

Abstrakt

Název práce: Cholinesterasy inhibované novičky – výpočetní studie možnosti reaktivace

Autor: Zbyněk Večeřa

Katedra: Katedra organické a bioorganické chemie

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Mgr. Tomáš Kučera, Ph.D.

Abstrakt: Látky zvané novičky jsou zakázané bojové chemické látky, které byly vyvinuty v Sovětském svazu v 70. a 80. letech 20. století. Do širšího povědomí se dostaly nedávno – v roce 2018 při otravě dvojitého agenta Skripala a v roce 2020 otravou ruského politika Navalného. Jedná se o 4. generaci nervově paralytických látek (NPL), které ireverzibilní inhibicí acetylcholinesterázy (AChE) navozují cholinergní syndrom, který se manifestuje především zúžením dýchacích cest, křečemi až paralýzou dýchacích svalů a útlumem dýchacího centra v mozku. Zasažený tedy umírá udušením, pokud mu nejsou v co nejkratším čase podána antidota.

Léčba otravy zapříčiněná NPL je založena na oximových reaktivátorech AChE, které na sebe navážou toxickou látku pomocí nukleofilního ataku na elektro pozitivní místo dané NPL, a tím uvolní AChE, která opět může hydrolyzovat acetylcholin. Cílem práce bylo vybrat potenciální reaktivátory (ligandy) AChE a u daných ligandů: i) zjistit, zda se daný ligand stericky dostane dostatečně blízko k novičce navázaného v aktivním místě AChE; ii) stanovit ligandy s největší afinitou k danému místu.

Ke studii byly využity výpočetní metody, které nám pomohly vizualizovat aktivní/zablokované místo AChE a predikovat hodnoty afinity. Konkrétně jsme použili molekulové dokování (rychlejší metoda, méně přesná) pro hrubé síto vybraných ligandů, na které navazovala sofistikovanější metoda – molekulová dynamika, která předpovídá pohyb atomů a molekul v čase.

Pomocí moderních výpočetních metod jsme vybrali ligandy, které by mohly reaktivovat novičky inhibovanou acetylcholinesterázu. Vybrané ligandy (s největší afinitou) budou dále testovány *in vitro*.

Klíčová slova: novičky, nervově paralytické látky, acetylcholin, acetylcholinesteráza, reaktivátory, molekulové dokování, molekulová dynamika