.vscht.cz>

<http://CSBMB.vscht.cz>

<http://CSBMB.vscht.cz>

<http://CSBMB.vscht.cz>

**ZPRÁVY SPOLEČNOSTI**

Oznámení. . . . .	64
Vznik nové sekce. . . . .	65
J. Káš: XIX. Biochemický sjezd. . . . .	66
Z. Dvořák: Primary cultures of human hepatocytes as a model for the study of biological activity of natural compounds . . . . .	68

**ODBORNÉ ČLÁNKY**

M. Flegel a L. Sedlák: Carbetocin, Carba-analog oxytocinu Vývoj, výroba a použití. . . . .	70
---	----

**ZPRÁVY ZE SEKČÍ**

## Peptidová sekce

J. Šebestík: Summer Neuropeptides 2004. . . . .	75
J. Slaninová: 3. Mezinárodní a 28. Evropské peptidové symposium . . . . .	77
L. Žáková: 3. Mezinárodní a 28. Evropské peptidové symposium . . . . .	80
A. Cencialová: 28. EPS a 3. IPS v Praze 2004 . . . . .	81
Gratulace pro L. Žákovou . . . . .	82

## Sekce separačních metod

V. Kašička: Zpráva o symposiu ITP 2004. . . . .	83
---	----

## Proteomická sekce

H. Kovářová: I. Česká proteomická konference, Mělník, 15.–16. 6. 2004 . . . . .	86
---	----

**RŮZNÉ**

Biosafety – nová pracovní skupina . . . . .	88
Z. Tuháčková: 12th International Conference on Second Messengers and Phosphoproteins. . . . .	89
Rada Učené společnosti ČR: Veřejná přednáška předsedkyně AV ČR . . . . .	92
Pozvánka na IX. Pracovní setkání biochemiků a molekulárních biochemiků . . . . .	93
Nabídka nové publikace. . . . .	94
FEBS Congress. . . . .	95

Kolegyně a kolegové,

nedávno provedená analýza ukázala, že naši biochemici málo využívají možností čerpat finanční prostředky z různých, zejména evropských, organizací. Jsou to např. krátkodobé a dlouhodobé fellowshipy, podpora pořádání workshopů a konferencí a i různé typy grantů (cestovních aj.). O všech možnostech se můžete informovat na internetových stránkách těchto organizací:

**FEBS <http://www.febs.unibe.org>**

**EMBO <http://www.embo.org>**

**ESF <http://www.esf.org>**

**IUBMB <http://www.iubmb.unibe.ch>**

**EU <http://www.tc.cas.cz> ([jencova@tc.cas.cz](mailto:jencova@tc.cas.cz))**

*Václav Pačes*

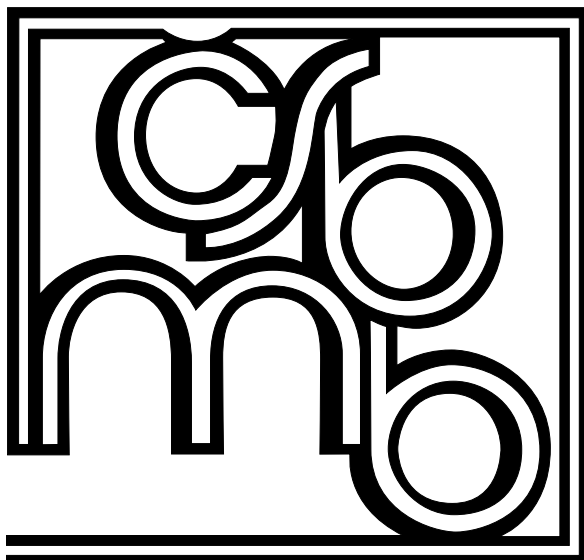
## VZNIK NOVÉ SEKCE

V září t.r. byla založena sekce bioinformatiky (FOBIA, *Free & Open Bioinformatics Association*) naší Společnosti. Ustavení sekce je výsledkem již déletrvající spolupráce nejprve několika, dnes již mnoha bioinformatiků a lidí bioinformatiku používajících. Sekce má umožnit sdílení zkušeností, znalostí a zdrojů v oblasti bioinformatiky.

Zájemci o činnost této sekce se mohou spojit s výborem prostřednictvím internetu přes adresu

**<http://fobia.img.cas.cz>**

Členství předpokládá aktivní účast a přednesení odborné přednášky. Vstupní přednáška má sloužit k tomu, aby se členové vzájemně poznali a věděli o svých odborných zaměřeních a zájmech. Součástí činnosti sekce je i stálá internetová konference a zabezpečování přednášek.



## XIX. BIOCHEMICKÝ SJEZD

Již tradičně společný sjezd České společnosti pro biochemii a molekulární biologie a Slovenské spoločnosti pre biochémiu a molekulárnu biológiu se konal v nádherném prostředí Uměleckého centra Univerzity Palackého v Olomouci ve dnech 31. srpna – 3. září 2004. Všichni účastníci sjezdu vysoce ocenili jak vědecký, tak společenský program připravený organizačním výborem pod vedením vedoucího katedry biochemie UP p. Prof. RNDr. Pavla Peče, CSc. Podporu sjezdu vyjádřili jak představitelé University Palackého, tak kraje i města Olomouce, kteří přijali místo v čestném předsednictvu sjezdu a přednesli zdravice při jeho slavnostním zahájení. Slavnostní atmosféru zahájení sjezdu umocnilo uvítání čestných hostů sjezdu i plenární přednášky pozvaných zahraničních hostů.

Vědecký program sjezdu byl zahájen třemi plenárními přednáškami v anglickém jazyce. První přednášku přednesl Walter Neupert, delegát EMBO (Ludwig Maximilians Universität Múnchen) na téma „Biogenese mitochondrií: cesty a mechanismy zahrnuté v importu bílkovin“. Druhá přednáška Jean-Daniela Tissota, předsedy Švýcarské proteomické společnosti nesla název „Proteomika: Klinické perspektivy“. Třetí plenární přednášku přednesl nositel Koštířovy ceny Zdeněk Dvořák a týkala se kultur lidských hepatocytů používaných jako model ke studiu biologické aktivity přírodních látek.

Další program byl tematicky rozdělen do osmi přednáškových sekcí (Proteomika a enzymologie, Biochemie sacharidů a lipidů, Molekulární procesy v buňce, regulace a signalizace, Bioenergetika, biomembrány a fotosyntéza, Biotechnologie a potravinářská biochemie, Klinická biochemie, pathobiologie a immunochemie, Biochemie přírodních látek a xenobiologie, Bioinformatica, strukturální biologie a proteinové inženýrství). V těchto sekcích bylo přednese-

no 65 půlhodinových přednášek. Přednáškový program byl doplněn 132 plakátovými sděleními, které byly vystaveny po celou dobu sjezdu. Z posterů nominovaných v rámci jednotlivých sekcí byly vyhodnoceny tři nejlepší postery sjezdu. Vyhlášení výsledků této soutěže se uskutečnilo během společenského večera a vítězové byli odměněni dárky od sponzorů.

V programu sjezdu bylo tedy prezentováno na 200 původních vědeckých sdělení, které přinesly obraz o současné vysoké úrovni české a slovenské biochemie a molekulární biologie. Abstrakta všech těchto sdělení v anglickém jazyce byla vydána Vydavatelstvím University Palackého pod názvem „Acta UPOL Facultas Rerum Naturalium Chemica (2004), Vol. 43S“. Záznam jednání sjezdu je tedy k dispozici nejen českým a slovenským biochemikům, ale i zahraničním spolupracovníkům a ostatním zájemcům.

Při hodnocení vědeckého programu sjezdu nesmíme zapomenout na prezentace firem, které ve valné většině seznámily přítomné s novou laboratorní instrumentací a novými technikami. O tyto přednášky byl velký zájem a je třeba poděkovat pořadatelům, že tento nový seriál přednášek do programu zařadili. Účast více jak 40 firem a institucí (adresy zúčastněných jsou vedeny ve sjezdových materiálech) presentačními stánky po celou dobu trvání sjezdu byla nesporným přínosem pro účastníky i vystavovatele. Byl čas na diskusi a podrobnější seznámení s vystavovanými přístroji, produkty i firemní literaturou i na navázání nových kontaktů. Ocenit je třeba i ochotu řady podniků, zejména potravinářských, zpříjemnit účastníkům jejich jednání svými chutnými výrobky.

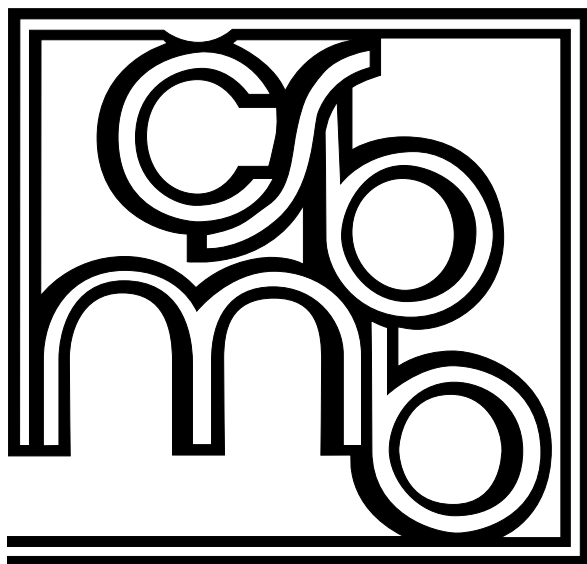
Jak již bylo v úvodu naznačeno bylo prostředím Uměleckého centra Univerzity Palackého ideálním místem nejen pro sjezdová jednání (auditorium pro plenární zase-

dání, dostatek sálů pro jednání v souběžných sekcích, dostatek prostoru pro plakátová sdělení a firemní prezentace, sociální zázemí, atd.), ale i pro společenské akce (Kaple Božího těla pro koncert, atrium pro představení barokní opery, atrium se zahradou pro společenský večer). Organizátoři též připravili pro účastníky sjezdu výběr ze tří půldenních výletů (Loštice, Litovel a Kroměříž). Perfektně připravená historická informace o Olomouci a o uvedených třech výletních místech, jež byla součástí sjezdových materiálů, umožnila všem rozšířit si své znalosti i mimo oblast biochemie a molekulární biologie a zamilovat si tuto část Moravy.

Příprava sjezdu však neobnáší jen vědecký a kulturní program, ale i mnoho mravenčí práce se zajištěním sjezdových materiálů, zajištěním ubytování, stravování a dalších činností na jejichž realizaci se podíleli členové Konferenčního servisu UP.

Závěrem bych rád, snad i jménem ostatních asi 250 účastníků XIX. Biochemického sjezdu, poděkoval všem, kteří se na organizaci sjezdu podíleli za skvělý profesní zážitek, příjemné společenské prostředí a vytvoření ideálních podmínek pro krásné prožití čtyř hezkých dnů v Olomouci a okolí.

*Jan Káš*





# DRŽITEL CENY J. V. KOŠTÍŘE XIX. BIOCHEMICKÝ SJEZD

## PRIMARY CULTURES OF HUMAN HEPATOCYTES AS A MODEL FOR THE STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF NATURAL COMPOUNDS

Zdeněk Dvořák

Institute of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Palacky University Olomouc, Hnevotinska 3, 77515 Olomouc, Czech Republic  
E-mail: moulin@email.cz

The biological effects of natural substances are the object of multidisciplinary interest from time immemorial. Following the boom of synthesis of new compounds, drugs in particular, the attention is drawn again to substances of natural origin. These substances are nowadays used in both prevention and therapy for variety of diseases. The knowledge on biotransformation of a particular compound is an indispensable pre-requisite for the approval of the drug in human therapy, with regard to drug absorption, organ distribution, metabolism and elimination (ADME) but also with regard to adverse effects of the drug such as interaction with bio-macromolecules, intrinsic toxicity etc. Primary cultures of human hepatocytes are considered to be one of the most suitable models for the studies mentioned above.

This presentation demonstrates the use of primary cultures of human hepatocytes (PCHH) as a model for the study of biological activity of natural substances. As the first group of studied compounds, we selected flavonolignans from silymarin, a fraction from *Silybum marianum* seeds. The cytotoxicity of studied flavonolignans together with their cytoprotectivity against the cellular damage by model toxins were evaluated using the PCHH model. All compounds tested

exhibited dose-dependent cytoprotectivity against oxidative damage to the cells by carbon tetrachloride and allyl alcohol, while they were ineffective against drug-induced damage by paracetamol and metabolic damage by D-galactosamine. The feasible mechanism of the protection observed could be free radicals quenching by tested flavonolignans. Furthermore, the effects of tested flavonolignans on specific activities of cytochrome P450 were studied in isolated human liver microsomes, a sub-cellular fraction, which consists of endoplasmatic reticulum fragments where P450 enzymes are anchored. The inhibition of cytochrome P450 isoforms CYP2D6, 2E1 and 3A4 by silybin, silychristine and silydianine was observed, where  $IC_{50}$  values were in micromolar range. In the second group of natural substances, tropolone alkaloids from *Colchicum autumnale*, the effect of drug metabolizing enzymes was investigated. The effect of colchicine and its derivatives on the expression, regulation and activity of cytochrome P450 was tested in the PCHH model. Tropolone alkaloids showing no antimitotic activity (colchicine) did not affect CYP1A2, 2C9, 2C19, 2E1, and 3A4 enzymes expression and activity in the PCHH model. On the contrary, potent antimitotic agent colchicine strongly inhibited both basal and inducible

expression of CYP2B6, 2C8/9 and 3A4 enzymes at the level of protein and mRNA contents. Additionally, it was demonstrated that the suppression of particular CYPs was due to the disruption of the regulatory cascade cytochrome P450 – pregnane X receptor/constitutive androstane receptor – glucocorticoid receptor (GR). The transcriptional inhibition of GR activity and consequently the down-regulation of receptors PXR and CAR and the target P450s suppression were observed as the result of microtubules depolymeration in PCHH. In two distinct models i.e. PCHH and human embryonic kidney cells (HEK293) transiently transfected with a green fluorescent protein – GR chimera construct, the inhibition of hormone-dependent nucleo-cytoplasmic trafficking of GR by microtubules disarray was confirmed. The re-

sults reached further suggest, that GR inactivation by microtubule disrupting compounds is mediated by c-jun N-terminal kinase, which is concomitantly activated by these compounds.

In conclusion, the experimental model of primary cultures of human hepatocytes proved its worth in studies of cytotoxicity, cytoprotectivity, enzyme kinetics, cell signalization, and interactions in biological systems when investigating activity of substances of plant origin.

#### *Acknowledgement*

This research was supported by grant MSM 151100003 from the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic, and by grant GACR 303/04/P074 from the Grant Agency of the Czech Republic.

## CARBETOCIN (CAS 37025-55-1), CARBA-ANALOG OXYTOCINU. VÝVOJ, VÝROBA A POUŽITÍ.

M. Flegel<sup>a</sup> a L. Sedlák<sup>b</sup>

<sup>a</sup> PolyPeptide Laboratories spol s r.o., 1027 Praha 10 Radiová 1

<sup>b</sup> Biopharm, Výzkumný ústav biopharmacie a veterinárních léčiv, a.s., 25449 Jilové u Prahy

Krátce po zahájení synthetické výroby oxytocinu v roce 1959 v n. p. Léčiva, byl v rámci studií struktury a účinku v laboratoři peptidů prof. Rudingera na Ústavu organické chemie a biochemie ČSAV studován jeden z jeho prvních „analogů“ 2-O-metylytyrosinoytocin<sup>1</sup>. Hydroxylová skupina na aromatickém jádře tyrosinu byla jedna z funkčních skupin, které upoutaly pozornost na samém počátku výzkumu a odpovídající deriváty tyrosinu (metyl a etyl ether) byly použity pro přípravu analogů modifikovaných v poloze 2 molekuly oxytocinu.

V roce 1966 byl „Metyloxytocinový výrobní předpis“ převzat v n. p. Léčiva a léčivá látka byla vyráběna v laboratoři peptidů n. p. Léčiva do devadesátých let minulého století.

Hlavní výhoda Metyloxytocinu při použití v porodnictví byla jeho relativně nízká uterotonická aktivita (viz tab. I). Při použití přírodního oxytocinu u dlouhého porodu dochází při intenzivní svalové práci ke snížení pH krve a k omezení schopnosti hemoglobinu přenášet kyslík do mozku matky i plodu což v důsledcích může vést k anoxii a poškození mozku.<sup>2</sup>

Tento problém nebyl pozorován u metyloxytocinu a mezi laborantkami ve fertilním věku v Rudingerově laboratoři se říkalo: „Dámý chcete-li mít zdravé a chytré dítě,

žádejte při porodu náš Metyloxytocin a bezcenné padělky odmítejte“.

Další výzkum topografie oxytocinu se zaměřil na jeho dvacetičlenný cyklus uzavřený disulfidickým můstkem. Isosterní záměna atomu (ů) síry za methylenovou skupinu vedla k tzv. „karba“ analogům. Nejprve byly připraveny deamino-karba<sup>1</sup> analogy, později deamino-karba<sup>6</sup> a teprve později byly připraveny syntheticky obtížněji přístupné amino karba<sup>1</sup> a karba<sup>6</sup> peptidy. Při záměně obou sirných atomů u látek s disulfidickým můstkem byly získány také „dikarba“ analogy peptidů<sup>3</sup>.

Logickým krokem při výzkumu struktura – účinek byla kombinace strukturních změn a hledání vhodných „kooperativních“ modifikací. Realizace strukturních změn vycházela mimo jiné ze studia působení enzymů exo- a endoproteáz případně oxidoreduktáz na molekulu oxytocinu. Obecně lze říci, že všechny modifikace struktury peptidu neproteinogenními aminokyselinami, modifikace funkčních skupin a tvaru (konformace) molekuly vedly k zpomalení enzymatického štěpení a k získání látek s delší – protrahovanou biologickou aktivitou. Strukturní změny se na profilu různých biologických účinků projevovaly odlišným způsobem, což vedlo k disociaci či eliminaci některé z aktivit. Interpretace získaných výsledků byla ovšem dosti obtížná s ohledem

na složitý model receptoru a jeho okolí a také s ohledem na obtížně reprodukovatelné výsledky biologických aktivit navíc zatížené relativně vysokými statistickými odchylkami.

Deamino-karba<sup>1</sup>-oxytocin (2 strukturální změny)<sup>4</sup> a deamino-karba<sup>1-2</sup>-O-metyltirosinoxytocin (3 strukturální změny)<sup>5</sup> se od sebe liší zejména v uterotonické aktivitě a v jejím charakteru – protrahovanosti účinku. (viz tab. 1)

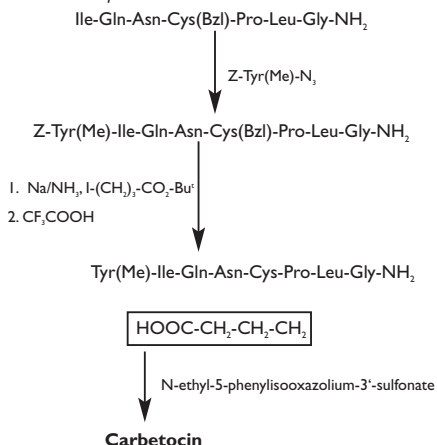
Biologické activity analogů oxytocinu<sup>2</sup>

Peptid*	Biologické účinky				
	Uterotonická in vitro	in vivo	Depre- sorická	Galakto- gogická (in vitro)	Antidiu- retická
Oxytocin	486	450	507	533	2.7
Metyloxytocin	pA <sub>6.7</sub>	40	8	67	0.01
Deamino- oxytocin	803		975	541	19
Deaminometyl- oxytocin	Inhib.		x	inhib	x
Deaminokarba <sup>1</sup> - oxytocin	60		125	84	1.8
Deaminokarba <sup>1-2</sup> - metyloxytocin	10	40	x	67	0.9

\*zkrácené označení analogů

Příprava Carbetocinu byla vypracována Dr. Joštem a spolupracovníky v laboratoři peptidů v Ústavu organické chemie a biochemie ČSAV v šedesátých letech minulého století. Na obr.1 je schematicky znázorněna jeho syntéza v roztoku.

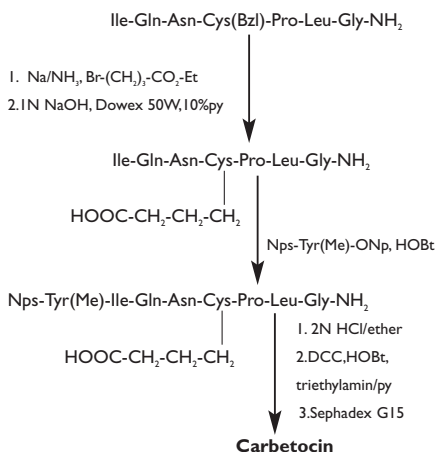
Obr. 1 Příprava Carbetocinu v roztoku z roku 1964



Fragment oxytocinu –heptapeptid amid byl nejprve prodloužen derivátem Z-Tyr(Me)-N<sub>3</sub>.

V následné redukci sodíkem v kapalném amoniaku byly odštěpeny chránící skupiny benzylového typu a thiolová skupina cysteinu byla pak alkylována tert.butyl esterem 4-jodmásečné kyseliny. Po odštěpení tertbutylové esterové skupiny byl vytvořen karba můstek spojením uvolněné karboxylové a primární aminogrupy N-ethyl-5-fenylisooxazolium-3'-sulfonátem.

Obr. 2. Výrobní postup vyvinutý pro výrobu Carbetocin v n.p. Lčičva (1979)



Fragment oxytocinu byl zbaven chránících skupin a etylester of 4-brommásečné kyseliny byl použit pro alkylici cysteinu. Po hydrolyze esteru byl připojen zbytek Nps-Tyr(Me) methodou aktivních esterů, karba můstek byl uzavřen dicyklohexylkarbodiimidem a produkt byl vyčištěn gelovou filtrací. S ohledem na tvorbu dimeru jako hlavního vedlejšího produktu poskytl tento způsob čištění dobré výsledky.

Později v roce 1987 byl tento způsob výroby dále modifikován. Oxytocinový heptapeptidamid byl připravován syntesou v pevné fázi na Merrifieldově polymeru a Boc-Tyr(Me) byl připojován pomocí in situ připraveného N-hydroxysukcinimidového aktivního esteru.

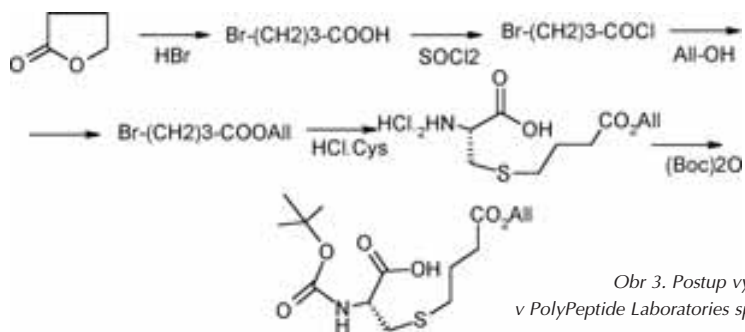
V sedmdesátých letech byla prodána Československá licence na výrobu Carbetocinu firmě Ferring. Synthesa látky byla vyvíjena ve Švédském závodě firmy v Malmö a látka byla relativně krátkou dobu vyráběna pod názvem Duratocin postupem v roztoku. Zájem firmy Ferring o veterinární přípravky byl však omezený.

V roce 1993 byla česká peptidová výroba převedena do nově vzniklé firmy Ferring-Léčiva, kde byl v roce 1997 zahájen vývoj nové synthesy Carbetocinu podle pravidel respektujících zásady správné výrobní praxe. Výroba podle tohoto postupu, jež je součástí nové registrační dokumentace Carbetocinu<sup>6</sup> byla zahájena v PolyPeptide Laboratories spol s r.o v roce 1998-1999.

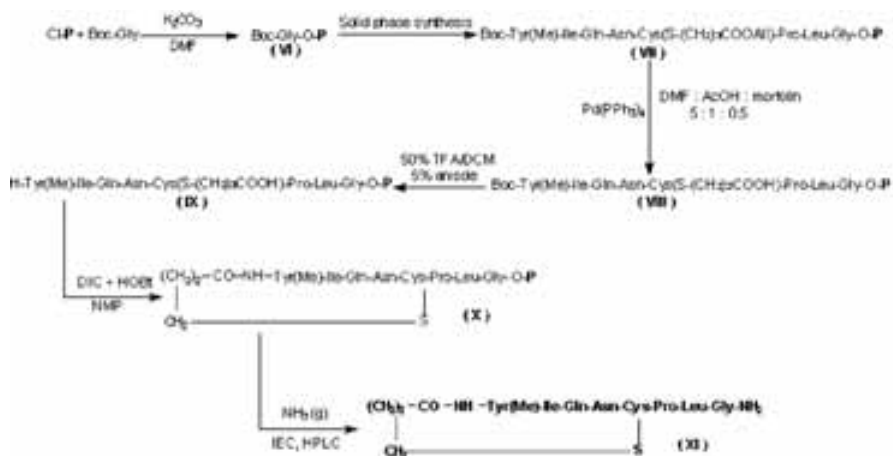
Příprava klíčového derivátu cysteinu (Boc-Cys(C<sup>3</sup>-COOAlI)-OH) předchází syntěsu v pevné fázi.

Chráněný (Boc, Allyl) oktapeptid byl připraven na Merrifieldově pryskyřici. Z peptidu vázaného na polymerní nosič byla nejprve odštěpena allylesterová skupina a po eliminaci aminokoncové Boc skupiny byla provedena cyklizace přímo na pryskyřici za vzniku karba můstku. Hotovým cyklický peptid byl pak odštěpen v tlakové nádobě plynným amoniakem z polymerního nosiče a vyčištěn.

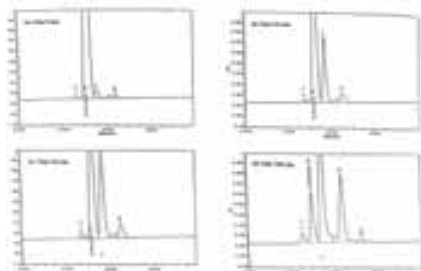
Výroba Carbetocinu se v současnosti provádí v PolyPeptide Laboratories spol s r.o. podle pravidel správné výrobní praxe. Součástí dokumentace je velmi důkladný vý-



Obr. 3. Postup výroby Carbetocinu v PolyPeptide Laboratories spol s r.o. (1999)6.

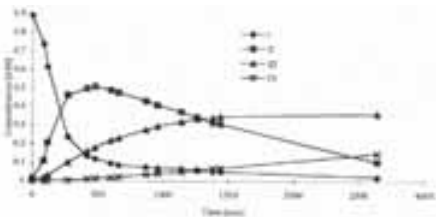


robní předpis a analytická dokumentace. Byly izolovány a identifikovány všechny podstatnější vedlejší produkty. Příklad studia jednoho z nich D-Asn<sup>5</sup>Carbetocinu<sup>7</sup> je pro ilustraci uveden na obr. 4.



Obr. 4. Tvorba [D-Asn<sup>5</sup>]Carbetocinu při pH roztoku >7

Sipka označuje vznikající D-Asn diastereomerní peptid. Kinetika jeho vzniku je vidět na obrázku dole.



I pokles koncentrace Carbetocinu,  
II vznik [D-Asn<sup>5</sup>]Carbetocinu,  
III vznik [D-Asp<sup>5</sup>]Carbetocinu-hydrolyzá  
amidu,  
IV vznik [D-Glu<sup>4</sup>, D-Asp<sup>5</sup>]Carbetocinu hydrolyzolu amidu u Gln a Asn.

Snadná inverze konfigurace L-Asn na D-Asn a vysoká stabilita D diastereomerního peptidu naznačuje, že tato reakce by mohla probíhat také spontánně či enzymatickým působením isomeráz za podmínek in vivo a umožňovat tak biologickou inaktivaci oxytocinových a vasopresinových látek. Je dobře známo, že zbytek Asn v molekule neurohypofysárních hormonů je značně citlivý na strukturální modifikace a změna v této oblasti molekuly hormonů vede téměř vždy k eliminaci biologických účinků.

Čistota Carbetocinu vyráběného pro veterinární potřebu jako léčivá látka musí být vyšší než 95% (dle HPLC). Látka je používána ve veterinární medicíně jako výhodné uterotonikum v injekční formě s koncentrací 70 µg/ml pod názvem Depotocin. Firma VetCom Gmbh vlastní registrace pro jeho použití ve všech státech Evropské unie.

V současnosti již také proběhla jeho registrace v Kanadě (Ferring) v porodnických indikacích lidské medicíny.

Uterotonika Oxytocin, Carbetocin a jiná jsou látky hormonální povahy stimulující tonus a kontraktilitu dělohy. Používají se v terapii a profylaxi gynekologických poruch (slabé kontrakce dělohy, atonie dělohy, protrahované porody, retence sekundin, patologický obsah dělohy, puerperální záněty dělohy, urychlení involuce dělohy, MMA syndrom, vybavení reflexu ejekce mléka).

V následujících tabulkách jsou prezentovány výsledky použití Carbetocinu (Depotocinu) inj. v různých indikačních oblastech.

Tab. 2.: Biotechnologické užití přípravku Depotocin inj. ad us. vet. u krav

ošetřeno/dávka	počet zvířat	puerperium bez komplik.	zabřezlo po inseminaci			průměrná SP (dny)	průměrný interval (dny)
			I.	II.	III.		
Depotocin 5 ml	348	76.1 %	65.2	26.1	2.9	76.9	62.0
Kontrola	303	64.4 %	63.0	26.1	2.6	79.7	66.6

Tab. 3.: Terapeutické užití přípravku Depotocin inj. ad us. vet. u krav

indikace	dávka	počet léčených	vyléčeno bez komplik. (%)	zabřezlo (%)	průměrná SP (dny)	průměrný interval (dny)
Retence sekundin	2,5	40	55	85.9	82.4	67.1
Endometritis puer. infekce	5	38	63.2	76.4	101.6	64.4
Patologický obsah dělohy	5	80	75.0	75.0	80.3	69.5

Tab. 4.: Biotechnologické užití přípravku Depotocin inj. ad us. vet. u prasnic

ošetření/dávka	počet zvířat	puerperium bez komplikací (%)	zabřezlo po I. inseminaci (%)
Depotocin 3 ml	804	88.7	73.8
Kontrola	631	99.8	59.1

Tab. 5: Terapeutické užití přípravku Depotocin inj. ad us. vet. u prasnic

indikace	dávka ml	počet zvířat	vyléčeno (%)		nevyléčeno (%)
			bez komplik.	s komplik.	
MMA syndrom	1.5	25	72	16	12
Agalaktie	3.0	46	60.9	13.0	26.1
Protrahovaný porod	3.0	18	94.4	5.6	0
Retence mléka	1.5	30	100	0	0

Je zřejmé, že v případě zvýšeného výskytu porodních a poporodních komplikací

hospodářských zvířat může Carbetocin pomoci při řešení reprodukčních potíží. Jeho výroba jako léčivé látky v PolyPeptide Laboratories spol. s r.o má vzrůstající tendenci, což svědčí mimo jiné o přednostech tohoto přípravku a o tom, že se Carbetocin již velmi dobře osvědčil ve veterinární praxi. Lze, jak doufáme, očekávat stálý vzrůst jeho používání a tím také nárůst jeho výroby.

#### LITERATURA:

1. Jošt K., Rudinger J., Šorm F.: Coll. Czech. Chem. Commun 28,1706 (1963)
2. Hodr J., Brotánek V., Štembera Z. K., Česk. Gynekol., 33, 127, (1968)
3. Jošt K., v knize: Handbook of Neurohypophyseal Hormone Analogues Vol I, Part 2 str. 144, CRC Press Inc. 1987 (editoři K. Jošt, M. Lebl, F. Brtník).
4. Rudinger J., Jošt K., : Experientia 20, 570, (1964).
5. Frič I., Kodiček M., Procházka Z., Jošt K., Bláha K.: Coll. Czech. Chem. Commun, 39, 1290, (1974).
6. Firemní dokumentace PolyPeptide Laboratories.
7. Pánek Z., Pavlík M., Flegel M., v knize: Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis str. 365 Mayflower Scientific 1998 (editor R. Epton).
8. Sedláková J., Sedlák L.,: Info 1/2004 str. 12 Biopharm, Výzkumný ústav biopharmacie a veterinárních léčiv.

# Sekce PEPTIDOVÁ

Biologicky aktivní peptidy

## SUMMER NEUROPEPTIDES 2004

Jaroslav Šebestík

V červenci roku 2004 proběhla konference „Letní neuropeptidy“ v Miami-Beach, USA. Byly zde diskutovány problémy od ukládání amyloidních plaků v CNS, neuroprotektivních vlastností různých neuropeptidů a proteinů, regulace exprese těchto peptidů a peptidových receptorů. Přidružená byla také konference o vlivu neuropeptidů na epilepsii a autismus.

Dále se pokusím vybrat některé výsledky z různých prezentací, zájemce o bližší porozumění odkazují na časopis *J. Mol. Neurosci.*, ve kterém by měl vyjít seznam abstraktů tohoto mini-symposia.

Nejprve se zmíním o proteinech a peptidech podléhajících agregaci, jako jsou Abeta a alfa-synuklein. Bylo zdůrazněno, že za toxicitu neodpovídají samotné amyloidní plaky, ale tzv. protofibrily – oligomery v počátečních stádiích aggregace. Při experimentech s alfa-synukleinem autoři (Lashuel, H.A.) prokázali pórovou hypotézu poškození umělých micel naplněných fluorescenčním barvivem, t.j. barvivo mohlo opouštět micle jen když mělo určitou velikost což odpovídalo velikosti póru. V případě alternativní kobercové hypotézy by na velikosti molekuly barviva nezáleželo. Na konferenci jsem měl opět možnost potkat Gala Bitana, který, jak už jsem loni psal, objasnil význam aminokyselin Ile<sup>41</sup> a Ala<sup>42</sup> při asociaci Abeta1-42. Jeho nejnovější výsledky ukázaly, význam Met<sup>35</sup> na schopnost peptidu agregovat, t.j. oxidace methioninu zabrání vzniku asociátů. Jeho výsledky korelovaly s laboratoří Zagor-

skeho, M. G. jehož doktorantka předvedla krásnou NMR studii demonstrující význam oxidace methioninu. Asociaci jde pozorovat jako změnu v signálech histidinu, který vytváří solný můstek v agregátech. Studie má jednu přidanou hodnotu, kterou je fakt, že oxidace methioninu v již vzniklých placích, vede k jejich rozpadnutí. Dá se tedy spekulovat, že látky uvolňující kyslík v CNS, mohou mít příznivý vliv na progresivní Alzheimerovu chorobu. Z této laboratoře vyšlo i další pozoruhodné zjištění, kterým je vliv alkoholů na rychlost asociace. Ukázalo se, že například asociace v 17.5 % vodném methanolu probíhá během desítek hodin, zatímco v jeho nepřítomnosti se jedná o desítky dnů. Možná, že zde bude vysvětlení ve zhoršení kognitivních funkcí pijáků alkoholu (alkohol má podobný efekt jako methanol). Poslední za zmínku stojící příspěvek v této oblasti je práce Hershe, L. B., který ukázal, že Insulin Degradující Enzym (IDE) je schopen štěpit Abeta1-42 a bránit tím vzniku plaků. Aktivita IDE při štěpení Abeta je snižována oxidačním stresem tak jako toxicita Abeta, tedy vliv oxidace na zdraví organismu je protichůdný. Pozoruhodné je, že IDE může být aktivována k štěpení Abeta pomocí dynorfinu v koncentracích řádově nižších, než je potřeba k degradaci insulinu.

Další významnou oblastí zájmu byly neuroprotektivní Proteiny a Peptidy. Hlavní význam byl kladen na Activity-dependent neuroprotective protein (ADNP) a od něj odvozený aktivní peptid NAP. Tuto proble-



matiku prezentoval tým organizátorky konference Illany Gozes. Povedlo se jim prokázat, že zmíněný peptid i protein zabraňují apoptóze nervových buněk jak vlivem peroxidu vodíku tak Abeta1-42. Při blotování zjistili, že tyto protektivní peptidy snižují hladinu p53 v nervových buňkách při poškození. Dále NAP reguluje samoorganizaci tubulinu. Kromě těchto neuroprotektivních nálezů tým potvrdil, že peptid není toxický po provedení spousty biologických testů jako je mutace savčích buněk, Amesův test a další. Dále byl ukázan skupinou Gonzalese B. J. protektivní vliv Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) v průběhu mozkové příhody skupinou. A taky, že agonisté tohoto peptidu jsou vhodný terapeutický cíl. Další skupiny také prokázali, že neuroprotektivní jsou i jiné peptidy VIP rodiny (Vasoactive Intestinal Peptide). Skupina německého Novozélandana Franka Siegeho objevila rodinu Neuronal Regeneration Protein (NRP), která má podobné chemoatraktivní chování jako chemokine stromal cell derived factor (SDF-1) během neurogeneze a neuronální migrace. Dále pak interagují s CXCR4 receptorem a iniciují přežití neuronů a migraci jeho fosforylací.

Byl ukázan vliv vasopresinu a oxytocinu na vnímání úzkosti. Bylo zjištěno, že jednobodová mutace u myši vede ke zvýšené vnímavosti k úzkosti-stresu. Vysvětlení bylo podáno jako nedostatečná interakce s represorem pro vasopresinový receptor vedoucí k jeho over-expresi a nadměrné stimulaci neuronů endogénním vasopresinem v hypothalamu. Antagonisté vasopresinových receptorů byly vyzdvíženy jako nový druh anxiolytik.

Jak se ukazuje, jak oxytocin, tak jeho antagonisté i VIP peptid mohou mít neblahé následky na vývoj sociálních funkcí jedince pokud byli podány v embryonálním či perinatálním období. Změny sociálního chování hlodavců mohou být jak v tvorbě partnerských vztahů až k totální neinterakci se sociálním okolím, které se v lidském světě říká autismus.

Velká část konference byla věnována epilepsii a její léčbě pomocí neuropeptidů, zde došlo ke sporu mezi japonskými a americkými lékaři ohledně dětské epilepsie. Japonci doporučují léčbu pomocí TRH, která má minimum vedlejších účinků, kdežto američané preferují ACTH, o kterém Japonci tvrdí, že způsobuje smrštění mozku u dítěte. TRH se dnes mimo jiné dá dávkovat jako nosní sprej. Skvělých výsledků dosáhli také italští vědci v oblasti experimentální epilepsie, kde prokázali pozitivní vliv na myši při použití či overexpresi Neuropeptidu Y a také somatostatinu jako inhibitoru hippocampu. Shanon, H.E. poukázal na pozoruhodný fakt, a to že po experimentálně vyvolaném záchvatu elektrickým proudem v hippocampu záchvat vždy u normálního jedince náhle odezní. Prohlásil, že znát odpověď na otázku co dokáže záchvat tak snadno zastavit má cenu 6 mil. USD. Sám se pokusil prokázat, že významnou roli hraje neuropeptid Y.

A jako perlu na závěr jsem vybral prezentaci Koh, S., která pomocí microarray čipu dokázala objevit významnou expresi většiny již zmíněných neuropeptidů při epileptickém záchvatu. Zde je vidět, že jednotlivec vybavený dobrou technikou může získat výsledky během měsíce, které celým týmům trvají několik měsíců či let.

### 3. MEZINÁRODNÍ A 28. EVROPSKÉ PEPTIDOVÉ SYMPOSIUM

Konalo se druhý zářijový týden v prostorách Pražského kongresového centra a bylo organizováno společně israelskými a českými peptidáři (předsedy byli za israelskou stranu M. Fridkin a C. Gilon, za českou stranu M. Flegel a J. Slaninová). Slavnostnímu zahájení v neděli v podvečer předcházel Minisymposium mladých vědců, kteří se ucházeli o jednu ze dvou cen „Dr. Bert L. Schrama o nejlepší ústní sdělení mladého vědce“, které byly dotovány každá sumou 1000 US dolarů. V této sekci bylo proneseno celkem 17 15ti minutových přednášek, které všechny měly velmi vysokou úroveň a porota ve složení (A. David, M. Mehldal a A. M. Papini) měla těžkou roli. V soutěži nakonec zvítězili Gali Golan z Izraele a Youhei Sohma z Japonska. Všichni řečníci byli vyzváni, aby své příspěvky uveřejnili in extenso v časopise Evropské peptidové společnosti Journal of Peptide Science.

Slavnostního zahájení symposia se účastnili čestní hosté velvyslanec Republiky Izrael v České republice, jeho excelence A. Avnon, předsedkyně Akademie věd České republiky Doc. Helena Illnerová, zástupce proslulého Weizmannova ústavu v Rehovotu Prof. Michael Sela, prorektor Vysoké školy chemicko-technologické Prof. Jan Staněk a ředitel Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky Dr. Zdeněk Havlas. Po krátkých příspěvcích čestných hostů a uvítání účastníků zástupci organizačního výboru Prof. M. Fridkinem a Dr. M. Flegelem zazněl gong a symposium tím bylo zahájeno. Prvním bodem programu bylo předání medailů za zásluhy o Evropskou peptidovou společnost bývalým předsedům společnosti, G. T. Youngovi, D. Brandenburgovi a R. Rocchimu, bývalým sekretářům A. Loffetovi a J. Daviesovi, a bývalým vědeckým sekretář-

ům G. Jungovi a H. Graas-Maase (bývalý pokladník R. C. Sheppard bohužel nebyl přítomen). Medaili jim předal současný předseda společnosti Prof. J. Martinez spolu s se současným sekretářem prof. F. Hudczem. Poté byla oznámena jména letošních laureátů prestižních cen předávaných na Evropských symposiích, t.j. Ceny Leonidase Zervase, dotované firmou Bachem, Prof. Heleně S. Gras-Masse z Francie a Pamětní ceny Josefa Rudingera, kterou dotuje společnost PolyPeptides a.s., Prof. Luisovi Moroderovi z Německa. Poté následovaly vynikající přednášky obou oceněných na téma „Synthetic Lipopeptides: A Viable Approach for the Therapeutic HIV Vaccines of the Future“ a „Disulfides in Peptides and Proteins: A Personal Challenge from Past to Present.“ Po skončení přednášek se otevřely prostory foyer a firemní výstavní plochy pro uvítací recepce. K tomu hrála účastníkům cimbálů. Dle reakcí účastníků se úvodní party všem velmi líbila.

V pondělí ráno v půl deváté pak začal maraton přednášek. První dopolední část byla věnována památce nedávno zesnulého vynikajícího amerického peptidáře Murray Goodmana, který byl pravidelným účastníkem evropských a amerických peptidových symposií. Krátký medailon o jeho životě pronesl jeho blízký spolupracovník F. Naider. Další přednášky pak byly věnovány „mostům“ v peptidech, jejich syntéze a důsledkům pro biologickou aktivitu. Další 2 přednáškové bloky byly věnovány foldingu a agregaci a syntéze a průmyslové výrobě.

V úterý, 3tí den symposia, pokračoval intenzivní vědecký program až do 7 hodin večer. Tři přednáškové bloky Imunopeptidy/Lipopeptidy, Strukturní aktivní vztahy a Bioaktivní konformace přilákal velmi mnoho badatelů navzdory ponurému krás-

nému počasí, které lákalo k procházce a k obdivování krás Prahy.

Konala se také malá oslava, neboť *Journal of Peptide Science*, oficiální časopis Evropské peptidové společnosti, měl své desáté výročí. Vydavatelé, členové poradního sboru a další účastníci se radovali z úspěchu časopisu při skleničce zlatistého moku („*Journal of Peptide Science Beerfest*“).

Středeční dopoledne bylo velmi významné pro všechny české peptidáře, neboť bylo věnováno vzpomínce na slavného českého chemika – peptidáře, zakladatele tradice evropských symposií - prof. Josefa Rudingera, na nedožitě výročí jeho 80tých narozenin a zároveň k 50tému výročí první syntézy biologicky aktivních peptidů oxytocinu a vasopresinu, jejichž studiem se dr. Rüdinger zabýval. Byli pozváni (a slavnostního zasedání se účastnili) všichni žijící účastníci prvního Symposia v Praze v roce 1958 (Dr. a prof. M. Brenner, I. Červená, B. Liberek, K. Medzihradzky, M. Roth, E. Wuensch, G. T. Young, M. Zaoral) i manželka prof. Rudingera, Edita. První část byla převážně vzpomínková a promluvili zde dr. A. Holý, prof. G. T. Young, prof. J. Jones, Dr. V. Gut, prof. M. Manning, prof. V. Pliška a Dr. M. Zaoral. Druhá část shrnula naše dosavadní znalosti o neurohypo fyzárních hormonech od syntézy, po nejnovější výzkumy v oblasti centrálního nervového systému (vynikající přednáška prof. R. Landgrafa z Mnichova).

Středeční odpoledne bylo tradičně volné, aby si delegáti odpočinuli a porozhlédli se po Praze a jejím okolí. Mohli si také zasportovat či zafandit, neboť se konal tradiční fotbalový zápas na blízkém stadionu na Vyšehradě. Večer se pak mohli účastníci připravit na čtvrteční slavnostní večer a naučit se základům některých národních tanců v kurzu, který pro ně připravili israelští taneční mistři.

Čtvrtek patřil opět ke vědou nabitým dnům. První ranní přednáškový blok vyplnily

příspěvky o neuroprotektivních peptidech, další patřil peptidovým knihovnám. Po obědě následovaly přednášky zabývající se antimikrobiálními a do buněk pronikajícími peptidy.

Paralelně přednáškám probíhaly plakátové sekce, kde bylo presentováno téměř 700 příspěvků, přičemž autory více než čtvrtiny z nich byli mladí výzkumníci pod 35 let, neboť více než 150 jich přihlásilo své příspěvky do soutěže o nejlepší plakátové sdělení pro mladé badatele. Porota složená z 25 posuzovatelů a vedená Prof. W. Lubellem z Montrealu po prvním kole hodnocení konstatovala, že výborných plakátů je více a tak po poradě s organizačním výborem bylo dohodnuto, že ke 2 cenám udělovaným společností ESCOM (cena Dr. Bert L. Schrama á 500 US \$) přibudou ještě 3 další ocenění a 10 čestných uznání.

Slavnostní předávání cen mladým výzkumníkům se konalo na slavnostní večeři ve čtvrtek večer. Následující mladí badatelé získali čestné uznání za své plakáty a výsledky: D. Grillo Bosch, Španělsko, K. Weller, Švýcarsko, I. Spalovska Valachova, Slovensko, M. Vila Perello, Španělsko, J. Farrera-Sintreu, Španělsko, M. Mano, Portugalsko, M. Ryadnov, Velká Británie, L. Palivec, Česká Republika, N. E. Shepard, Austrálie a M. Teixido, Španělsko. Ceny Dr. Bert L. Schrama získali Tomas Nielsen z Dánska a Daniel Varon-Silva z Německa. Druhou a třetí cenu v soutěži o nejlepší plakátové sdělení pak získali Pradip Chakraborty z Německa a Marta De Zotti z Itálie. K naší velké radosti byla první cena udělena Dr. Lence Žákové z Ústavu organické chemie a biochemie AVČR z Prahy za její výsledky týkající se zkrácených analogů insulínu. Gratulujeme!

Pátek začal přednáškami o peptidech pronikajících do buněk a peptido-nukleových kyselinách. Diskutovalo se o peptidech v regulaci genů a o amphipathických na prolin bohatých peptidech jako potenciálních transportérech léčiv. Před obědem pak se diskutovalo o interakcích mezi pro-

teiny a peptidy. Páteční odpoledne před slavnostním zakončením patřilo fyzikálně chemickým studiím peptidů, zejména NMR, MS a CD.

Slavnostní zakončení tak jako zahájení moderovala předsedkyně Symposia za Českou stranu, Dr. Jiřina Slaninová. Poděkovala všem účastníkům za vytvoření tvůrčí a přátelské atmosféry během symposia a vyjádřila díky své i ostatních organisátorů všem, kdo přispěli k zdárnému průběhu symposia. Prof. Gilon poté prohlásil symposium za oficiálně ukončené. Jak je zvykem, moderátorka poté představila předsedy nadcházejících nejbližších velkých peptidářských akcí a vyzvala je ke krátké presentaci. Prof. K. Rolka představil Gdaňsk, dějiště 29. Evropského peptidového symposia v roce 2006, Prof. I. Smith představil Cairns, Queensland v Austrálii, dějiště 4. Mezinárodního

peptidového symposia v roce 2007 a prof. R. M. Freidinger představil San Diego, dějiště 19. Amerického peptidového symposia v roce 2005. Poté Dr. Slaninová poděkovala všem účastníkům, kteří vydrželi až do konce a s přáním mnoha úspěchů do další práce Symposium zakončila.

Celkem se Symposia účastnilo 1154 účastníků ze 40 zemí celého světa, nejvíce z Německa (132), USA (102) a Japonska (80). Formou přednášek nebo plakátů bylo presentováno 758 sdělení. Všichni účastníci velice chválili Pražské kongresové centrum na Vyšehradě, které je prostorné, vzdušné a je z něj nádherný výhled na Prahu. K úspěchu Symposia samozřejmě také přispělo počasí, které během celé akce bylo prostě bez chyby.

**J. Slaninová,  
ÚOCHB, AV ČR, Praha**

### 3. MEZINÁRODNÍ A 28. EVROPSKÉ PEPTIDOVÉ SYMPOSIUM

Letošní setkání peptidářů z celého světa se konalo na začátku září v Praze. Původní místo konání mělo být v Jeruzalémě, ale vzhledem k bezpečnostní situaci v Izraeli se česká a izraelská peptidová společnost dohodli, že 3. Mezinárodní a 28. Evropské peptidové symposium bude v našem hlavním městě. Peptidovou historii Izraele a České republiky spojuje i osoba vynikajícího chemika Josefa Rudingera, jemuž byla i část symposia věnována.

Jako vždy se velká část z téměř osmi set příspěvků věnovala syntéze peptidů. Rok od roku větší část tvořily také příspěvky týkající se konformace, foldingu peptidů a proteinů, strukturálně aktivních vztahů a receptorových studií. Na toto téma patřily k nejzajímavějším přednášky V.J. Hrubého: „Utilizing genomics and proteomics for peptide based drug design“ a A. Levitzkého: „Development of agents targeting EGF receptor and PDGF receptor“. Z více než 250 posterů s touto tematikou by se mohli vybrat poster G. Floureta: „Bicyclic analogues of a potent oxytocin antagonist“ či postery E. Birona: „Synthesis and conformational analysis of highly N-methylated somatostatin analogues“ a M. Wheatleyho: „The N-terminus of neurohypophysial peptide hormone receptors: its role in hormone binding, ligand selectivity and receptor activation“.

Naše pozornost byla samozřejmě zaměřena na příspěvky týkající se hormonu insulinu, na kterém pracuje naše skupina. Na symposiu se objevilo několik zajímavých příspěvků. K nejzajímavějším patřila bezesporu přednáška D. Brandenburga: „Bridges in peptides: semisynthetic pathways and structural/biological consequences“, kde profesor Brandenburg shrnuje problematiku insulinu od jeho první přípravy až po největší objevy. Dva příspěvky se týkaly tako-

vých modifikací molekuly insulinu, které by mohly zlepšit farmakokinetické vlastnosti hormonu. T. Hoeg-Jensen s S. Havelundem (Novo Nordisk, Dánsko) s posterem „Insulin hexamer-hexamer bridging with boronate-carbohydrate links for carbohydrate-responsive insulin release“ modifikovali hexamer insulinu boronáty, které mohou umožňovat pomalejší uvolňování insulinu z moderních polymerních kapsulí. Zapouzdření insulinu do polymerních kapsulí je výhodné z několika důvodů, např. zvyšuje biokompatibilitu, schopnost biologické degradace, stabilitu léku a možnost zvýšení injekovaného objemu. K. Barlos s kolegy na druhém posteru „Studies on the Synthesis of Pegylated Insulin Derivatives“ navrhoval zvýšit stabilitu insulinu neselektivní modifikací polyethylenglykolem na třech dostupných amino skupinách insulinu. S. Zórad ze Slovenska měl velice zajímavý poster s názvem „Rapid inhibition of insulin binding by glucose in rat liver plasma membranes“, kde prezentoval jak vysoká hladina krevní glukosy může ovlivňovat proteiny a také překvapivě inhibovat vazbu insulinu na jeho receptor. Vedle dvou posterů týkajících se insulinu prezentovaných naším ústavem („Shortened insulin analogues“ a „Iodinated desoctapeptide insulin“) a výše zmiňovaných příspěvků, se insulinu nebo insulinu podobným hormonům věnovali další 3 příspěvky, které ale vesměs popisovaly jejich syntézu.

Na závěr by bylo vhodné říci, že symposium bylo až na drobné organizační nedostatky velice pěkné a také velice přínosné kvůli pracovním inspiracím, navázaným kontaktům a možným budoucím spolupracím.

**Lenka Žáková  
ÚOCHB AV ČR**

## 28. EPS A 3. IPS V PRAZE 2004

3. Mezinárodní a 28. Evropskou peptidovou konferenci, která se konala začátkem září v kongresovém centru v Praze, pořádali ve spolupráci izraelští a čeští peptidoví nadšenci. Hlavním motem celé konference byla věta „Peptides-bridges between disciplines“. V neděli před oficiálním zahájením konference se konaly přednášky mladých peptidářů, tzv. „Young-Investigators' Mini-symposium“.

První sekce přednášek v pondělí ráno nesla název „Houben-Weyl Goodman memorial session“. V této sekci jsem si nemohla nechat ujít přednášku profesora Brandenburga s názvem „Bridges in peptides: Semisynthetic pathways and structural/biological consequences“. Dále mě hodně zaujaly některé přednášky v sekcích „Structure activity relationship“, „Protein-peptide interaction“ a „Antimicrobial and Cell Penetrating Peptides“. V poslední zmiňované sekci byla pro mě hodně zajímavá přednáška „Antimicrobial peptides: a lesson from nature for future antibiotics“ Izraelce Yechiela Shaie. Shai stručně shrnul historii antimikrobiálních peptidů, mechanismy jejich účinků, způsoby vazby těchto peptidů na membrány a také výsledky pokusů s diastereoizomerními analogy různých antimikrobiálních peptidů atd. Velmi kvalitní přednášku měla rovněž Francouzka Sylvie Rebuffat: „Posttranslationally modified Microcin E492, a siderophore-peptide with potent antibacterial activity“.

Padesátému výročí syntézy neurohypofyzárních hormonů byla vyhrazena samostatná sekce s názvem „The Josef Rudinger Memorial Session“. V této sekci jednotliví přednášející vzpomínali na úplně první peptidové sympozium v Praze organizované Josefem Rudingerem (1924-1974) a také na život a vědeckou činnost Rudingera, který v padesátých a šedesátých letech působil na ÚOCHB AV ČR.

Velmi hojná byla plakátová část konference s 678 postery. Samozřejmě také zde jsem se zaměřila na zhruba 40 posterů týkajících se problematiky antimikrobiálních peptidů. Obsahem těchto posterů byla izolace antimikrobiálních peptidů z různých zdrojů nebo syntéza analogů již známých antimikrobiálních peptidů. Dále také sledování nejen jejich antimikrobiálních, ale také cytotoxických nebo protirakoviných účinků a měření interakcí těchto peptidů s membránovými systémy použitím kalorimetrie nebo fluorescenční spektroskopie. Zajímavý byl například poster Paula Gomeze z Portugalska s názvem „Calorimetric studies of the Interaction of two hybrid peptides (Cecropin/Melittin) with liposomes“ a Izraelce Niva Papo s názvem „Antiprostata tumor activity detected in vitro and in vivo by a cell selective membrane-active D,L-amino acid containing peptide“.

**Alice Cencialová,  
ÚOCHB, AV ČR**



Spoluautoři posteru

P 566: Shortened Insulin Analogs: Marked Changes in Biological Activity Resulting from Replacement of Tyrosin and N-Methylation of Peptide Bonds (3rd IPS and 28th EPS, Prague 2004)

gratulují

**Dr. L. Žákové k vítěznému umístění v soutěži.**

Sekce

## SEPARAČNÍCH METOD

## ZPRÁVA O SYMPOSIU ITP 2004

14. Mezinárodní symposium o kapilárních elektroseparačních technikách (14th International Symposium on Capillary Electroseparation Techniques, ITP 2004) se konalo ve dnech 12-15. září 2004 v Římě. Tato série symposií je nejstarší z několika sérií symposií věnovaných kapilárním elektromigračním metodám, první symposium této řady se konalo již v roce 1979 v Baconfay v Belgii. Až do roku 1986 se symposium věnovalo pouze kapilární izotachoforéze, neboť izotachoforéza (ITP) byla první elektromigrační metodou, jež byla prováděna v kapilárním formátu. V následujících letech byla tematika symposia rozšiřována o další elektromigrační metody, od roku 1998 nese symposium současný název a jeho izotachoforetický původ připomíná již jen zkratka ITP užívaná jako logo. Symposium této série se ve „věčném městě Římě“ konalo již podruhé, pro kapilární elektroforetiky „všechny cesty vedly do Říma“ poprvé již před dvanácti lety na 8. symposium této série, ITP'92. Itálie je vůbec pro tuto sérii symposií jednou ze „zaslíbených zemí“, neboť její II. pokračování, ITP 1998, se konalo v Benátkách. Vícekrát, v součtu čtyřikrát, se toto symposium konalo jen v Československu resp. Česku a Slovensku.

Letošního symposia se zúčastnilo více než 190 účastníků ze 23 zemí, většinou evropských, ale kvalitně byly zastoupeny i mimoevropské velmoci v oblasti elektroseparačních metod, USA a Japonsko. Potěšitelná byla vysoká účast českých odborníků (33 účastníků), kteří tvořili nejpočetnější část zahraničních účastníků a jejichž význam-

ný přínos k úspěšnému průběhu symposia vysoce ocenil i předseda symposia, Dr. Salvatore Fanali (Institute of Chemical Methodologies, Consiglio Nazionale delle Ricerche – CNR, Rome).

Vědecký program symposia zahrnoval 2 plenární přednášky, 25 hlavních přednášek (keynote lecture), 20 kratších ústních sdělení a 120 plakátových příspěvků. Plenární přednášky byly prezentovány na počátku a na konci symposia. V úvodní plenární přednášce doyen italských elektroforetiků, prof. Pier Giorgio Righetti (University of Verona), podal podrobný přehled o modifikacích vnitřního povrchu křemenných kapilár za účelem potlačení adsorpce peptidů a bílkovin i jiných biomolekul a regulace a stabilizace elektroosmotického toku. V závěrečné plenární přednášce Dr. František Foret z Ústavu analytické chemie AV ČR v Brně demonstroval prudký rozvoj mikroluidních zařízení (čipů) on-line spojených s hmotnostně spektrometrickou detekcí a jejich obrovský perspektivní aplikační potenciál pro (elektro)separaci a nano- až pikoanalýzu komplexních směsí biopolymerů i malých biomolekul v proteomice, genomice a metabolomice.

Slavnostní zahájení symposia a úvodní plenární přednáška se konaly ve velké aule University „La Sapienza“, uvítací večírek pak na terase této auly, téměř pod palmami univerzitní zahrady. Další jednání symposia probíhalo v nové přednáškové síni Národního střediska výzkumu (CNR). První sekce byla věnována kapilární elektroforeze (CE) bílkovin a peptidů, které stále patří mezi nejvy-



znamnější a nejčastěji analyzované látky. V původně plánované úvodní, z technických důvodů závěrečné přednášce této sekce „živá legenda“ kapilárních elektroseparačních metod, prof. Stellan Hjertén (University of Uppsala), který zkonstruoval první prototyp rotující trubičkové „kapilární“ (vnitřní průměr 3 mm) elektroforézy již v r. 1958, předvedl, že při optimalizaci experimentálních podmínek, zejména při potlačení sorpce na vnitřní stěnu kapiláry, lze při CE analýze bílkovin dosáhnout mimořádně vysoké separační účinnosti – více než milión teoretických pater. Ve druhé přednášce autor této zprávy referoval o kapilární zónové elektroforéze (CZE) v silně kyselých základních elektrolytech a o jejím využití pro charakterizaci peptidů, konkrétně pro stanovení pKa hodnot skupiny kyseliny fosformé a pro fosfinátových pseudopeptidů a pro určení limitních iontových pohyblivostí těchto pseudopeptidů. Podobné problematice, využití CE pro charakterizaci interakcí peptidů s kovovými ionty a pro studium kinetiky i termodynamiky interakcí peptidů a bílkovin s oligo- a polynukleotidy (aptamery), byly věnovány další dvě zajímavé přednášky této sekce, M. Castagnoly (Catholic Univ. of Rome) a S. Krylova (York Univ., Toronto). Vliv složení základního elektrolytu na separaci bílkovin a na velikost a stabilitu elektroosmotického toku diskutoval D. Corradini (Inst. Chem. Methodol., CNR, Rome). Analýze bílkovin a peptidů byla věnována řada přednášek i v dalších sekcích, např. v jedné z nejzajímavějších a nejlépe prezentovaných přednášek celého symposia N. Guzman (Johnson & Johnson, Raritan, USA) poukázal na obrovský potenciál multidimenzionální imunoafinitní kapilární elektroforézy v proteomice a při vývoji nových bílkovinných léčiv, zvláště pro včasnou předpověď imunogenicity a autoimunity. S. Terabe (University of Hyogo) se sice tentokrát nevěnoval svému vynálezu, nejmladšímu módu kapilárních elektromigračních metod, elektrokinetické chromatografii, od jejíhož prvního prezentovaní

v Analytical Chemistry letos uplynulo 20 let, ale jeho ukázka dvoutisícnásobného on-line zakoncentrování vzorku umožňujícího vysoce citlivou analýzu fosfopeptidů v komplexních směsích peptidů a bílkovin kapilární elektroforézou s hmotnostně spektrometrickou detekcí byla rovněž velmi působivá.

V krátké sekci „CE mikroorganismů“ E. Kandler (Univ. of Vienna) ukázal využití CE s vysoce citlivou laserem indukovanou fluorescenční (LIF) detekcí pro sledování infekční cesty virů a F. Kilár (Univ. of Pécs) hovořil o aplikaci této technologie (CE-LIF) pro analýzu bakteriálních endotoxinů. Na tuto problematiku navázala v další sekci i přednáška A. Bossi (Univ. of Verona) o využití CE při studiu bílkovin a komplexů bílkovin s taniny u bakterií využívaných při výrobě vína.

Tři sekce byly věnovány kombinovaným kapilárním elektrochromatografickým technikám, elektrokinetické chromatografii (EKC) a elektrochromatografii (CEC), a kapilární kapalinové chromatografii (CLC neboli též nano-LC). Příprava monolitických kolon pro náročné separace biomolekul v kapilárně elektrochromatografickém módu a pro dvourozměrné HPLC separace komplexních směsí bílkovin byla námětem přednášek F. Švece (Univ. of California, Berkeley) a N. Tanaky (Inst. of Technology, Kyoto). Z. El Rassi (Oklahoma State Univ., Stillwater) referoval o využití CEC a nano-LC v glykomice, tj. při studiu složení a funkcí cukerných složek glykopeptidů a glykoproteinů.

Široce byla na symposiu zastoupena též problematika chirálních separací. Ilustrativní přehled o využití afinitních interakcí v CEC a nano-LC pro chirální analýzu léčiv a jiných biomolekul podal předseda symposia, S. Fanali. Nové chirální stacionární fáze založené na totálně syntetizovaných i přírodních selektorech pro enantiosektivní HPLC představil F. Gasparrini (Università „La Sapienza“, Rome). Nové chirální fáze pro CEC na bázi

monolitických kolon s kovalentně imobilizovanými polysacharidy resp. alkaloidy ukázali rovněž B. Chankvetadze (Tbilisi State Univ.) a M. Lämmerhofer (Univ. of Vienna). Neko- nečného rozlišení enantiomerů léčiva tramadolu dosáhl pomocí CE s vysoce sulfátovanými cyclodextriny S. Rudaz (Univ. of Geneva). O CE separaci a charakteristických profilech píků vzájemně se přeměňujících, konfiguračně labilních enantiomerů hovořil V. Schurig (Univ. of Tübingen).

Velmi užitečným nástrojem při volbě a optimalizaci elektrolytových systémů se stávají počítačové simulátory elektroseparačních procesů, což ve svých přednáškách přesvědčivě demonstrovali B. Gaš (Přírodovědecká fakulta UK, Praha) a W. Thormann (University of Bern).

Instrumentální vývoj elektromigračních metod směřuje k jejich další miniaturizaci, tj. k převodu elektrosepací z kapilár do mikrokanálek vytvářených na křemenných nebo plastových mikročipech technologiemi obdobnými postupům při výrobě elektronických integrovaných obvodů. On-line spojení CIP s CZE v mikročipovém uspořádání předvedl D. Kaniansky (Universita Komenského, Bratislava) a o studiu liposomů čipovou elektroforézou referovala předsedkyně minulého symposia, ITP 2002, M.-L. Riekkola (Univ. of Helsinki). Výrazně se rovněž rozšiřuje on-line spojení kapilární a čipové elektroforézy s hmotnostně spektrometrickou detekcí (CE-MS), což bylo dokumentováno nejen v již citované plenární přednášce F. Foreta, ale i v přednáškách S. Shamsiho (Georgia State Univ., Atlanta), C. Neusüsse (Bruker Daltonik, Leipzig) a C.W. Klampfla (Johannes Kepler Univ., Linz). A. Zemann (Leopold Franzens Univ., Innsbruck) a P.C. Hauser (Univ. of Basel) seznámili účastníky s novými konstrukcemi bezkontaktních vodivostních detektorů. Poslední vývoj v preparativní izoelektrické fokusaci přiblížil G. Vigh (Texas Univ., College Station), o modelování transportních jevů ve volné průtokové elektroforéze

přednášel K. Klepárník (Ústav analytické chemie AV ČR, Brno) a o použití nevodných rozpouštědel pro zvýšení selektivity CE separací hovořil J.-L. Veuthey (Univ. of Geneva).

Řada přednášek byla věnována praktickým aplikacím CE a CEC, např. v soudním lékařství (F.Tagliaro, Univ. of Verona), při analýze anorganických iontů v biologických tekutinách kombinací transientní ITP-CZE (T. Hirokawa, Hiroshima Univ.), při stanovení anorganických aniontů v mořské vodě (K. Fukushi, Kobe Univ.), při vývoji léčiv ve farmaceutickém průmyslu (T. Meissner, Novartis Pharma, Basel) a při analýzách flavonoidů ve šťávách citrusových plodů respektive vitamínu E v rostlinných olejích (C. Desiderio a Z. Aturki, obě z Inst. Chem. Methodol., CNR, Rome).

120 plakátových sdělení pokrývajících stejné oblasti problematiky kapilárních elektroseparačních metod jako přednášky bylo prezentováno ve dvou relativně krátkých, 60 minutových sekcích, ale díky tomu, že tato sdělení byla vyvěšena po celou dobu symposia, bylo možné seznámit se s jejich obsahem a podiskutovat s jejich autory i mimo oficiální čas těchto sekcí. Úplný program symposia je dostupný na internetové adrese: <http://www.itp2004.mlib.cnr.it/>.

Symposium probíhalo ve velmi příjemné, přátelské atmosféře, typické pro tuto sérii symposií, a bylo vydařeným setkáním starých i nových členů „izotachoforetické rodiny“. Příjemným zážitkem byl i druhý bod společenského programu, slavnostní večeře v klasickém italském stylu v romantickém šlechtickém paláci (Palazzo Ferrajoli) nedaleko známé Fontany di Trevi.

Symposium bylo zakončeno pozváním na příští setkání této série, ITP 2006, které se bude konat v září 2006 v Paříži.

**Václav Kašička,**  
**Ústav organické chemie**  
**a biochemie AV ČR, Praha**

## Sekce PROTEOMICKÁ

### I. ČESKÁ PROTEOMICKÁ KONFERENCE, MĚLNÍK 15.-16.6. 2004

Ve dnech 15. – 16. června 2004, necelý rok po založení Proteomické sekce České společnosti pro biochemii a molekulární biologii, se v příjemném prostředí hotelu Ludmila v Mělníku konalo první setkání českých proteomiků.

Rozlustrění sekvence lidského genomu podnítilo rychlý rozvoj řady klíčových technologií a metodologií pro studium proteomu, tj. proteinového komplementu genomu. V průběhu posledních 10 let je tento technologický rozvoj nezbytný pro dynamický proteomický výzkum. Před mnoha proteomickými pracovišti leží nyní výzva k využití těchto moderních technologií k poznání mechanismů a funkcí, které prostřednictvím proteinů řídí chování složitých biologických systémů.

Od uspořádání I. České proteomické konference jsme očekávali, že poskytne jasný obraz současného stavu a budoucího zaměření proteomického výzkumu prováděného v českých institucích a bude příležitostí k setkání lidí se zájmem o proteomiku. Organizační výbor složený ze členů výboru Proteomické sekce, za účelné pomoci Ústavu živočišné fyziologie a genetiky AV ČR v Liběchově, připravil jak odborný tak i společenský program. Přihlášené příspěvky byly výborem uspořádány do tří okruhů: I. Proteomové technologie (2 sekce), II. Biomedicínské aplikace (2 sekce), III. Bioinformatika (1 sekce). Přednášky byly navíc doplněné řadou plakátových sdělení. Bylo potěšitelné, že z celkového počtu téměř 70 účastníků se většina zúčastnila aktivně vlastní prezentací.

Přínosem I. České proteomické konference byla kvalitní odborná úroveň prezentovaných příspěvků. Neocenitelná byla rovněž příležitost k osobní výměně odborných zkušeností s celou řadou nových a neustále se rozvíjejících metodologických i přístrojových přístupů. Za zmínku stojí užitečné propojení odborných prezentací vědeckých pracovníků a zástupců obchodních společností s produkty mířícími do oblasti proteomického výzkumu. Právě v této oblasti je intenzivní komunikace oboustranně prospěšná a zastoupení firem (Bio-Rad, Bruker Daltonics, BioTech, Genetica, HPST, Immunotech, KRDI, Roche Diagnostics, Schimadzu, Sigma-Aldrich, Spectronex a Waters), které podpořili toto setkání patří poděkování Proteomické sekce.

Konferenci zahájil Doc. Ivan Míšek, ředitel Ústavu živočišné fyziologie a genetiky AV ČR v Liběchově a po krátkém Úvodu do proteomiky předneseném Dr. Hanou Kovářovou se naplno rozeběhl program. První sekce, Proteomové technologie I, přesvědčivě ukázala sílu metod hmotnostní spektrometrie pro řešení problémů struktury a modifikací proteinů (P. Halada, P. Pompač a M. Šulc, MBÚ AVČR, H. Konečná MU Brno). Druhá sekce Proteomových technologií byla zaměřena na další techniky, které se význačně uplatňují v analýze proteomů a na tomto místě je nutné vyzvednout přednášku Dr. J. Novotné z MBÚ AVČR, která se zabývala srovnáním způsobů detekce proteinů postelektroforetickým fluorescenčním

barvením. Obě sekce věnované biomedicínské aplikaci pokrývaly celý rozsah prokaryotické i eukaryotické proteomiky od studia diferenciací a syntézy antibiotik v bakteriích (Dr. J. Weiser, MBÚ AVČR), proteomu ječmene (Dr. J. Chmelík ÚACH AVČR) či A. thaliana (Dr. G. Böhmová MU Brno), savčích oocytů (Dr. H. Kovářová, ÚŽFG AVČR), NK buněk imunitního systému (Dr. K. Bezouška PŘF UK a ÚMG AVČR, P. Man MBÚ AVČR) až k problematice onkologické (Dr. M. Hajdúch LF a FN UP Olomouc, Dr. Z. Hrkal UHKT Praha). Závěrečná sekce o bioinformatice zatím jen nastínila, jak mohou být proteomická data využita pro identifikaci regulačních okruhů (ing. J. Vohradský, MBÚ AVČR). Bylo zřejmé, že bioinformatika včetně in silico přístupů modelování zatím zůstává „dírou“ proteomiky v České republice. Příjemným zakončením konference byl vtipně prezentovaný kvíz o interpretaci dat získaných hmotnostní spektrometrií (kolektiv MBÚ AVČR).

O účastníky konference bylo pečováno i z hlediska společenského vyžití. Pro zájeme byl připraven výlet na romantický hrad Kokořín, včetně pěšího výšlapu ke hradu skalním terénem a prohlídky interiéru hradu. Příjemné odpoledne bylo zakončeno

návštěvou ÚŽFG AVČR v Liběchově spojenou s ochutnávkou vín a společnou večeří v hotelu Ludmila v Mělníku.

Poděkování za bezchybný průběh I. České proteomické konference, přípravu a vydání abstraktů prezentovaných příspěvků patří především organizátorům akce, výboru Proteomické sekce (H. Kovářová, K. Bezouška, J. Chmelík, J. Vohradský a J. Weiser) a ÚŽFG AVČR (sekretariát konference – J. Urychová aj. Zásmětová). U sekretariátu konference (urychovaj@iapg.cas.cz, tel. 315 639 554) je k dispozici CD s příspěvky, které byly prezentovány. K rychlé orientaci může také posloužit sekce aktualit na [www.iapg.cas.cz](http://www.iapg.cas.cz).

Na závěr si dovoluji vyjádřit přesvědčení, že konání proteomických konferencí v České republice bude pokračovat a najde své rozšíření o účast zahraničních odborníků či organizování společných konferencí s např. Švýcarskou proteomickou společností.

**Hana Kovářová**  
**Ústav živočišné fyziologie**  
**a genetiky AVČR**  
**Liběchov**  
**President Proteomické sekce ČSBMB**

## BIOSAFETY – NOVÁ PRACOVNÍ SKUPINA

Během 19. sjezdu České a Slovenské společnosti pro biochemii a molekulární biologii ve dnech 31. 8. až 3. 9. 2004 došlo při zasedání výboru k projednání návrhu na **ustavení samostatné sekce věnované biologické bezpečnosti**, neboli „**biosafety**“. Hlavním úkolem této odborné skupiny by měla být výměna informací o bezpečném nakládání se všemi typy biologických materiálů, jejich přípravě a likvidaci. Geneticky modifikované organismy (GMO) jsou pouze jednou součástí tohoto problému.

Nové poznání a objevy v oblasti biologie přinesly velké množství užitečných informací pro každodenní život. Genetické testy ke zdravotním účelům, genetické inženýrství v potravinářském průmyslu, příprava nových typů léčiv, zavedení metody „otisku prstu“ při analýze DNA využívané např. u soudních řízení dostatečně vyvažují možná rizika. Jsou tu ale také pathogenní organismy a viry, které jsou užívány a diagnostikovány jak v rutinních klinických laboratořích, tak při výzkumu. Součástí této problematiky je také bezpečná likvidace různých druhů biologických odpadů, včetně jednorázových pomůcek kontaminovaných suspektní krví. Pokud se podaří ustanovit naši „biosafety“ skupinu prvním úkolem bude navázání kontaktů s **Mezinárodním pracovní skupinou pro biologickou bezpečnost** – International Biosafety Working Group (**IBWG**), která má za úkol koordinovat spolupráci národních a regionálních organizací zabývajících se biologickou bezpečností. V rámci této skupiny pracuje řada profesionálních pracovníků z různých národních organizací na globálních úkolech biologické bezpečnosti, mezi které náleží harmonizace předpisů,

výměna informací, práce v řídicích skupinách regulujících vývoj a pokrok v expertize národních biologických bezpečnostních pravidel.

Když se někdo pročetl až na toto místo, a neměl dosud osobní zkušenosti např. s přihláškou o nakládání s GMO, pomyslí si cosi o zbytečném přemílání známých pravidel bezpečné práce. Jelikož jsme od letošního roku plnoprávními členy Evropské Unie, platí pro nás stejná pravidla i v oblasti biologické bezpečnosti. Ta je právě předmětem koordinace „**European Biosafety Association**“ (**EBSA**), která sdružuje odborníky z této oblasti, bdí nad rozumnými pravidly, a pořádá každý rok konference věnované vždy aktuálním problémům. Nedílnou součástí práce EBSA je příprava expertů schopných provádět kvalifikovaný odhad rizika v nových oblastech jakými jsou např.: přeprava pathogenních organismů, bezpečná práce s pokusnými zvířaty, genové terapie, xenotransplantace a pod.

Ta nejhorší věc, která by mohla vědeckou oblast potkat, by byla situace, ve které by se libovolný úřední orgán prohlásil za autoritu v oblasti biologické bezpečnosti a začal „neuvědomělé“ biochemiky, genetiky a mikrobiology prověřovat a školit. Proto aby tato situace nenastala, vznikl podnět na ustavení sekce biologické bezpečnosti. Rádi bychom oslovili všechny členy společnosti, kteří souhlasí s užitečností této skupiny a jsou ochotni obětovat trochu času na práci v oblasti biologické bezpečnosti, aby se přihlásili do práce této sekce.

**Prof. Ing. Kateřina Demnerová, CSc.**  
**Doc. RNDr. Jarmila Pazlarová, CSc.**

# 12TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON SECOND MESSENGERS AND PHOSPHOPROTEINS

Ve dnech 3. – 7. srpna 2004 se v Kongresovém paláci Montrealu, v Kanadě, konala 12. mezinárodní konference „Second Messengers and Phosphoproteins“. Konference umožnila celosvětové setkání pracovníků, kteří se zabývají základním i klinickým výzkumem fosfoproteinové signalizace ve zdraví a nemoci s těmi, kteří se věnují vyvíjení jak nových metod na bázi genomiky a proteomiky, tak léčebných postupů pro něž jsou druhé posly a fosfoproteiny žádaným místem zásahu.

Vědecký program byl sestaven z plenárních a sympoziálních přednášek a z plakátových sdělení. Program byl velmi kvalitní, většina příspěvků informovala z různých hledisek o nejnovějších poznatcích učiněných bádáním na poli druhých poslů a fosfoproteinů. Kategorie plakátových sdělení mohou ukázat oblasti, ve kterých fosforylace proteinů má své nezastupitelné místo. Apoptóza, kardiovaskulární signalizace, imunitní signalizace, lipidová signalizace, internalizace receptorů, signalizace v nemoci, signální proteom, strukturní základy signalizace, tyrosinové proteinkinázy, signalizace cyklických nukleotidů, fosfatázy v nemoci, degradace proteinů, serinové proteinkinázy, signální buněčná síť, tyrosinové fosfatázy, buněčný cyklus, terapeutická modulace signalizace, serinové/treoninové proteinkinázy, receptory a nemoci, kalcium a fosfodiesterázy, adhezní signalizace, adaptory, zobrazování signálních procesů.

Témata plenárních přednášek byla: buněčné mechanismy pro specifitu signalizace; chemická biologie a signalizace; buněčný cyklus a přežití buněk; genetické a strukturní analýzy signálních dějů; signalizace v ne-

moci. V rámci jednotlivých témat byly většínou předneseny tři plenární přednášky. Dr. T. Pawson (Toronto, Kanada) byl prvním přednášejícím, jehož zahajující plenární přednáška „Modular Protein-Protein Interactions in Signal Transduction“ byla přehledem informací o proteinových interakcích selektivně umožněných doménami, které rozpoznávají specifické fosfolipidy, nukleové kyseliny, druhé posly a peptidové motivy i posttranslačně modifikované, například fosforylací. Velký počet kopií těchto domén byl zjištěn v lidském proteomu, a tak existuje možnost, že se novými kombinacemi vytvoří nové biologické funkce a signální dráhy. Také kontrola buněčné polarity je umožněna vytvářením multiproteinových signálních komplexů a rozvětvenou regulační sítí vytvořenou pomocí interakčních domén.

Jiná brilantní plenární přednáška „Approaches for Elucidating Protein Kinase and Phosphoinositide Kinase Signalling Pathways“ (L.C. Cantley, Boston, USA) představila nové přístupy k objasnění a vysvětlení regulačních signálních sítí, založené na substrátové specifitě proteinkináz a vazebné specifitě fosfoproteinových a fosfolipidových interakčních vazebných domén. Tento tým identifikoval optimální motivy pro fosforylací katalyzovanou některými proteinkinázami použitím peptidové knihovny a programu Scansite. Také hmotová spektrofotometrie se ukázala být velmi cennou metodou při určení optimální substrátové specifity proteinkináz.

Velmi zajímavá byla plenární přednáška „Signaling by Tyrosine Phosphorylation“ (T. Hunter, San Diego, USA), která s širokým přehledem informovala, že ze 31 000 genů

lidského genomu kóduje kolem 500 genů kóduje proteinkinázy, z nichž tyrosinové proteinkinázy jsou reprezentovány 90 geny, z toho nereceptorové tyrosinové proteinkinázy jsou kódovány 32 geny. Členy čtyř rodin tyrosinových fosfatáz v lidském genomu kóduje 107 genů. Vzhledem k tomu, že abnormality v tyrosinové fosforylaci hrají roli v patogenezi řady dědičných i získaných lidských nemocí, od rakoviny až po imunitní nedostatečnost, je důležitá rovnováha mezi aktivitou tyrosinových proteinkináz a tyrosinových fosfatáz. Mezi nejzajímavější nereceptorové tyrosinové proteinkinázy, patří rodina Src proteinkináz, která má známých 11 členů, z nichž 8 se vyskytuje u člověka. Src protein a jeho substráty byly námětem také sympoziální přednášky „The Roles of Src and its Substrate Fish in Invasion“ (S. Courtneidge, Grand Rapids, USA), která představila nově identifikované proteiny, obsahující ve svých molekulách SH2 a SH3 domény. Patří mezi ně adaptorový protein Fish s pěti SH3 doménami, který evidentně hraje důležitou roli v invazivitě karcinomů.

Tyrosinkinázovým receptorům byla věnována sympoziální přednáška „Oncogenic Receptor Tyrosine Kinases: Signaling Mechanisms and Opportunities for Cancer Therapy“ (Y. Yarden, Rehovot, Israel) a sympoziální přednáška „Disecting the Mechanisms of Clathrin-Mediated Internalization of EGF Receptors by RNA Interference“ (A. Sorkin, Denver, USA). Vysoká aktivita signálního komplexu, tvořeného několika ErbB receptorů s mnoha jejich ligandy, která byla zjištěna v některých karcinomech a nádorech mozku a fakt, že odstranění ErbB proteinů z buněčného povrchu inhibuje jejich onkogenní aktivitu, vedlo k navržení protinádorové terapie, která je zaměřena na tyto tyrosinkinázové receptory.

Na deregulaci translace jako možný cíl pro terapii nádorů, upozornil ve své sympoziální přednášce „Inducing the Selective Death of Cancer Cells in Vitro and in Vivo“

A. Levitzki (Jeruzalem, Izrael). Fosforylace iniciačního faktoru eIF2 katalyzovaná proteinkinázou PKR, která je aktivovaná dvouvláknitou RNA, může hrát významnou roli při terapii nádorů, například vyvolaných zvýšenou expresí EGF receptorů. Podobně informoval ve své přednášce „Sensitization of Tumor Cells to Cisplatin-Induced Apoptosis by mTOR Dependent Inhibition of Global Translation“ G. Thomas (Basel, Švýcarsko), jehož tým ve spolupráci s ústavem pro biomedicínský výzkum firmy Novartis zjistil, že derivát inhibitoru mTOR, rapamycinu, RAD001, který je v klinickém testování, zvyšuje účinek chemoterapeutika, cisplatinu, provázený celkovou inhibicí translace mRNA.

Sympoziální přednáška „Regulation of cell growth and division through the integration of mTOR, PI3-kinase and Ras signaling (J. Blenis, Boston, USA) rovněž poukázala na důležité zapojení translačních regulačních efektorů signální dráhy mTOR, S6 kinázy a iniciačního faktoru eIF4E, do koordinace signálů pro buněčný růst a dělení.

Vědecký program vhodně doplňovala symposia sponzorovaná firmami Biosource a BD Biosciences na téma „Protein Phosphorylation and Models of Disease“ a „Analysis of Protein Phosphorylation and Cellular Signalling Events by Flow Cytometry“, v nichž přednášející upozornili na možné využití některých technik v klinice. Prostory výstavní haly byly vyhrazené nejen pro plakátová sdělení (kolem 150 plakátů vystavených každý ze tří dnů), ale byly také obsazeny vystavovateli ze 26 firem, které se presentovaly na konferenci. Mezi jinými zde byly přítomni zástupci firem Alexis, Biochemicals, Bethyl Laboratories, Biacore, Biomol, Cell Signalling Technology, Molecular Probes, Qiagen, Sigma-RBI, Sigma-Aldrich, Upstate.

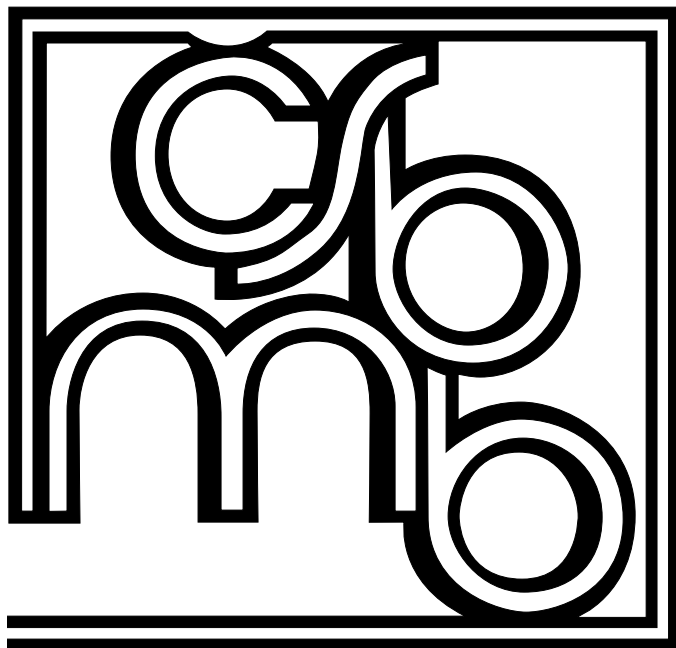
Na programu konference bylo také odměnění presentace deseti nejlepších mla-

dých badatelů cenou, kterou sponzoroval časopis Biochemical Journal.

V Montrealu bylo v době konání konference velmi příjemné počasí, a tak jsem měla možnost se seznámit také se zajímavým místním zvykem, a to pořádání koncertů populární hudby, většinou šansonů (Montreal je největším frankofonním městem Severní

Ameriky) přímo v ulicích města. Za tímto účelem se jednoduše v pozdních odpoledních hodinách uzavřelo pro dopravu několik ulic a takto dočasně vytvořená pěší zóna byla střežena samotnými organizátory těchto letních akcí.

**Zdena Tuháčková**







Učená společnost České republiky

si Vás dovoluje pozvat na přednášku

**doc. RNDr. Heleny Illnerové, DrSc.**

# „Zkracování dnů, podzimní blues a biologické hodiny“

*Přednášku uvede a diskusi bude řídit prof. RNDr. Blanka Říhová, DrSc.,  
místopředsedkyně Učené společnosti ČR*

---

Přednáška se koná **dne 9. listopadu 2004**  
**od 15.00 hod.**

v místnosti č. 206 Kanceláře AV ČR,  
Národní tř. 3, Praha 1

Rada Učené společnosti ČR

# POZVÁNKA

Masarykova univerzita v Brně  
– Přírodovědecká fakulta  
Česká společnost pro biochemii  
a molekulární biologii

Vás již tradičně zvou do Brna na pravidelné

## IX. PRACOVNÍ SETKÁNÍ BIOCHEMIKŮ A MOLEKULÁRNÍCH BIOLOGŮ

jehož každoroční součástí je **Sekce mladých**  
– konference PGS v angličtině

**Termín konání akce: 9. – 10. února 2005**

### Koordinátoři konference:

**Dr. Michaela Wimmerová** – Katedra biochemie, PřF MU, Kotlářská 2, 611 37 Brno,  
tel.: 549498166, fax: 549492690, e-mail: michaw@chemi.muni.cz

**Doc. Libuše Trnková** – Katedra teoretické a fyzikální chemie, PřF MU, Kotlářská 2,  
611 37 Brno,  
tel.: 54497754, fax: 541211214, e-mail: libuse@chemi.muni.cz

**Dr. Petr Beneš** – Katedra genetiky a molekulární biologie, PřF MU, Kotlářská 2,  
611 37 Brno,  
tel.: 549493125, fax: 541211214, e-mail: pbenes@sci.muni.cz

**Doc. Petr Zbořil** – Katedra biochemie, PřF MU, Kotlářská 2, 611 37 Brno,  
tel.: 549498249, fax: 549492690, e-mail: zboril@chemi.muni.cz

---

**Zájemci o bližší informace se mohou registrovat  
na <http://orion.chemi.muni.cz/setkani>  
nebo e-mailem: [michaw@chemi.muni.cz](mailto:michaw@chemi.muni.cz)**

*Detailní informace a závazné přihlášky budou rozesílány v průběhu měsíce října.*

*Katedra organické chemie PřF UP v Olomouci ve spolupráci  
s Ústavem organické chemie a biochemie AV ČR  
a Vydavatelstvím UP Olomouc  
vydávají knihu*

**Doc. RNDr. Antonína Holého, Dr.Sc., Dr.h.c.**

# **PRINCIPY BIOORGANICKÉ CHEMIE VE VÝVOJI ANTIVIROTIK A CYTOSTATIK**

Kniha je určena jak studentům chemie, biologie či medicíny, tak i odborným pracovníkům v těchto odvětvích. Na více než 400 stranách autor popisuje nejen chemické reakce vedoucí k účinným cytostatikům či virostatikům, ale věnuje se rovněž metabolismu normální, nádorové či virem zasažené buňky a principům účinku aktivních látek v těchto buňkách. Kniha je doplněna více než 350 obrázky struktur účinných látek a schémat obsahujících jejich syntézy a dokreslujících některé metabolické děje v normálních i transformovaných buňkách.

Zájemci mohou získat podrobnější informace  
na **<http://studium.orgchem.upol.cz>**

*Dear Colleague,*

*It is my pleasure to announce the 31st FEBS Congress,*

***“Molecules in Health and Disease”,***

*that will be held between **June 24 and 29, 2006** in Istanbul, Turkey. The Congress will be composed of five parallel symposia (Signal Transduction, Enzyme, Gene and Stem Cell Therapy, Molecular Basis of Disease, New Analytical and Diagnostic Tools, Challenges to Human Health). There will be Young Scientist Forum, Women in Science, Ethics in Science, Biochemical Education Sessions and Public Awareness Programs.*

*The final program will be available soon.*

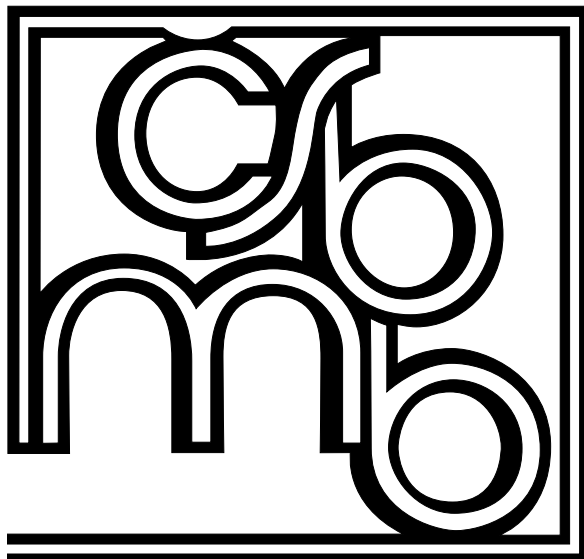
*The official website of the Congress is at **<http://www.febs2006.org>**. We kindly ask you to visit this address and pass this information to your members another colleagues whom you think might be interested.*

*We also would appreciate if you direct a link to the Congress website from your Society's home page.*

*Yours faithfully,*

*Chairperson of the 31st FEBS Congress*

*Nazmi Ozer, Ph. D.*



Určeno pro vnitřní potřebu ČSBMB  
Výkonný redaktor: Tomislav Barth ÚOCHB, AVČR  
tel.: 220 183 268  
Vychází 3 x ročně  
Sazba a tisk: grafické studio Venice Praha s.r.o.  
Bulletin č. 3/2004 ze dne 22. 10. 2004  
Evid. číslo: MK ČR E 10260  
Toto číslo je hrazeno  
z projektu RVS AVČR a ČSBMB  
ISSN 1211-2526

**EMBL:** <http://www.embl-heidelberg.de/>  
**EMBO:** <http://www.embo.org/>  
**FEBS:** <http://www.febs.unibe.ch/>  
**ČSBMB:** <http://CSBMB.vscht.cz/>