

## Abstrakt

Univerzita Karlova Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Katedra farmakologie a toxikologie

Student: Jakub Draský

Školitel: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Název diplomové práce: Farmakologické ovlivnění nukleárních receptorů při terapii diabetes mellitus

Nukleární receptory přísluší do superrodiny transkripčních faktorů, mezi jejich hlavní funkce patří regulace exprese cílových genů. Ve svojí práci jsem se věnoval hlavně skupině sirotčích receptorů, konkrétně pregnanovému X receptoru (PXR) a konstitutivnímu androstanovému receptoru (CAR). Společným znakem těchto receptorů je jejich aktivace pomocí specifického ligandu. CAR i PXR mají nezbytnou funkci jako biologické senzory hydrofobních xenobiotik, když indukují enzymy I. a II. fáze metabolismu. Zásadní význam mají také při regulaci glukoneogeneze, inzulínové odpovědi, adipogeneze, homeostáze cholesterolu, mastných kyselin, triglyceridů a glykogenu.

Cílem této experimentální práce bylo zavést metodu luciferázové reportérové eseje pro dva DNA konstrukty obsahující promotorovou oblast genů PEPCK a CYP7A1. Pro aktivaci PXR jsme použili známého agonistu rifampicin a antagonistu SPA70. Jako agonistu CAR receptoru jsme použili látku CITCO.

Funkčnost metody luciferase reporter gene assay jsme si nejdříve ověřili s luciferázovým vektorem pro gen CYP3A4. Výsledky ukázaly, že rifampicin a CITCO významně aktivovali CYP3A4 luciferázový vektor. V dalších experimentech jsme pozorovali významnou deaktivaci CYP7A1 luciferázového vektoru rifampicinem, což odpovídá funkci PXR při potlačení exprese tohoto genu *in vivo*. V případě experimentů s vektorem pro PEPCK jsme pozorovali nespecifickou reakci rifampicinu, CITCA i SPA70 na aktivaci tohoto vektoru.

Závěrem lze říct, že jsme ověřili funkčnost metody luciferázové reportérové eseje s vektorem s promotorovou oblastí genu CYP7A1. Metoda pro druhý vektor nebyla dostatečně optimalizována.