

Abstrakt

Acetylovaná adenosin difosforibosa (*OAADPR*) je produktem deacetylace proteinů katalyzovanou III. třídou histonových deacetyláz zvanou sirtuiny. Sirtuiny deacetylují histonové i nehistonové proteiny pomocí unikátního mechanismu během něhož se spotřebovává stechiometrické množství NAD^+ . Sirtuiny i *OAADPR*, mají vliv na transkripci genů, metabolické a signální pochody a prodloužení života organismů. Přestože funkce sirtuinů je relativně dobře prozkoumána, biologická funkce *OAADPR* zůstává stále převážně neodhalena, a to zejména z důvodu náchylnosti *OAADPR* vůči enzymatické hydrolýze. Pro studium biologické funkce *OAADPR* je proto nutné připravit její stabilní deriváty. Takové deriváty mohou zároveň sloužit jako kompetitivní inhibitory sirtuinů a mít tak terapeutický potenciál.

Připraveny byly deriváty *OAADPR*, u nichž byla acetylová skupina nahrazena alkylkarbonátovou skupinou. Stabilita těchto alkylkarbonátů ve srovnání s acetátem byla zkoumána v rámci studia jejich migrací na furanosidovém skeletu. Bylo zjištěno, že alkylkarbonáty jsou více stabilní než acetáty v kyselém a neutrálním prostředí, kdežto v bazickém prostředí se jevil stabilnější acetát. Alkylkarbonáty jsou navíc extrémně náchylné k tvorbě cyklických karbonátů za jakýchkoli podmínek. Připravené alkylkarbonátové furanosidy byly poté fosforylovány. Vyzkoušena byla řada fosforylačních metod, z nichž se ale jako jedinná použitelná ukázala být fosforamiditová metoda s využitím benzylových chránících skupin u fosfitového činidla. Posledním krokem v syntéze *OAADPR* derivátů bylo spojení odchráněných monofosfufuranosidů s AMP morfolidátem. Aplikací nedávno publikované metody využívající kulového mlýnku (ball mill) bylo nakonec dosaženo relativně vysokých výtěžků. Připravené *OAADPR* deriváty byly testovány na jejich schopnost inhibovat dva lidské homology sirtuinů, SIRT1 a SIRT3. Cytotoxicita těchto derivátů byla zkoumána na pěti různých liniích rakovinných buněk.

Inhibiční aktivita na kvasinkovém homologu sirtuinů, γHst2 , byla testována u připravených potenciálních inhibitorů sirtuinů, piperidinyltriazolidových nucleosidů, jež simulují prodloužení vazby mezi C-1' a dusíkem pyridinového kruhu k němuž dochází u NAD^+ v průběhu sirtuiny katalyzované enzymatické reakce. Tyto nucleosidy byly navrženy na základě molekulového modelování a připraveny Huisgenovou cykloadicí z odpovídajících 1-azido-ribosidů a alkyn-piperidinů. Hydrogenace pyridinového kruhu pak vedla ke vzniku piperidinyltriazolidových nucleosidů.