

## **ABSTRAKT**

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra biochemických věd

Kandidát: Simona Sokolová

Školitel: PharmDr. Petra Malátková, Ph.D.

Název diplomové práce: Charakterizácia ľudskej warfarin reduktázy

Warfarin je v súčasnosti terapeuticky široko používané antikoagulačné liečivo. Vzhľadom na úzke terapeutické okno warfarinu je dôležité kompletne poznať jeho metabolizmus v ľudskom tele. Na metabolizme warfarinu sa podieľajú oxidačné, redukčné a konjugačné reakcie. Redukčný metabolizmus warfarinu zatiaľ nebol podrobne študovaný. Premenou postrannej karbonylovej skupiny warfarinu vzniká redukovaný metabolit warfarin-alkohol. Je známe, že ľudské cytosolické a mikrozomálne frakcie vykazujú redukčnú aktivitu voči warfarinu, ale konkrétne enzýmy katalyzujúce redukciu nie sú zatiaľ známe. Cieľom tejto práce bolo identifikovať enzým/enzýmy podieľajúce sa na redukcii warfarinu a stanoviť kinetiku redukčných premien. Ľudská cytosolická a mikrozomálna pečennová frakcia a rekombinantné enzýmy AKR1A1, AKR1B1, AKR1B10, AKR1C1, AKR1C2, AKR1C3, AKR1C4, CBR1 a CBR3 boli inkubované s warfarinom o rôznych koncentráciách. UHPLC kvantifikáciou vzniknutého warfarin-alkoholu boli stanovené špecifické aktivity jednotlivých enzýmov a frakcií. Bola potvrdená aktivita cytosolickej a mikrozomálnej frakcie. Cytosolická frakcia vykazovala vyššiu aktivitu v produkcii warfarin-alkoholu než frakcia mikrozomálna. Z testovaných enzýmov boli identifikované AKR1C3 a CBR1 ako hlavné enzýmy zodpovedné za tvorbu warfarin-alkoholu. Ostatné enzýmy vykazovali len nízku alebo žiadnu aktivitu.