

Abstrakt

Název práce: *In silico* screening inhibitorů SIRT6

Autor: Tomáš Kučera

Katedra: Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Vedoucí diplomové práce: prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Školitel-specialista: Maija Lahtela-Kakkonen, Ph.D.

Abstrakt: SIRT6 je nazýván NAD-dependentní protein deacetylasa sirtuin-6 a je členem proteinové rodiny sirtuinů. Moduluje acetylaci histonu H3 (klinicky důležitých Lys9 a Lys56). SIRT6 je zajímavým cílem léčiv vzhledem k jeho roli při replikaci DNA, glykolýze a zánětu – proto je vývoj inhibitorů SIRT6 významný v souvislosti s diabetes mellitus, artritidou a rakovinou.

Cílem práce bylo najít nové molekuly inhibující deacetylační aktivitu SIRT6 za využití metod výpočetní chemie a molekulového modelování. Snažili jsme se najít zejména nové struktury, které by bylo možné optimalizovat v dalších fázích cesty za léčivem.

Jako vstupní data bylo použito 9 inhibitorů a krystalová struktura SIRT6 (PDB kód 3K35). Ze skupiny metod založených na ligandech byly vybrány farmakofor a chemická podobnost, z metod založených na struktuře to pak byl molekulový docking. Farmakofor byl definován po strukturálním srovnání čtyř známých ligandů a testován na souboru ligandů a neligandů. Jako vzor pro chemickou podobnost (BIT_MACCS fingerprint) byly použity známé ligandy a jejich fragmenty. Molekulový docking probíhal převážně v softwaru MOE.

Celkem bylo vybráno a pro *in vitro* testování doporučeno 44 molekul. Dosud jich bylo otestováno 11 a čtyři z nich vykazují signifikantní inhibiční aktivitu na SIRT6.

Klíčová slova: SIRT6, sirtuin, inhibitor, virtuální screening, histon