

## ABSTRAKT

Aristolochové kyseliny jsou látky rostlinného původu vyskytující se v rostlinách čeledi podražcovitých (*Aristolochiaceae*). Karcinogenní a nefrotoxický rostlinný alkaloid, aristolochová kyselina I (AAI), která je v těchto rostlinách zastoupena majoritně, je příčinou onemocnění označovaného jako nefropatie vyvolaná AAI (aristolochic acid nephropathy, AAN). Pro chorobu je charakteristické chronické ledvinné selhání, tubulointersticiální fibrosa a nádory močových cest. AAI participuje také na vývoji podobné fibrosy provázené nádory močových cest, balkánské endemické nefropatie (BEN). Zajímavé je, že ne všichni jedinci vystavení působení AAI onemocní těmito chorobami. Jedním z možných vysvětlení mohou být rozdílné hladiny a aktivity enzymů metabolizujících AAI. Poznání enzymů participujících na metabolismu AAI a také vliv exprese a aktivit těchto enzymů jsou esenciální pro zhodnocení vnímavosti lidských jedinců vůči tomuto karcinogenu.

Jako detoxikační cesta aristolochové kyseliny byla popsána její oxidace (demethylace) cytochromy P450 na aristolochovou kyselinu Ia (AAIa). Tvorba tohoto detoxikačního metabolitu AAI *in vitro* byla sledována pomocí metody HPLC.

Tato práce se zaměřuje na identifikaci mikrosomálních cytochromů P450 jater potkana a člověka oxidujících aristolochovou kyselinu I. Testována byla také účinnost lidských rekombinantních cytochromů P450 oxidovat AAI. K objasnění, které cytochromy P450 v těchto biologických druzích jsou za detoxikaci zejména zodpovědné, byla také provedena studie využívající specifických induktorů a inhibitorů cytochromů P450.

Nejefektivnějším mikrosomálním systémem při oxidaci AAI, z použitých pro testování, je lidský jaterní mikrosomální systém. Experimenty s lidskými rekombinantními cytochromy P450 bylo zjištěno, že nejúčinnější v oxidaci AAI jsou CYP1A1 a CYP1A2. Ze studie využívající specifické induktory cytochromů P450 vyplývá, že na detoxikaci AAI v potkaních jaterních mikrosomálních systémech participují především cytochromy P450 1A.