

## Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Aneta Hornová

Školitelka: PharmDr. Lucie Hyřšová, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium transportu proteinových molekul přes buněčné membrány

Transportéry v ledvinách se nachází především v proximálních tubulech a podílejí se na sekreci a reabsorpci endogenních i exogenních látek. Existuje velké množství ledvinných transportérů, nicméně tato diplomová práce je zaměřena především na megalin. Konkrétně jsme se zabývali stanovením transportu peptidů přes tento renální transportér v buněčných liniích HK-2 a JEG-3.

Megalín je glykoprotein, jehož hlavní funkcí je tubulární reabsorpce glomerulárně filtrovaného albuminu a dalších vysokomolekulárních látek. Mezi endogenní substráty megalinu dále patří např. transkobalamin – vitamin B<sub>12</sub>, inzulin nebo lehké řetězce imunoglobulinů. Je také schopen transportovat některá léčiva, jako jsou aminoglykosidová a peptidová antibiotika.

V rámci této práce jsme zkoumali vliv snížení exprese megalinu na transport albuminu a anti-VEGFR2 aptameru. Snížení exprese bylo dosaženo transfekcí buněk pomocí siRNA proti *LRP2* genu. Nižší exprese *LRP2* vede ke snížení transportu albuminu a anti-VEGFR2 aptameru, což bylo následně stanoveno pomocí akumulčních studií. Akumulace použitých peptidů sice narůstá s časem, ale v menší míře ve srovnání s kontrolními buňkami.

V další části práce jsme sledovali viabilitu buněčných linií HK-2 a JEG-3 po jejich vystavení zvyšující se koncentraci albuminu a anti-VEGFR2 aptameru, aby se vyloučil potencionální toxický účinek studovaných látek na buňky. Koncentrace testovaných látek použité v první části experimentu jsou pro obě buněčné linie naprosto netoxické, hodnoty  $IC_{50}$  převyšují testovanou koncentraci o dva řády.