

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Řešitel: Mgr. Markéta Komlóová

Školitel: prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Název disertační práce: Vztah mezi strukturou a biologickou aktivitou nových modulátorů acetylcholinesterasy

Práce se zabývá přípravou periferně působících inhibitorů acetylcholinesterasy jako potenciálních léčiv onemocnění myasthenia gravis. Tyto látky mohou být použity také jako profylaktika před otravou ireverzibilními inhibitory AChE. Dokáží obsadit aktivní místo enzymu a zabránit tak přístupu ireverzibilního inhibitoru. Požadavky na vlastnosti těchto látek byly dostatečná inhibiční účinnost (k porovnání byly vybrány standardy používané v současné době v terapii myasthenia gravis), dostatečně selektivní působení proti AChE a nesnadná propustnost hematoencefalickou bariérou pro snížení případných nežádoucích účinků.

Bylo připraveno celkem šest sérií biskvartérních sloučenin. *In vitro* byla stanovena jejich inhibiční účinnost proti lidské erytrocytální popř. rekombinantní AChE a lidské plazmatické BChE. V rámci každé série byla na základě získaných hodnot provedena studie vztahů mezi strukturou a účinkem. Podařilo se připravit několik sloučenin, které prokázaly nezanedbatelný inhibiční potenciál. Tyto nejúčinnější inhibitory byly dále podrobeny kinetickým testům a byl u nich potvrzen nekompetitivní typ inhibice. Při molekulově modelovacích studiích se podařilo objasnit množství interakcí sloučenin s aminokyselinovými residui v aktivní kavitě enzymu. Tři sloučeniny byly dále vybrány k *in vivo* stanovení akutní toxicity a byla u nich hodnocena schopnost působit jako profylaktika před otravou somanem. Ve srovnání s profylakticky podávaným pyridostigminem však tyto látky neprokázaly významnou schopnost ochránit AChE před účinky ireverzibilního inhibitoru, ani se nepodařil prokázat vliv na zvýšení účinnosti následně podané antidotní terapie.