

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Kandidát: Bc. Lenka Pulkrábková

Školitel: PharmDr. Miroslav Kovařík, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Martina Hrabínová

Název diplomové práce: Porovnání schopnosti takrin-fenothiazinových derivátů inhibovat cholinesterasy

Alzheimerova choroba (AD) je progresivní fatální neurodegenerativní porucha a nejběžnější typ demence. Projevuje se řadou neuropsychiatrických příznaků, jako je ztráta paměti, sociální dovednosti atd. Etiologie a patogeneze onemocnění mají multifaktoriální charakter a nejsou dobře známy. Mezi hlavní patologické znaky patří: ztráta neuronů, zvláště ztráta cholinergních neuronů, extracelulární amyloidní plaky, intracelulární agregáty hyperfosforylovaného tau proteinu, oxidační stres apod. Jelikož AD je ovlivňována mnoha faktory, hlavní strategií léčby je intervence několika cílů v mozku. Takové léky jsou označovány jako multi-target-directed ligands (MTDLs) a ovlivňují různé molekulární abnormality AD.

Cílem této diplomové práce bylo porovnat schopnost takrin-fenothiazinových derivátů inhibovat cholinesterasy. Testování byly podrobeny deriváty, které obsahovaly různé substituenty a jejich spojovací řetězce byly dlouhé od dvou až do pěti uhlíků.

Pro studii bylo použito 36 strukturně odlišných derivátů inhibujících acetylcholinesterasu a butyrylcholinesterasu. Inhibiční aktivita sloučenin byla stanovena *in vitro* pomocí Ellmanovy metody. Inhibiční účinnost každého inhibitoru byla proměřena v každém bodě koncentrační řady od  $10^{-3}$  až po  $10^{-8,5}$  mol/l. Smísením všech potřebných složek reakce vzniklo žluté zbarvení

roztoku, jehož intenzita byla spektrofotometricky proměřena. Ze získaných hodnot byla vypočtena poloviční inhibiční koncentrace ( $IC_{50}$ ).

Porovnáním hodnot  $IC_{50}$  byly zjištěny strukturní závislosti, které mají vliv na účinnost inhibice. Jako nejlepší se ukázaly sloučeniny obsahující atom chloru v poloze 6. Vliv délky spojovacího řetězce byl nepatrný.

Klíčová slova: acetylcholinesterasa, butyrylcholinesterasa, Alzheimerova choroba, inhibitor, takrin, fenothiazin