

Abstrakt

Mnoho látek exogenního nebo endogenního původu působí jako endokrinní disruptory (EDC), tedy interferují s přirozenou tvorbou, signalizací nebo metabolismem hormonů v organismu. Mezi rozšířené endokrinní disruptory exogenního původu patří benzo(a)pyren (BaP) a 17 α -ethinylestradiol (EE2), hojně se v prostředí vyskytuje také endogenní endokrinní disruptor 17 β -estradiol (E2).

V rámci této diplomové práce byl studován vliv uvedených EDC a jejich kombinací na genovou a proteinovou expresi CYP1B1, 3A1 a 3A2 v játrech, ledvinách a plicích potkanů *in vivo*. Proteinová exprese byla sledována za použití metody Western blot a specifických protilátek, genová exprese byla sledována pomocí kvantitativní PCR. Dále byl sledován vliv těchto látek na metabolismus benzo(a)pyrenu a na specifickou aktivitu CYP3A (stanovenou jako rychlost tvorby 6 β -hydroxytestosteronu) v mikrosomální frakci izolované z jater potkanů.

Bylo potvrzeno, že BaP výrazně indukuje expresi CYP1B1 v játrech a plicích jak samostatně, tak v kombinaci s EE2 nebo E2. Premedikace potkanů estradiolem spolu s BaP indukcí CYP1B1 BaP ještě posiluje. Naopak premedikace potkanů EE2, E2 nebo jejich kombinací genovou expresi tohoto enzymu snižuje. U potkanů premedikovaných BaP nebo jeho kombinacemi dochází ke zvýšené tvorbě metabolitů BaP v jaterní mikrosomální frakci. V případě CYP3A1 a 3A2 dochází v játrech potkanů premedikovaných E2, EE2 a jejich kombinacemi ke snížení jejich exprese. To koresponduje se snížením specifické aktivity CYP3A v mikrosomální frakci izolované z jater potkanů premedikovaných EE2, E2 i jejich kombinacemi s BaP. V ledvinách způsobilo podání E2 naopak zvýšení exprese obou isoform CYP3A. V plicích dochází po premedikaci potkanů BaP k výraznému zvýšení genové exprese CYP3A1 a 3A2. Samotný EE2 nebo E2 expresi CYP3A1 a 3A2 také mírně zvyšují, avšak kombinace uvedených EDC expresi těchto isoform v plicích naopak výrazně snižují. Příčiny tohoto jevu musí být ještě objasněny.

Změny exprese CYP1B1, 3A1 a 3A2 způsobené studovanými EDC mohou vést k modifikaci jejich metabolismu, genotoxického působení v organismu a tím následně ovlivnit také jejich vliv na životní prostředí.

Klíčová slova: endokrinní disruptory, benzo(a)pyren, 17 α -ethinylestradiol, 17 β -estradiol, cytochrom P450, exprese