

Biotransformační studie in vitro jsou nezbytnou součástí toxikologického výzkumu i vývoje nových léčiv, nebo umožňují významnou měrou snížit počet testů na lidských dobrovolnících a poskytují detailnější informace o metabolismu studované látky. Díky limitované dostupnosti lidské jaterní tkáně je pro studium interakcí biotransformačních enzymů s xenobiotiky třeba využívat alternativní modelové systémy a modelové zvířecí druhy. Vzhledem k tomu, že u nejběžnějšího laboratorního druhu, potkana, nejsou přítomny aktivity nejvýznamnějších lidských biotransformačních enzymů, velmi přínosné mohou být informace získané s použitím miniprasat jako modelového druhu.

Rekombinantní lidské biotransformační enzymy exprimované v bakteriálních buňkách mohou být použity ke studiu biotransformace ve formě izolovaných bakteriálních membrán. Tyto systémy poskytují informace o metabolismu studované látky definovaným enzymem, jejich výhodou oproti izolovaným enzymům je přitom nízká cena a snadnější a rychlejší příprava s menšími ztrátami enzymové aktivity během izolace.

Cílem práce bylo:

- 1) Připravit modelový systém s lidskými biotransformačními enzymy exprimovanými v bakteriálních membránách a porovnat vlastnosti tohoto systému s jaterními mikrosomy pokusných miniprasat. Zhodnotit možné využití těchto dvou systémů pro testování interakcí látek se strukturním motivem chinonů s biotransformačními enzymy.
- 2) Popsat molekulární mechanismus dříve pozorovaných toxických následků interakcí jednoduchých chinonů s biotransformačními enzymy.
- 3) Popsat možnosti použití jaterních mikrosomů miniprasat jako modelového systému k testování nežádoucích účinků anthracyklinů.