

## Abstrakt

Podtypy muskarinových receptorů  $M_2$  a  $M_3$  se podílí na přenosu signálu při kontrakci hladkého svalstva v dýchacích cestách a plicích. Nadměrná aktivace muskarinových receptorů je spojována se závažnými onemocněními jako je astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc. Proto látky blokující muskarinové receptory již nacházejí využití v léčbě těchto onemocnění, především muskarinová antagonisté, které mají dlouhodobý účinek v kombinaci s kortikoidy tlumícími zánět a agonisty  $\beta_2$ -adrenergních receptorů, které vyvolávají relaxaci hladkého svalstva. Přírodní látky vasicin a vasicinon izolované z hluchavkovité rostliny *Adhatoda* léčivá (*Justicia adhatoda*), která je historicky používána pro léčbu plicních onemocnění, podporují relaxaci hladké svaloviny. Byla připravena série látek s modifikovaným chinazolinovým skeletem původní struktury vasicinonu, které vykazovaly bronchodilatační aktivitu na izolované průdušnici hlodavců.

Cílem této diplomové práce bylo potvrdit, že bronchodilatační účinek čtyř chinazolinových derivátů je zprostředkován blokací muskarinových receptorů, a blíže objasnit mechanismus účinku na muskarinové receptory, provedením vazebné a funkční farmakologické analýzy. Byla potvrzena vazba testovaných chinazolinových derivátů na všechny podtypy muskarinových receptorů  $M_1$  až  $M_5$ . Chinazolinové deriváty blokovaly odpověď vyvolanou agonistou karbacholem u všech podtypů muskarinových receptorů. Bronchodilatační účinek z předběžných experimentů *ex vivo* s chinazolinovými deriváty je tedy alespoň z části způsoben blokací muskarinových receptorů  $M_2$  a  $M_3$ . Vazebná a funkční analýza dále prokázala alosterický mód interakce chinazolinových derivátů s muskarinovými receptory. S ohledem na strukturní podobnosti s inhibitorem acetylcholinesterasy takrinem byl testován a potvrzen vliv derivátu VN45b na tento enzym. Bylo zjištěno, že při farmakologicky relevantních koncentracích (odpovídajících afinitě k muskarinovým receptorům  $M_2$  a  $M_3$ ) nedochází ke snížení aktivity acetylcholinesterasy.

Klíčová slova: muskarinový receptor, chinazolin, astma, ChOPN, bronchodilatace, alosterická interakce, acetylcholinesterasa