

## Abstrakt

17 $\alpha$ -ethinylestradiol (EE2), který patří mezi nejvíce předepisovaná léčiva, je syntetický hormon odvozený od tělu přirozeného hormonu 17 $\beta$ -estradiolu. Řadí se mezi estrogenní endokrinní disruptory, tedy látky, které jsou schopné měnit funkce endokrinního systému a způsobovat nežádoucí účinky v organismu i jeho potomstvu.

V této diplomové práci byl sledován vliv EE2 na enzymové aktivity hlavních enzymů I. fáze biotransformace xenobiotik, cytochromů P450 (CYP), *in vitro*. V potkaním organismu byly studovány isoformy 1A1, 2B1/2, 2C6, 2C11, 2E1 a 3A1/2. V lidském organismu byly studovány isoformy 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2E1 a 3A4. Každá isoforma CYP byla inkubována s EE2 o dvou koncentracích, s 10 $\mu$ M EE2 a koncentrací EE2, která byla stejná jako koncentrace substrátu ve specifické markerové reakci CYP.

Výsledky ukázaly, že v potkaních jaterních mikrosomech byla v přítomnosti EE2 snížena aktivita všech studovaných isoform cytochromů P450 kromě isoformy CYP1A2. Nejvíce byla vlivem EE2 o koncentraci rovné koncentraci substrátu inhibována isoforma CYP2C6, jejíž aktivita byla snížena na 36%. V lidských jaterních mikrosomech došlo v přítomnosti EE2 k poklesu aktivity u isoform CYP2B6, CYP2C9, CYP2E1 a CYP3A4. Nejvíce byla, stejně jako v potkaním modelu, inhibována isoforma podrodiny 2C, CYP2C9. Aktivita CYP2C9 byla po inkubaci s EE2 o koncentraci stejné jako koncentrace substrátu pouze 54%. CYP1A2 nebyl v lidských jaterních mikrosomech EE2 vůbec ovlivněn.

Dále byla stanovena koncentrace EE2 způsobující 50% inhibici (IC<sub>50</sub>) lidských isoform rCYP1A1 a rCYP3A4. Pro rCYP1A1 byla hodnota IC<sub>50</sub> 25,6  $\mu$ M a pro rCYP3A4 byla hodnota IC<sub>50</sub> 4,5  $\mu$ M.

V případě potkaního rCYP1A1 byla pro určení typu inhibice 17 $\alpha$ -ethinylestradiolem provedena inhibiční studie. Ukázalo se, že rCYP1A1 podléhá při nízkých koncentracích substrátu 7-ethoxyresorufinu (7-ER) autoaktivaci a EE2 se při vysokých koncentracích 7-ER chová jako kompetitivní inhibitor rCYP1A1. Byl proveden odhad inhibiční konstanty K<sub>i</sub>, jejíž hodnota byla 6,4  $\mu$ M.

**Klíčová slova:** endokrinní disruptory, 17 $\alpha$ -ethinylestradiol, cytochrom P450, inhibice, IC<sub>50</sub>