

Abstrakt

Flavonoidy jsou přírodní látky běžně přijímané v rostlinné potravě. Jsou jim přisuzovány pozitivní účinky na lidský organismus, především antioxidační, hepatoprotektivní a protirakovinné účinky. V současnosti je možné konzumovat vysoké koncentrace těchto látek ve formě potravních doplňků. Není však jisté, zda i v takto nepřirozeně vysokých množstvích jsou flavonoidy stále prospěšné, či již škodlivé. Bylo například dokázáno, že flavonoidy mohou ovlivňovat aktivitu biotransformačních enzymů a tím zasahovat mimo jiné i do procesu karcinogeneze či metabolismu léčiv. Z toho důvodu je tedy důležité zkoumat možné důsledky zvýšeného příjmu flavonoidů.

V této diplomové práci byl zkoumán vliv dihydromyricetinu (potenciální lék závislosti na alkoholu) a jemu strukturně podobnému myricetinu na aktivitu cytochromu P450 2E1 (CYP2E1) a N-acetyltransferas 1 a 2 (NAT1/2). Sledován byl jak vliv premedikace potkanů těmito flavonoidy na expresi a aktivitu těchto enzymů, tak i schopnost myricetinu a dihydromyricetinu inhibovat aktivitu CYP2E1 a NAT1/2.

U CYP2E1 nebyla zaznamenána modulace na proteinové úrovni po premedikaci flavonoidy oproti kontrole. Dihydromyricetin ani myricetin neinhibovaly aktivitu CYP2E1 při koncentracích nižších než 1 mM respektive 0,1 mM.

V případě NAT1/2 nebylo pozorováno zvýšení exprese ani aktivity v preparátech jater a střev premedikovaných potkanů. Pouze v proximální části tenkého střeva byla po premedikaci myricetinem snížena aktivita potkaní NAT2 o více než 80%. Myricetin a dihydromyricetin byly prokázány jako inhibitory lidských rekombinantních NAT. Byly stanoveny hodnoty IC_{50} myricetinu pro NAT1 a NAT2 jako 3,5 μ M a 3,7 μ M, dihydromyricetin vykazoval slabší inhibiční schopnost s hodnotami IC_{50} 8,5 μ M pro NAT1 a 8,9 μ M pro NAT2.

Dihydromyricetin ani myricetin neovlivňují aktivitu CYP2E1, oba flavonoidy jsou však inhibitory NAT.

Klíčová slova: Cytochromy P450, N-acetyltransferasy, Metabolismus, Indukce