

## Abstrakt

Cílem předložené disertační práce bylo zhodnotit interakce optických isomerů vybraných chirálních léčiv s devíti formami nejdůležitějšího enzymatického aparátu metabolismu cizorodých látek, s cytochromy P450. Hlavní příčinou lékových interakcí bývá inhibice enzymů P450, které jsou odpovědné za metabolickou eliminaci mnoha léčiv. Systematické studium inhibičního potenciálu léčiv je proto důležitou součástí jejich výzkumu.

První část práce byla zaměřena na schopnost vybraných chirálních léčiv ovlivnit enzymovou aktivitu devíti nejvýznamnějších biotransformačních enzymů cytochromů P450 a porovnat inhibiční potenciály jednotlivých enantiomerů. Byly studovány jednotlivé optické isomery léčiv ze skupiny azolových antimykotik, známé inhibitory CYP3A4; dále enantiomery racemických léčiv, která byla na trhu nahrazena samostatnými enantiomery; a látky ze skupiny dihydropyridinových blokátorů vápníkových kanálů. V další části práce bylo použito molekulové dokování k ověření vybraných naměřených výsledků. Posledním úkolem bylo vyhodnotit vliv enantiomerů modelového léčiva amlodipinu na změněnou enzymovou aktivitu CYP2C9 a CYP2C19 se specifickým genotypem.

Systematickým testováním vlivu jednotlivých enantiomerů na jednotlivé enzymové aktivity cytochromů P450 v lidských jaterních mikrosomech bylo zjištěno, že se ve většině případů liší jejich inhibiční potenciály. Nejvíce interakcí testovaných léčiv bylo popsáno s nejvýznamnějším cytochromem P450, CYP3A. Tento enzym byl inhibován všemi optickými isomery ketokonazolu a itraconazolu, dále enantiomery tamsulosinu, tolterodinu a všemi testovanými dihydropyridinovými blokátory vápníkových kanálů. Přičemž inhibiční síla jednotlivých enantiomerů se mezi sebou významně lišila. U všech významných inhibicí byl charakterizován typ inhibice a byly stanoveny inhibiční konstanty  $K_i$ . Inhibice se projevila například i u CYP2C9, CYP2C19 u dihydropyridinů opět se signifikantními rozdíly mezi enantiomery.

Molekulové dokování bylo použito k vysvětlení rozdílu inhibičních potenciálů mezi enantiomery tamsulosinu na enzymovou aktivitu CYP3A. Byla simulována vazba těchto látek společně se dvěma typickými substráty, testosteronem a midazolamem. Pomocí počítačové simulace se podařilo vysvětlit odlišné inhibiční potenciály obou enantiomerů vůči dvěma enzymovým substrátům. Jejich odlišné prostorové uspořádání

způsobilo rozdílné bránění substrátů v přístupu k aktivnímu místu. Molekulové dokování bylo také použito k simulaci vazby enantiomerů amlodipinu do aktivního místa CYP3A4, kde se opět ukázala rozdílná vazba R- i S-amlodipinu.

Vzhledem ke schopnosti enantiomerů amlodipinu inhibovat CYP2C9 i CYP2C19, byly tyto látky použity k dalšímu experimentu. Hodnotil se jejich vliv na enzymovou aktivitu CYP2C9 a CYP2C19 s odlišným fenotypem, odpovídající pomalému, střednímu a extensivnímu metabolizátoru. Ukázalo se, že inhibice je na fenotypu nezávislá. Pouze se potvrdily enantiospecifické rozdíly v inhibici mezi dvěma enantiomery.

Z výsledků této práce vyplývá, jak je pro enzymovou inhibici důležité stereospecifické uspořádání zapojených struktur. Jednotlivé optické isomery léčiv mohou interagovat s cytochromy P450 odlišně a proto se často liší i ve své schopnosti inhibovat enzymové aktivity P450. Mají tedy rozdílný potenciál ke vzniku lékových interakcí na základě enzymové inhibice. Ve většině případů závisí farmakologický účinek pouze na jednom optickém isomeru, a proto je výhodné používat v klinické praxi pouze jeden enantiomer. Výhodou by byla snížená dávka léčiva, menší riziko vzniku nežádoucích účinků a lékových interakcí. Požadovaný terapeutický účinek léčiva by byl v každém případě zachován.