

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakológie a toxikológie

Študentka: Zuzana Sobolová

Školiteľ: prof. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Marcel Hrubša

Názov diplomovej práce: Vplyv syntetických chelátorov zo skupiny 4-acylpyrazol-5-ónu na alkoholdehydrogenázu

Inhibítory alkoholdehydrogenázy majú kľúčové postavenie v terapii otráv metanolom, etanolom či etylénglykolom a ich toxickými metabolitmi, a preto ich môžeme považovať za život zachraňujúce. V klinickej praxi sa používa jediná látka, fomepizol. Táto práca sa venuje skúmaniu vplyvu jedenástich experimentálnych chelátorov zo skupiny 4-acylpyrazol-5-ónu na kónskú a kvasinkovú alkoholdehydrogenázu, a prípadnému vymedzeniu štruktúrnych rysov, ktoré by boli najvyhovujúcejšie pre interakciu s týmto enzýmom. Na základe schopnosti týchto látok chelatovať zinočnaté ióny sa predpokladá, že by mohli inhibovať enzým, ktorý má vo svojej štruktúre práve molekulu zinku. Princípom samotného merania je zvýšenie absorbancie pri enzymatickej aktivite dané tvorbou NADH. Toto meranie je relatívne jednoduché a efektívne, a pri využití pre stanovenie kinetiky tiež menej náchylné na ovplyvnenie absorbanciou testovaných látok. Výsledky meraní preukázali, že 6 testovaných látok (HQ^{ph} , HQ^{phptBu} , HQ^{hpNO_2} , HQ^{thi} , HQ^{etCP} a HQ^{naph}) inhibovalo kvasinkový enzým pri koncentrácii 200 μM účinnejšie než fomepizol. Kónský enzým inhibovali pri koncentrácii 500 μM látky HQ^{phptBu} , HQ^{phpNO_2} , HQ^{thi} , a HQ^{naph} , avšak ani jedna nebola účinnejšia než fomepizol. Výsledky následnej korelačnej analýzy preukázali, že miera inhibície ADH a miera chelatácie Zn^{2+} iónov nesúvisia. Testované látky sa teda nejavia ako vhodné inhibítory ADH z dôvodu vysokých koncentrácií nutných k ich účinku, ale nedá sa vylúčiť, že modifikáciou týchto molekúl by bolo možné pripraviť aktívnejšie inhibítory.