

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

University of Vienna

Faculty of Life Sciences

Department of Pharmacognosy

Kandidát: Andrea Dymáková

Školitelé: Mag. Simone Latkolik, doc. Ing. Barbora Szotáková, Ph. D.

Název diplomové práce: Vliv syntetických derivátů magnololu na aktivitu nukleárních receptorů PPAR γ and RXR α

Mezi terapeutické cíle v léčbě civilizačních onemocnění, jako jsou například metabolický syndrom nebo *diabetes mellitus* typu II, patří nukleární receptory, receptor aktivovaný peroxisomovými proliferátory γ (PPAR γ) a jeho heterodimerizační partner retinoidní X receptor α (RXR α). V současnosti užívané léky však mají řadu nežádoucích účinků, proto se hledají noví PPAR γ agonisté, kteří by disponovali lepšími vlastnostmi než tyto stávající léky (Berger et al. 2002, Berger et al. 2005).

Právě magnolol byl již dříve popsán jako duální agonista PPAR γ a RXR α (Fakhrudin et al. 2010, Zhang et al. 2011). Na základě bi-arylové struktury jeho molekuly byly navrženy a syntetizovány tzv. spojené magnolol dimery.

Cílem této diplomové práce bylo studium agonistického potenciálu těchto derivátů na výše zmíněné nukleární receptory PPAR γ a RXR α , výsledky byly porovnávány s magnololem. Aktivita těchto sloučenin byla studována v trans-aktivačním modelu v neporušených HEK293 buňkách a také byla posuzována afinita k purifikované PPAR γ ligand-vázající doméně *in vitro*.

Zjistili jsme, že magnolol dimer ($K_i = 5,03$ nM) se váže s mnohem větší afinitou k purifikované PPAR γ ligand-vázající doméně než magnolol ($K_i = 64,42$ nM). Nicméně v neporušených buňkách nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl mezi jejich PPAR γ -závislou luciferázovou genovou expresí. To je pravděpodobně způsobeno tím, že magnolol dimer je schopný aktivovat specificky pouze PPAR γ avšak ne RXR α (jak bylo uvedeno výše, magnolol je duální agonista PPAR γ a RXR α). Jediným derivátem, který je schopen aktivovat oba receptory PPAR γ a RXR α v neporušených buňkách, je sesqui magnolol B, jehož afinita k PPAR γ je podobná magnololu, avšak RXR α ovlivňuje pouze slabě.