

## ŽLUČOVÉ KYSELINY – MALÉ MOLEKULY VELKÝCH MOŽNOSTÍ

**MAREK VECKA<sup>a</sup>, ALEŠ ŽÁK<sup>a</sup>, BARBORA STAŇKOVÁ<sup>a</sup>, ŠTĚPÁNKA FOJTÍKOVÁ<sup>a</sup>, PETRA TOMÁŠOVÁ<sup>a,b</sup> a SIMONA KUTOVÁ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, <sup>b</sup> Mikrobiologický ústav AV ČR, v.v.i., Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4  
marek.vecka@lfl.cuni.cz

Došlo 26.4.18, přijato 17.10.18.

Klíčová slova: žlučové kyseliny, receptory, supramolekulární struktury

### Obsah

1. Úvod
2. Funkce žlučových kyselin (BA)
  - 2.1. Proces trávení
  - 2.2. Signální molekuly
    - 2.2.1. Jaderné receptory
    - 2.2.2. Membránové receptory
3. Jiné funkce BA
  - 3.1. Farmakologické využití BA
  - 3.2. Střevní mikrobiom a BA
  - 3.3. BA jako markery patofyziologických procesů
4. Žlučové kyseliny jako výchozí struktury pro syntézy nových molekul
  - 4.1. Antibiotika
  - 4.2. Protinádorová/antivirová terapie
  - 4.3. Molekulární senzory pro různé látky
  - 4.4. Organotropní látky
5. Supramolekulární struktury s BA
  - 5.1. Molekulární deštníky
  - 5.2. Dendrimery
  - 5.3. Gely
  - 5.4. Nanočástice
  - 5.5. Smíšené micely, liposomy a bilosomy
  - 5.6. Fotolitografie
6. Závěr

### 1. Úvod

Žlučové kyseliny (BA) tvoří skupinu látek s pleiotropními funkcemi. Výzkum struktury žlučových kyselin má velmi dlouhou tradici, od izolace „matière aciculaire“ v roce 1827 Tidemannem a Gmélinem<sup>1</sup>, po

první izolace krystalických žlučových kyselin Streckerem v 1847–1849 (cit.<sup>2</sup>), postulování sumárního vzorce cholové kyseliny týměž autorem a následné dlouhotrvající úsilí hlavně organických chemiků, které objasnilo jak základní konstituci, tak i stereochemii žlučových kyselin (podrobněji viz např. Janata<sup>3</sup> a Černý<sup>4</sup>). Fylogeneticky nejpokročilejší obratlovci, savci, jsou (až na výjimky) schopni syntetizovat pouze žlučové kyseliny s 24 uhlíky<sup>5</sup>. U člověka se navíc přispěvek jednotlivých biosyntetických drah v průběhu ontogeneze mění: u novorozenců převažuje alternativní cesta, kdežto dospělí tvoří BA převážně pomocí klasické biosyntetické dráhy<sup>6</sup>. Žlučové kyseliny podstupují v lidském organismu mnoho dalších reakcí, jako konjugaci<sup>7</sup>, dekonjugaci enzymy střevního mikrobiomu nebo i působením pankreatických karboxypeptidas<sup>8</sup>, a další metabolické přeměny – dehydroxylaci<sup>9,10</sup>, dehydrogenaci 7 $\alpha$ , epimerační reakce, případně sulfataci, především toxické lithocholové kyseliny (LCA) vzniklé mikrobiální konverzí chenodeoxycholové kyseliny (CDCA). Žlučové kyseliny v organismu podstupují enterohepatální cirkulaci; odhaduje se, že každá molekula BA je před ztrátou exkrecí ve stolici recyklována až 9–14 krát.

### 2. Funkce žlučových kyselin

#### 2.1. Proces trávení

Historicky nejdéle známé funkce žlučových kyselin v gastrointestinálním traktu jsou indukce toku žluči (žlučových lipidů), micelarizace a trávení lipidů včetně látek v nich rozpustných, nebo usnadnění absorpce proteinů podporou aktivity pankreatických proteas. Podpora absorpce tuků (volných mastných kyselin tvořících s ionty Ca<sup>2+</sup> nerozpustná mýdla) je důležitá pro precipitaci oxalátu<sup>11</sup>, případně nekonjugovaného bilirubinu<sup>12</sup> vápenatými ionty, což v prvním případě zabraňuje poškození ledvin a druhém tvorbě pigmentových kamenů. Novější poznatky zdůrazňují důležitou roli BA v homeostáze cholesterolu a v antimikrobiálním obranném střevním systému, protože BA ovlivňují střevní mikrobiom<sup>8</sup> i indukují expresi antimikrobiálních genů.

#### 2.2. Signální molekuly

Potenciální receptory pro BA lze nalézt v živých buňkách kulturách pomocí fotoreaktivních chemických sond založených na struktuře cholové kyseliny s alkynovou skupinou přístupnou pro cykloadici azidem. Následnými kvantitativními proteomickými analýzami bylo identifikováno několik set kandidátních proteinů<sup>13</sup>.

### 2.2.1. Jaderné receptory

BA jako signální molekuly ovlivňují mnoho metabolických drah a procesů včetně vlastní biosyntézy a enterohepatální cirkulace pomocí vazby na jaderný transkripční faktor FXR<sup>14</sup>. FXR dále reguluje metabolismus lipidů a glukosy pomocí složitých vazeb s dalšími transkripčními faktory. FXR je aktivován BA, které se do jater vrací při trávení lipidů, a tedy při dostatku potravy; BA tedy fungují jako nutriční senzory v játrech při přechodu do sytého stavu<sup>15</sup>. Lipocholeolová kyselina a její oxoderiváty se váží na další jaderné receptory, jako PXR a CAR (jaderné receptory fungující jako senzor pro organismu cizí látky – xenobiotika), nebo receptor pro vitamin D (ve střevě pomáhá chránit sliznici před kancerogenními a zánětlivými účinky LCA a deoxycholeolové kyseliny (DCA), protože zvyšuje aktivitu enzymů hydroxylujících a sulfatujících tyto BA (cit.<sup>16</sup>)).

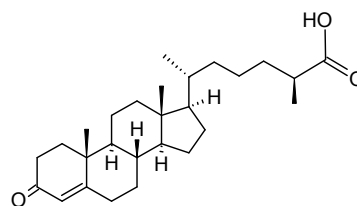
### 2.2.2. Membránové receptory

Interakce molekul BA s membránovými receptory pomáhají objasnit jejich endokrinní funkce; v roce 2002 byla objevena vazba BA na povrchový receptor TGR5/M-BAR (cit.<sup>17</sup>). Ve střevě vazba BA na receptor TGR5 zvyšuje sekreci proteinu GLP-1, a tak zlepšuje inzulinovou rezistenci, dále příznivě ovlivňuje funkci střevní bariéry i motility<sup>15</sup>. V játrech funguje TGR5 jako senzor pro BA při naplňování žlučníku a inhibuje prozánětlivé procesy<sup>18</sup>. V hnědé tukové tkáni i v buňkách kosterního svalstva vede stimulace TGR5 ke zvýšení energetického výdeje buněk, což platí i pro tzv. „běžové adipocyty“ uložené v bílé tukové tkáni<sup>19</sup>.

V roce 2012 byla publikována první práce o vazbě BA na receptor S1PR2 a rok později bylo prokázáno, že konjugát taurinu a ursodeoxycholeolové kyseliny (TUDCA) přímo aktivuje  $\beta 1$  integriny<sup>20</sup>, což objasnilo příznivé účinky této BA na játra. Další interakce BA s receptory spojenými s G-proteiny vysvětlují imunopresivní vlastnosti BA i jejich vztah ke kontraktilitě hladkého svalstva<sup>21</sup>.

## 3. Jiné funkce BA

BA ovlivňují zvláštní schopnost jater zvanou „hepatostat“ (cit.<sup>22</sup>), která zabezpečuje správnou velikost jater podle tělesné hmotnosti, včetně reakce na ztrátu jaterního parenchymu resekci nebo poškozením. BA fungují jako feromony u některých živočišných druhů: olfaktorický systém ryb je extrémně citlivý na BA (cit.<sup>23</sup>) a BA snad fungují jako feromony nebo kairomony (pozn. kairomony = mezidruhová analoga feromonů) i u savců, konkrétně myši<sup>24</sup>. U *Caenorhabditis elegans* patřícího do hlístic, bezobratlých živočichů neschopných syntetizovat cholesterol, působí struktury C27 žlučových kyselin (dafachronické kyseliny, obr. 1) jako hormony ovlivňující odolnost proti stresu a délku života<sup>25</sup>. Podobně působí u kvasinek LCA, která se akumuluje v mitochondriích<sup>26</sup>, pokud je podána v určitých fázích životního cyklu<sup>27</sup>.



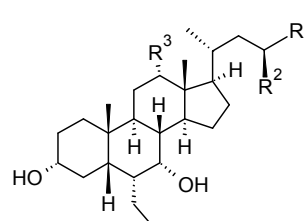
Obr. 1. 25S,Δ<sup>4</sup>-dafachronická kyselina

### 3.1. Farmakologické využití BA

Z předchozích údajů je zřejmé, že BA či jejich analoga budou mít široký terapeutický potenciál při léčbě jaterních onemocnění, ale i jiných, jako diabetes mellitus<sup>28</sup>. Žlučové kyseliny se podávají při snížené biosyntéze BA způsobené vrozenými metabolickými chorobami (CA, CDCA) nebo se podává UDCA, pokud je třeba zmírnit cytotoxicitu akumulovaných BA, např. při terapii cholestázy (přerušení toku žluče), případně dalších typů jaterních poškození<sup>29</sup>.

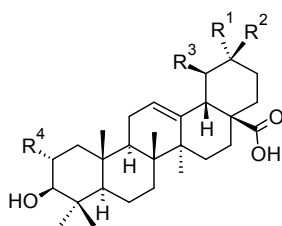
Účinek analog BA je zprostředkován přes receptory zmíněné v předchozí kapitole. Většinou je snaha syntetizovat látky selektivně aktivující pouze některé receptory: pro FXR je selektivní ligand 6 $\alpha$ -ethyl-CDCA (obeticholová kyselina), jiné ovlivňují jak FXR, tak TGR5 (obr. 2, cit.<sup>30,31</sup>).

Některé přírodní triterpenoidy (obr. 3 a 4) se také váží na TGR5: oleanolová kyselina izolovaná z olivovníku evropského (*Olea europaea*), dále betulinová kyselina a ursolová kyselina mají dokonce vyšší afinitu k TGR5 než LCA<sup>32</sup>. Další látky podobného typu vyskytující se v extraktech z hřebíčku (*Syzygium aromaticum*) nebo nového koření (*Pimenta dioica*), korosolová kyselina a maslinová kyselina, byly nedávno identifikovány jako ligandy TGR5 (cit.<sup>33</sup>).



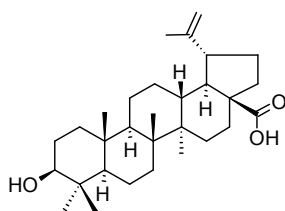
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
obeticholová kyselina	COOH	H	H
INT-767	OSO <sub>3</sub> Na	H	H
INT-777	COOH	CH <sub>3</sub>	OH

Obr. 2. Syntetické ligandy receptorů FXR a TGR5



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
oleanolová kyselina	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
ursolová kyselina	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
maslinová kyselina	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OH
korosolová kyselina	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH

Obr. 3. Přírodní ligandy receptorů FXR a TGR5



Obr. 4. Betulinová kyselina

### 3.2. Střevní mikrobiom a BA

Koncentrace bakterií ve střevním obsahu tlustého střeva je velmi vysoká (cca  $10^{12}$  bakterií na 1 g stolice), přičemž množství střevních bakterií a jejich složení je výsledkem komplexní symbiotické rovnováhy mezi hostitelským organismem a střevním mikrobiomem. Do tohoto vztahu významně přispívají také BA, protože BA na straně jedné ovlivňují počet a druh bakterií a na straně druhé mikrobiom BA aktivně metabolizuje. Metabolismus BA ve střevě je uskutečňován několika typy bakteriálních enzymů, počínaje bakteriální BA hydrolasou (BSH) (cit.<sup>8</sup>) hydrolyzující amidovou vazbu konjugátů BA. Mezi aktivitou BSH ve střevním mikrobiomu a lipidovým metabolismem (tělesnou váhou) hostitele je určitý vztah, dokonce v současné době probíhají pokusy o nahrazení promotorů růstu založených na antibioticích vhodně zvolenými inhibitory BSH (cit.<sup>34</sup>).

### 3.3. BA jako markery patofyziologických procesů

Při poruchách tvorby BA jsou často stanovovány meziprodukty biosyntézy<sup>35</sup>; některé patofyziologické procesy probíhající v játrech nebo střevě jsou spojeny se změněným metabolismem BA (cit.<sup>36,37</sup>). Profil BA je změněn u mnoha dalších nemocí zažívacího traktu, ale i u astmati-

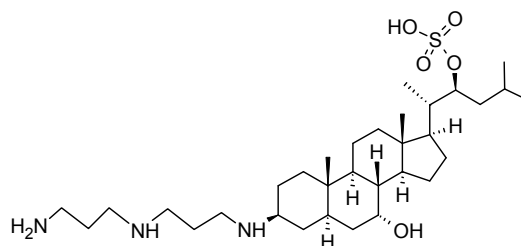
ků, obězních jedinců, snad i díky pozměněnému střevnímu mikrobiomu (viz též kapitola 3.2, cit.<sup>38</sup>).

## 4. Žlučové kyseliny jako výchozí struktury pro syntézu nových molekul

Při chemických modifikacích BA se využívá pevná struktura steranového jádra s danými chirálními centry a dvěma možnostmi vazeb pro některé uhlíky, navíc ještě karboxylová skupina na postranním řetězci a několik hydroxylových skupin.

### 4.1. Antibiotika

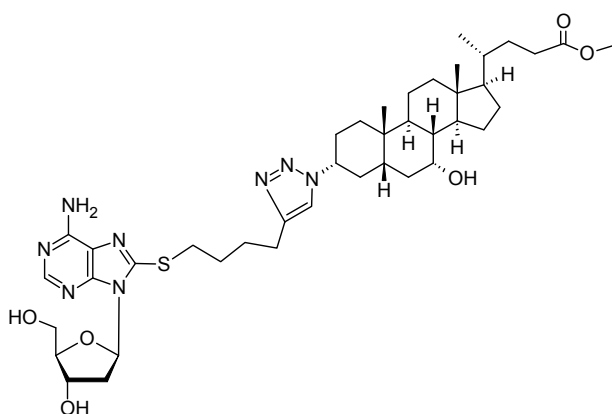
V roce 1993 bylo izolováno z ostrouna obecného (*Squalus acanthias L.*) steroidní kationické antibiotikum skvalamin (obr. 5). Později se ukázalo, že v játrech tohoto typu žraloka je přítomno mnoho typů aminosterolů s protinádorovými a antivirovými účinky<sup>39</sup>; zřejmě zamezují i rozvoji Parkinsonovy nemoci<sup>40</sup>. Design jedné třídy nových kationických antibiotik je odvozen ze skvalaminového skeletu<sup>41</sup>.



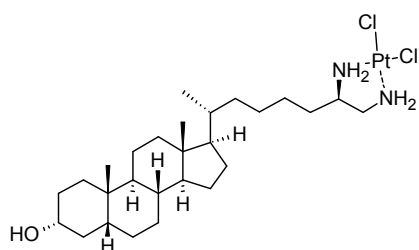
Obr. 5. Skvalamin

### 4.2. Protinádorová/antivirová terapie

Nekonjugované BA jsou cytotoxické, a podporují rozvoj kolorektálního karcinomu i rakoviny jícnu. Konjugáty BA s polyaminy nebo 1,2,3-triazolem a deoxyadenosinem, jako např. SdA-CDC (obr. 6) zamezují buněčnému růstu a jsou cytotoxické pro některé buněčné nádorové linie<sup>42</sup>. Mechanismus účinku spočívá nejen ve spuštění apoptotických procesů, ale i ve specifických interakcích těchto molekul s řetězcem DNA. Podobně konjugáty BA s oligodeoxynukleotidy mohou snadněji vstupovat do buněk a důsledkem vazeb s komplementárními úseky DNA vykazovat protinádorové nebo antivirové účinky<sup>43</sup>. Konjugace s BA je vhodná také pro přípravu cytotoxických komplexů s Pt<sup>2+</sup>, které obecně mají závažně vedlejší efekty. Nově syntetizované konjugáty na bázi lithocholové kyseliny (obr. 7) vykazují mírné cytotoxické účinky (IC<sub>50</sub> 28 μmol l<sup>-1</sup>) bez vlivu na normální buněčné linie<sup>44</sup>. Pokud se struktury porfyrinů konjugují s BA, lze takovému slouče-



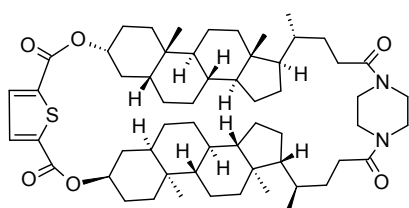
Obr. 6. SdA-CDC

Obr. 7. *cis*-Pt derivát lithocholové kyseliny

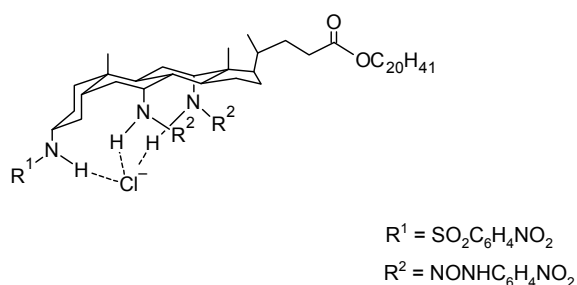
niny využít pro selektivní ablaci tumorů při fotodynamické terapii<sup>45</sup>.

#### 4.3. Molekulární senzory pro různé látky

Molekula BA obsahuje minimálně dvě funkční skupiny, které lze orientovat do jednoho poloprostoru, a tak použít pro tvorbu relativně malých cyklických struktur. Příkladem mohou být cholafany, které obsahují ve své struktuře 2–4 molekuly BA (obr. 8), a podle velikosti prostoru, který obklopují, mohou interagovat např. s různě velkými kationty:  $\text{Ag}^+ > \text{K}^+$ , nebo s deriváty naftalenu<sup>46</sup>. Kationty lze s různou mírou selektivity vázat i pomocí tzv. crown etherů, makrocyclických etherů, s různě navázanými



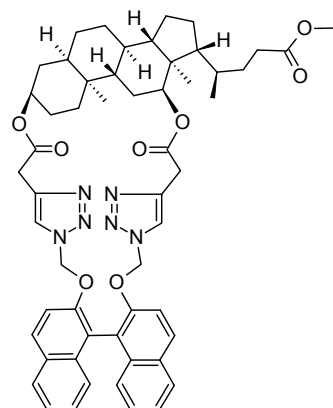
Obr. 8. Příklad struktury cholafanu

Obr. 9. Cholapodní struktura s navázaným iontem  $\text{Cl}^-$ 

mi molekulami BA. Do cyklizačních reakcí vstupuje buď hydroxyl na pozici C3 a karboxyl<sup>46</sup>, nebo v případě BA obsahujících 2 a více hydroxylových skupin pouze hydroxyly<sup>47</sup>. Někdy se na strukturu BA připojuje jak molekula crown etheru vázající kation (= senzor), tak i jednotka fluoroforu (= zdroj signálu pro detekci) (cit.<sup>48</sup>).

Struktura BA s třemi hydroxyly umožňuje tvorbu tripodálních struktur, v tomto případě cholapodů<sup>49</sup> (obr. 9); s výhodou se hydroxylové skupiny steranového jádra nahrazují aminoskupinami pro snazší reaktivitu při modifikačních reakcích. Některé molekuly vykazují vysokou afinitu pro halogenové anionty, jiné i pro acetátový/dusičnanový anion<sup>50</sup>.

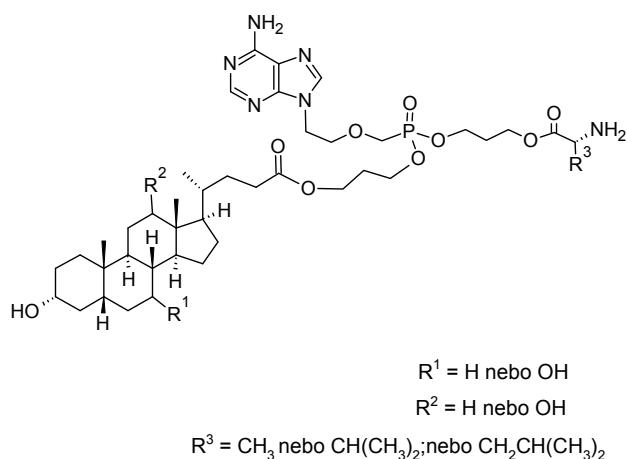
Byly připraveny i další struktury obsahující BA, které můžeme zařadit do cyklocholatů, molekulárních boxů, cyklofanů nebo kryptandů<sup>47</sup>. Příkladem využití chirálních vlastností struktur odvozených od BA jsou pro biomedicínské účely důležité enantioselektivní senzory. U cyklického derivátu deoxycholové kyseliny (CDTB, obr. 10) je selektivní koordinace  $\text{Hg}^{2+}$  iontů (jež potlačuje fluorescenci) ovlivňována kompetitivní interakcí D- nebo L-isomerů aminokyselin s  $\text{Hg}^{2+}$  (cit.<sup>51</sup>).



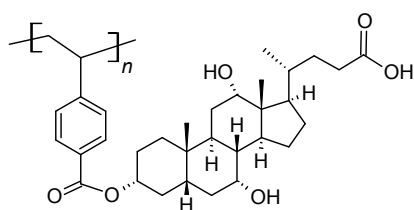
Obr. 10. CDTB

#### 4.4. Organotropní látky

Enterohepatální cyklus BA závisí na jejich schopnosti překonávat membrány pomocí transportu specifickými přenašeči. Připojení molekuly BA k aktivní látce tedy může a) zvýšit absorpci ve střevě, a tak zvýšit dostupnost aktivní látky v krevním oběhu nebo b) zvýšit specifickou pro různé orgány gastrointestinálního traktu (hlavně střevní epitelie a játra). Pro terapii proti hepatitidě B byly nově syntetizovány estery adefoviru s BA a L-isomery aminokyseliny<sup>52</sup>. Získaná molekulární struktura (obr. 11) tak kombinuje hepatotropní vlastnosti látky (získané zbytkem BA) a antivirotické účinky (adefovir). Podobně některé polymerní nanočástice na bázi poly-[3-(4-vinylbenzoátu)] s navázanými zbytky BA (obr. 12) se jeví jako slibné léčivé vektory pro terapii nádorů jater<sup>53</sup>.



Obr. 11. Estery adefoviru se žlučovými kyselinami a L-amino-kyselinami

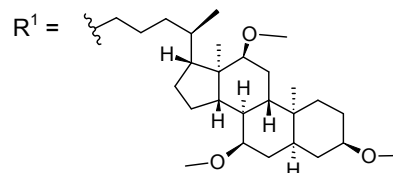
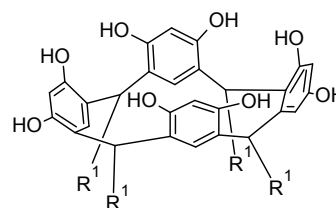


Obr. 12. Polymer na bázi 4-vinylbenzoátu a cholové kyseliny

### 5. Supramolekulární struktury s BA

#### 5.1. Molekulární deštníky

Molekuly na bázi konjugátů cholové kyseliny a spermidinu jsou známy jako molekulární „deštníky“, struktury



Obr. 13. Iontový kanál na bázi cholové kyseliny a rezorcín[4]arenu

schopné přenášet hydrofilní peptidy, případně thioley AMP/ATP přes membrány<sup>54</sup>. Čtyřramenné struktury s BA byly syntetizovány jako umělé iontové kanály, struktura znázorněná na obr. 13 je schopná přenášet ionty  $\text{K}^+$  přes membrány<sup>55</sup>.

#### 5.2. Dendrimery

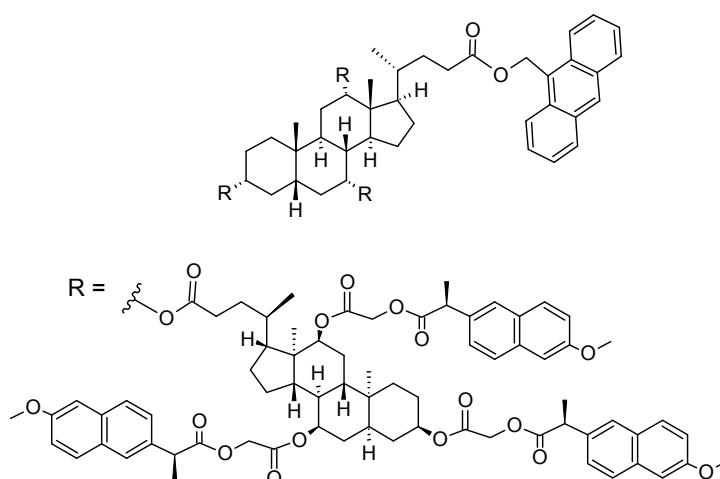
Molekuly BA byly v posledních letech využity pro asymetrické syntézy, nebo při tvorbě struktur molekulárních „kleští“ pro vazbu na báze nukleových kyselin, případně funkčních dendritických molekul, které se dají využít při konstrukci transmembránových iontových kanálů. Další typ dendrimerů odvozených od BA jsou fotosenzitivní struktury (obr. 14), kde absorpci světelných kvant obstarávají naproxenové části, a anthracenové zbytky jsou příjemci intramolekulárního přenosu energie pohlceného světla<sup>48</sup>.

#### 5.3. Gely

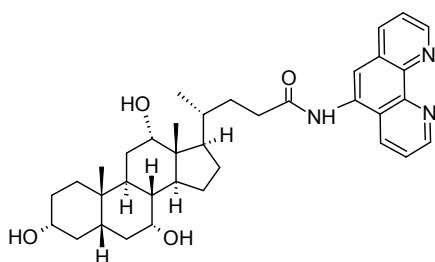
Neobvyklá struktura BA s hydrofobní a hydrofilní částí na pevném steranovém skeletu je předurčuje k tvorbě supramolekulárních struktur, jako nanovláken, případně gelovitých struktur<sup>56</sup>. Hydrogely na bázi BA jsou dobré výchozí látky pro biologické aplikace – snadno se tvoří v biokompatibilních rozpouštědlech a jako gelátory se používají netoxické endogenní látky. Naopak organogely, které se uplatňují v kosmetice, farmakologii nebo i při likvidaci toxických odpadů, se mohou tvořit pomocí struktur na bázi amidových derivátů BA (obr. 15, cit.<sup>46,57</sup>).

#### 5.4. Nanočástice

Z dalších potenciálních aplikací v medicíně lze zmínit směsi sodných solí DCA s nanočásticemi zlata tvořící složitě větvené struktury, které mají vysokou absorpci v blízké infračervené oblasti, což by se mohlo využívat



Obr. 14. Příklad dendrimerní fotocitlivé struktury obsahující choleovou kyselinu

Obr. 15. (3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ )-trihydroxy-N-[1,10-fenantrolin-5-yl]-5 $\beta$ -cholan-24-amid

k fototerapii nádorů<sup>58</sup> po další modifikaci peptidy cílenými pro vstup do nádoru. Cholová kyselina tvoří s benzylaminem ve vodném prostředí agregáty, které podporují tvorbu sférických dutých křemíkových nanočástic o velikosti 200–1000 nm a tloušťce cca 60 nm (cit.<sup>59</sup>). Tyto částice jsou žádané v imunochemických aplikacích jako podkladový materiál pro multiplexové analýzy, ve farmakologii pro řízené uvolňování látek, dále v separační analýze apod. Žlučové kyseliny mohou usnadňovat přechod různých typů látek přes střevní bariéru (viz kap. 4.4.) a uplatňovat se při zvyšování absorpce léků<sup>60</sup> či genových struktur uzavřených v nanočásticích na bázi chitosanů<sup>61</sup>.

### 5.5. Smíšené micely, liposomy a bilosomy

Smíšené micely jsou tvořeny v biomedicínských aplikacích BA, polárními lipidy a amfifilními látkami (např. léky), u kterých je požadována vyšší biologická dostupnost. Mezi dnes již konvenční vezikulární systémy řadíme liposomy (složené z fosfolipidů a cholesterolu) nebo ni-

osomy (složené z neionických surfaktantů a cholesterolu). Hledání ještě výhodnějších vakcín vhodných pro orální imunizaci vedlo k vývoji bilosomů, vezikul s BA a neionickými surfaktanty (vlastně jsou to niosomy s přidanými BA). Bilosomy mají proti liposomům i niosomům některé výhody – jsou stabilní v žaludečním i střevním obsahu a jsou snadno skladovatelné<sup>62</sup>. V bilosomech se úspěšně vyzkoušelo podávání jak léků, tak peptidů nebo různých vakcín<sup>63</sup>.

### 5.6. Fotolitografie

Fotolitografické metody převádějí informace (např. o struktuře integrovaného obvodu) pomocí ozáření světlem o definované vlnové délce na matici (např. křemík). V současné době představují fotolitografické metody nejdůležitější postupy pro tvorbu mikro- i nano-obvodů, přičemž vzrůstající tlak na miniaturizaci struktur přináší i nové problémy při tvorbě tzv. fotorezistů, světlocitlivých sloučenin měnících po ozáření své chemické vlastnosti. Používané vlnové délky se postupně zkracují, sloučeniny s BA našly uplatnění jak v oblasti hluboké UV (193 nm litografie<sup>64</sup>), tak u i struktur ještě jemnějších (150 nm, cit.<sup>65</sup>).

## 6. Závěr

Ačkoliv výzkum BA má dlouhou tradici, v poslední době byly objeveny zcela nové funkce těchto malých molekul. Zdá se, že chápání BA jako molekul důležitých hlavně pro jejich fyzikálně-chemické vlastnosti budeme muset přehodnotit a zdůrazňovat význam BA v organismu jako struktur se signálními funkcemi. Molekuly BA nacházejí v současné době široké uplatnění, které na jedné straně

je odvozeno od jejich biologických funkcí, a na straně druhé využívá charakteristických vlastností molekul BA.

*Tato práce byla podpořena výzkumnými projekty MPO FV10380, RVO VFN 64165/2012, PROGRES Q25/LF I UK a SVV 260370-2018.*

#### Seznam použitých symbolů a zkratk

BA	žlučové kyseliny
BSH	bakteriální hydrolasa žlučových kyselin
CA	cholová kyselina
CDCA	chenodeoxycholová kyselina
DCA	deoxycholová kyselina
IC <sub>50</sub>	polovina maximální inhibiční koncentrace
LCA	lithocholová kyselina
TUDCA	ursodeoxycholyltaurin
UDCA	ursodeoxycholová kyselina

#### LITERATURA

- Tidemann F., Gmélín L. (ed.): *Recherches experimentales physiologiques et chimiques sur la digestion*. sv. II, Paříž 1827.
- Strecker A.: *Ann. Chem. Pharm.* 67, 1 (1848).
- Janata V., v knize: *Chemie steroidních sloučenin*. (Černý V., Fajkoš J. Heřmánek S., Janata V., Protiva M., Schwarz V., Syhora K., Sýkora V., Šantavý F., Vystrčil A., ed.), kap. 2. Nakladatelství ČSAV, Praha 1960.
- Černý V., Heřmánek S., Syhora K., v knize: *Chemie steroidních sloučenin*. (Černý V., Fajkoš J. Heřmánek S., Janata V., Protiva M., Schwarz V., Syhora K., Sýkora V., Šantavý F., Vystrčil A., ed.), kap. 3. Nakladatelství ČSAV, Praha 1960.
- Hofmann A. F., Roda A.: *J. Lipid Res.* 25, 1477 (1984).
- Dawson P. A., v knize: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. (Johnson L. R., ed.), sv. II, kap. 53, 5. vyd. Elsevier, London 2012.
- Hofmann A. F., Hagey L. R.: *J. Lipid Res.* 55, 1553 (2014).
- Horáčková Š., Mühlhansová A., Plocková M.: *Chem. Listy* 111, 246 (2017).
- Macdonald I. A., Bokkenheuser V. D., Winter J., McLernon A. M., Mosbach E. H.: *J. Lipid Res.* 24, 675 (1983).
- Hofmann A. F., Hagey L. R., Krasowski M. D.: *J. Lipid Res.* 51, 226 (2010).
- Asplin J. R.: *Urolithiasis* 44, 33 (2016).
- Vítek L., Carey M. C.: *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 36, 122 (2012).
- Zhuang S., Li Q., Cai L., Wang C., Lei X.: *ACS Cent. Sci.* 3, 501 (2017).
- Vítek L., Haluzík M.: *J. Endocrinol.* 228, R85 (2016).
- Li J., Li T.: *Liver Res.* 1, 17 (2017).
- Copple B. L., Li T.: *Pharmacol. Res.* 104, 9 (2016).
- Maruyama T., Miyamoto Y., Nakamura T., Tamai Y., Okada H., Sugiyama E., Nakamura T., Itadani H., Tanaka K.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 298, 714 (2002).
- Deutschmann K., Reich M., Klindt C., Dröge C., Spomer L., Häussinger D., Keitel V.: *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* 1864, 1319 (2018).
- Velazquez-Villegas L. A., Perino A., Lemos V., Zietak M., Nomura M., Pols T. W. H., Schoonjans K.: *Nat. Commun.* 9, 245 (2018).
- Gohlke H., Schmitz B., Sommerfeld A., Reinehr R., Häussinger D.: *Hepatology* 57, 1117 (2013).
- Thomas C., Pellicciari R., Pruzanski M., Auwerx J., Schoonjans K.: *Nat. Rev. Drug Discovery* 7, 678 (2008).
- Michalopoulos G. K.: *Hepatology* 65, 1384 (2017).
- Hamdani El H., Doving K. B.: *Prog. Neurobiol. (Oxford, U. K.)* 82, 80 (2007).
- Doyle W. I., Dinsler J. A., Cansler H. L., Zhang X., Dinh D. D., Browder N. S., Riddington I. M., Meeks J. P.: *Nat. Commun.* 7, 11936 (2016).
- Dumas K. J., Guo C., Wang X., Burkhart K. B., Adams E. J., Alam H., Hu P. J.: *Dev. Biol. (Amsterdam, Neth.)* 340, 605 (2010).
- Beach A. a 11 spoluautorů: *Cell Cycle* 14, 1643 (2015).
- Burstein M. T., Kyryakov P., Beach A., Richard V. R., Koupaki O., Gomez-Perez A., Leonov A., Levy S., Noohi F., Titorenko V. I.: *Cell Cycle* 11, 3443 (2012).
- Cao H., Chen Z. X., Wang K., Ning M. M., Zou Q. A., Feng Y., Ye Y. L., Leng Y., Shen J. H.: *Sci. Rep.* 6, 28676 (2016).
- Dawson P. A., v knize: *Slisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease*. (Feldman M., Friedman L. S., Brandt L. J., Slisenger L. S., ed.), sv. I, kap. 64, 9. vyd. Saunders Elsevier, Philadelphia 2016.
- Sato H., Macchiarulo A., Thomas C., Gioiello A., Une M., Hofmann A. F., Saladin R., Schoonjans K., Pellicciari R., Auwerx J.: *J. Med. Chem.* 51, 1831 (2008).
- Carino A., Cipriani S., Marchianò S., Biagioli M., Santorelli C., Donini A., Zampella A., Monti M. C., Fiorucci S.: *Sci. Rep.* 7, 42801 (2017).
- Castellano J. M., Guinda A., Delgado T., Rada M., Cayuela J. A.: *Diabetes* 62, 1791 (2013).
- Ladurner A., Zehl M., Grienke U., Hofstadler C., Faur N., Pereira F. C., Berry D., Dirsch V. M., Rollinger J. M.: *Front. Pharmacol.* 8, 468 (2017).
- Long S. L., Gahan C. G. M., Joyce S. A.: *Mol. Aspects Med.* 56, 54 (2017).
- Vaz F. M., Ferdinandusse S.: *Mol. Aspects Med.* 56, 10 (2017).
- Xie G. a 17 spoluautorů: *Sci. Rep.* 7, 45232 (2017).
- Bayerdörffer E., Mannes G. A., Richter W. O., Ochsenkühn T., Wiebecke B., Köpcke W., Paumgartner G.: *Gastroenterology* 104, 145 (1993).
- Joyce S. A., Gahan C. G.: *Dig. Dis.* 35, 169 (2017).

39. Salunke D. B., Hazra B. G., Pore V. S.: *Curr. Med. Chem.* 13, 813 (2006).
40. Perni M. a 23 spoluautorů: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 114, E1009 (2017).
41. Savage P. B.: *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 759.
42. Perrone D., Bortolini O., Fogagnolo M., Marchesi E., Mari L., Massarenti C., Navacchia M. L., Sforza F., Varani K., Capobianco M. L.: *New J. Chem.* 37, 3559 (2013).
43. Bhatia D., Yue-Ming L., Ganesh K. N.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 1789 (1999).
44. Hryniewicka A., Lotowski Z., Seroka B., Witkowski S., Morzycki J. W., *Tetrahedron* (2018), doi: 10.1016/j.tet.2018.01.007.
45. Osati S., Ali H., Guérin B., van Lier J. E.: *J. Porphyrins Phthalocyanines* 21, 701 (2017).
46. Virtanen E., Koivukorpi J., Tamminen J., Mänttari P., Kolehmainen E.: *J. Organomet. Chem.* 668, 43 (2003).
47. Tamminen J., Kolehmainen E.: *Molecules* 6, 21 (2001).
48. Nonappa, Maitra U.: *Org. Biomol. Chem.* 6, 657 (2008).
49. Davis A. P.: *Molecules* 12, 2106 (2007).
50. Edwards S. J., Vlakenier H., Busschaert N., Gale P. A., Davis A. P.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 54, 4592 (2015).
51. Wu J., Lu J., Liu J., Zheng C., Gao Y., Hu J., Ju Y.: *Sens. Actuators, B* 241, 931 (2017).
52. Chen Y. a 12 spoluautorů: *Med. Chem. Res.* 26, 1812 (2017).
53. Zhang J., Yu C., Jiang G.: *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 9, 865 (2016).
54. Virtanen E., Kolehmainen E.: *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 3385.
55. Zhang J. W., Zhu X. X.: *Sci. China, Ser. B: Chem.* 52, 849 (2009).
56. Galantini L., di Gregorio M. C., Gubitosi M., Travaglini L., Vázquez Tato C., Jover A., Mejjide F., Soto Tellini V. H., Pavel N. V.: *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 20, 170 (2015).
57. Dukh M., Šaman D., Kroulík J., Černý I., Pouzar V., Král V., Drašar P.: *Tetrahedron* 59, 4069 (2003).
58. Kim D. H., Larson A. C.: *Biomaterials* 56, 154 (2015).
59. Ren Y., Li C., Lu Y., Wang X., Zeng X.: *J. Mater. Sci.* 45, 6830 (2010).
60. Stojančević M., Pavlović N., Goločorbin-Kon S., Mičkov M.: *Front. Life Sci.* 7, 112 (2013).
61. Chae S. Y., Son S., Lee M., Jang M. K., Nah J. W.: *J. Controlled Release* 109, 330 (2005).
62. Rajput T., Chauhan M. K.: *J. Drug Delivery Ther.* 7, 4 (2017).
63. Faustino C., Serafim C., Rijo P., Reis C. P.: *Expert Opin. Drug Delivery* 13, 1133 (2016).
64. Lawson R. A., Tolbert L. M., Henderson C. L.: *J. Vac. Sci. Technol., B: Nanotechnol. Microelectron.: Mater., Process., Meas., Phenom.* 28, C6S12 (2010).
65. Sha J., Lee J.-K., Ober C. K.: *Proc. SPIE* 7273, 72732T-1 (2009).

**M. Vecka<sup>a</sup>, A. Žák<sup>a</sup>, B. Staňková<sup>a</sup>, Š. Fojtková<sup>a</sup>, P. Tomášová<sup>a,b</sup>, and S. Kutová<sup>a</sup>** (<sup>a</sup> Charles University, 1<sup>st</sup> Medical Faculty, IV<sup>th</sup> Department of Medicine, <sup>b</sup> Institute of Microbiology, Academy of Sciences of the Czech Republic): **Bile Acids – Small Molecules with Great Possibilities**

Bile acids are compounds with many functions in liver and other parts of gastrointestinal tract. Apart from long-known ability of bile acids to form micelles and help with both intestinal digestion and absorption of lipids, other (but not less important) properties of these molecules are still neglected. Among pleiotropic effects of bile acids belong regulation of cholesterol homeostasis, antimicrobial properties and novel functions discovered in last decades. It seems that the notion of bile acids as compounds important mainly for their physico-chemical properties should be reevaluated and we have to put stress on the importance of bile acids as structures with hormonal functions. Moreover, the molecules of bile acids have unusual properties, which predetermine them for attractive drug designs, as vectors for delivery of active substances, production of chiral compounds, dendrons, or even photoreistant molecules for microcircuits.

Keywords: bile acids, receptors, supramolecular structures