

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Kandidát: Mgr. Jiří Binder

Školitel: doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.

Název dizertační práce: *In silico* studium interakcí cholinesteras s jejich modulátory a návrh nových látek tohoto typu

Počítačové modelování je významným nástrojem současného vědeckého výzkumu. Umožňuje studovat strukturu, konformace, dynamiku a vzájemné ne vazebné interakce biologického systému. Hlavním cílem je nalezení energeticky nejvýhodnější konformace pomocí minimalizace energie systému. Z takto vypočtených hodnot můžeme předpovědět ztrátu aktivity pro určité analogické sloučeniny, což umožňuje snížit počet látek, které by bylo zapotřebí následně syntetizovat. Molekulové modelování se podílí na popisu interakcí ligandů s většími systémy a zlepšuje tak orientaci v milionech aktivních látek, které by mohly být využity jako potenciální léčivo. Stává se tak významnou součástí farmaceutického průmyslu.

Cílem této práce bylo ověřit vybranou metodiku počítačové predikce ligand-protein komplexů, pomocí molekulárního dockingu získat popis základních interakcí modulátorů cholinesteras s těmito enzymy a na základě těchto poznatků navrhnout strukturu nového účinného inhibitoru acetylcholinesterasy. Pro *in silico* testování byly použity modulátory syntetizované v rámci této práce, předcházející diplomové práce, sloučeniny připravené studenty ve spolupráci Katedry farmaceutické chemie a kontroly léčiv Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a Katedry toxikologie Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany a také široce používané modulátory acetylcholinesterasy.

Validace metody byla provedena na několika krystalových strukturách. Získané výsledky byly využity k popisu základních vztahů mezi strukturou, způsobem interakce a afinitou k enzymu. Podle výsledných parametrů bylo navrženo několik potenciálních inhibitorů acetylcholinesterasy. Byla popsána jejich interakce s enzymem a vypočteny jejich fyzikální charakteristiky. Tyto látky je možné využít v profylaxi otrav nervově paralytickými látkami nebo léčbě Alzheimerovy choroby či myasthenia gravis. Výsledky práce byly publikovány v odborných časopisech a prezentovány formou posterů na odborných konferencích v České Republice i v zahraničí.