

## Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy

Department of Medicinal Chemistry

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

assoc. prof. Dr. Janez Ilaš, Ph.D.

Student: Michaela Barančoková

Název diplomové práce: Charakterizace inhibitorů gyrázy s použitím ITC a enzymatického testování

Tato práce se zabývá *in vitro* hodnocením inhibitorů gyrasy a topoisomerasy IV – enzymů spadajících do rodiny topoisomeras typu II. Tyto enzymy jsou nezbytné pro správnou funkci bakteriální buňky a jejich inhibicí dochází k jejímu zániku. Experimentální část práce byla vypracována na Katedře Medicinální Chemie při Univerzitě v Lublani v rámci programu Erasmus+. Testované nové inhibitory na bázi substituovaného pyrrolamidu s GyrB (ParE) mechanismem účinku byly vyvinuty na tomto oddělení. Byly popsány základní parametry DNA topologie, typy a rozdělení topoisomeras, mechanismus účinku a struktura gyrasy a topoisomerasy IV a stručné shrnutí inhibitorů používaných v klinické praxi. V experimentální části byla pro hodnocení použita metoda enzymatického testování, pomocí níž byla vypočítána hodnota inhibiční koncentrace  $IC_{50}$ . Byla zjišťována aktivita proti *E. coli* gyrase, *E. coli* topoisomerase IV, *S. aureus* gyrase a *S. aureus* topoisomerase IV. Výsledné hodnoty jsou zpracovány a popsány jako vztah aktivity a účinku (SAR) daných sloučenin. Jako doplňková analýza bylo pro některé sloučeniny provedeno hodnocení pomocí ITC metody (isotermní titrační kalorimetrie), pomocí níž byl objasněn termodynamický charakter vazeb. Jako nejúčinnější byly zjištěny sloučeniny KMG-15, KMG-17 a NAS-37 s duální aktivitou proti všem testovaným typům enzymů. Sloučeniny TJL-19, TMK-16, KMG-9 a KMG-11 ukázaly vysokou účinnost proti *E. coli* gyrase, proti jiným enzymům nebyly testovány. Do budoucna je plánováno další testování.

**Klíčová slova:** Topoisomerasy, gyrasa, topoisomerasa IV, inhibitory, enzymatické testování, Isotermní titrační kalorimetrie