

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Kandidát **Mgr. Ondřej Holas**

Školitel **Doc. RNDr. Veronika Opletalová Ph.D.**

Název disertační práce **Vztah mezi strukturou a účinností potenciálních modulátorů acetylcholinesterasy**

Tato disertační práce se zabývá hledáním vztahů mezi strukturou a účinností sloučenin schopných modulovat aktivitu acetylcholinesterasy. Pro hodnocení reaktiváční účinnosti byl použit standardní titrimetrický in vitro test využívající jako zdroj enzymu homogenát mozku laboratorního potkana. Později byl navržen test vycházející ze spektrofotometrie dle Ellmana. Pro hodnocení inhibiční účinnosti byl navržen in vitro test rovněž využívající princip spektrofotometrie dle Ellmana.

Aldoximové reaktivátory se používají jako kauzální antidota v případě otrav organofosforovými sloučeninami. Organofosforové sloučeniny jsou rozšířenou skupinou látek používaných v zemědělství jako pesticidy, v průmyslu jako inhibitory hoření a změkčovadla. V minulosti byly vyvinuty pro válečné účely jako nervově paralytické látky. Mechanismus toxicity těchto látek spočívá v inhibici acetylcholinesterasy cestou kovalentní vazby na hydroxyl Ser203 aktivního místa. Žádný z dnes dostupných reaktivátorů není schopen reaktivovat acetylcholinesterasu inhibovanou všemi typy organofosforovými sloučenin.

Byl proveden screening řady sérií biskvartérních reaktivátorů a výsledky byly srovnány se známými reaktivátory. Byly navrženy vztahy mezi strukturou a účinkem pro reaktivaci acetylcholinesterasy inhibované jednotlivými inhibitory.

Reverzibilní inhibitory AChE jsou dnes známými léčivy používanými pro terapii celé řady onemocnění jako MG a AD.

V rámci řešení této práce bylo testováno několik sérií biskvartérních inhibitorů a inhibitorů odvozených od struktury tetrahydroakridinu. Výsledky IC₅₀ proti lidské AChE a BuChE byly porovnány se známými léčivy a byly navrženy vztahy mezi strukturou a účinností.