

# Anthelmintická aktivita nového nemadectinového kongeneru získaného ze *Streptomyces microflavus* neau 3 – syntéza MF a SF fragmentu

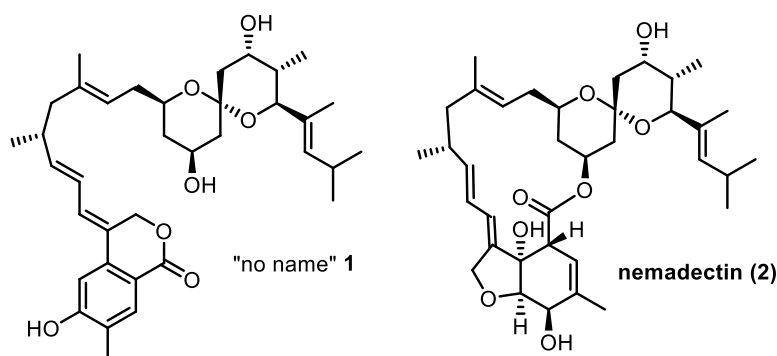
Školitel: doc. RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.

Helminți (Helminthes) jsou červi parazitující na člověku, zvířatech a rostlinách. Obecně helminți (lidově červi) patří do kmene ploštěnci (Platyhelminthes), hlístice (Nematoda Obrázek 1) nebo vrtejši (Acanthocephala). Z těchto tří kmenů nás v naší výzkumné skupině nejvíce zajímá kmen hlístic (Nematoda) respektive vývoj nových antinematod (látek s tzv anthelmintickou aktivitou vůči nematodům). Nematody jsou všudypřítomné mnohobuněčné organizmy jež každoročně způsobují obrovské ztráty v oblasti rostlinné a živočišné produkce (odhad 10-12% roční úrody) a jsou nebezpečné i člověku.<sup>[1]</sup> Existující anthelmintika (např. ivermectin) se bohužel ukazují jako naprosto nedostatečné, neboť se prudce zvyšuje rezistence nematodů vůči jejich aplikaci.<sup>[2]</sup> Hledání nových látek s anthelmintickou aktivitou je tedy otázkou prvotní důležitosti.



Obrázek 1. Ilustrační foto modelového organismu *Caenorhabditis elegans*

Náš projekt, který je veden v úzké spolupráci s Dr. Kadlecovou (Katedra Experimentální Biologie), je zaměřen na hledání nových látek s anthelmintickou aktivitou, jež by byly aktivní na rezistentních kmenech hlístic. Jinými slovy jejichž *mode of action* je jiný než ty doposud popsané. K tomu využíváme několik modelových organismů a to jak obecného typu (*Caenorhabditis elegans* včetně rezistentních linií) tak i vybraných rostlinných parazitů. Cílem této práce je prozkoumat vlastnosti nové látky **1**<sup>[3]</sup> odvozeného od přírodní látky nemadectinu (**2**) nedávno izolovaného ze *Streptomyces microflavus* neau3 (látka prozatím nepojmenována, Obrázek 2). Látka **1**, obdobně jako mnohé další mikrobiální metabolity, jsou v poslední době zkoumány jako nové potenciální pesticidy přírodního původu. Zejména látky z rodiny avermectinů a myslbemicinů se ukazují jako velice aktivní akaricidy a anthelmintika. Ne překvapivě tak látka **1** vykazovala anthelmintické vlastnosti.<sup>[3]</sup> Překvapivě však látka **1** byla aktivní i na ivermectin rezistentních kmenech *Caenorhabditis elegans*.



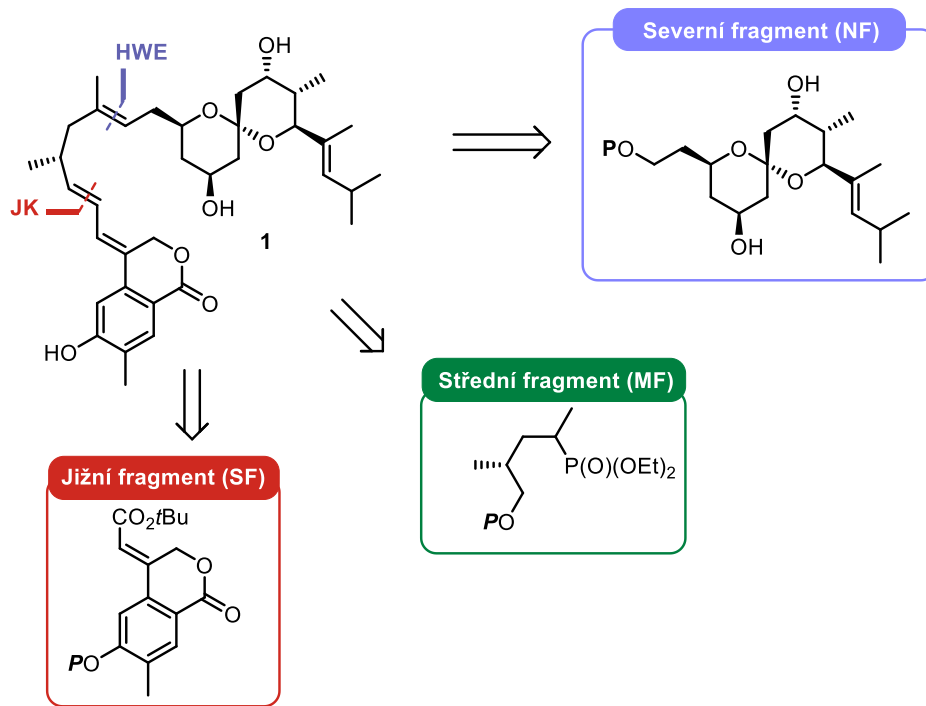
Obrázek 2. Nemadectin (**2**) a nově izolovaná, prozatím nepojmenovaná, látka **1**.

Očekáváme tedy že cílená syntéza látky **1** spojená s „promícháním“ jednotlivých fragmentů a ohodnocením SAR nás přivede k zjištění *modus operandi* této látky, ale navíc nás povede k identifikaci strukturálních motivů nezbytných pro pozorovanou biologickou aktivitu.

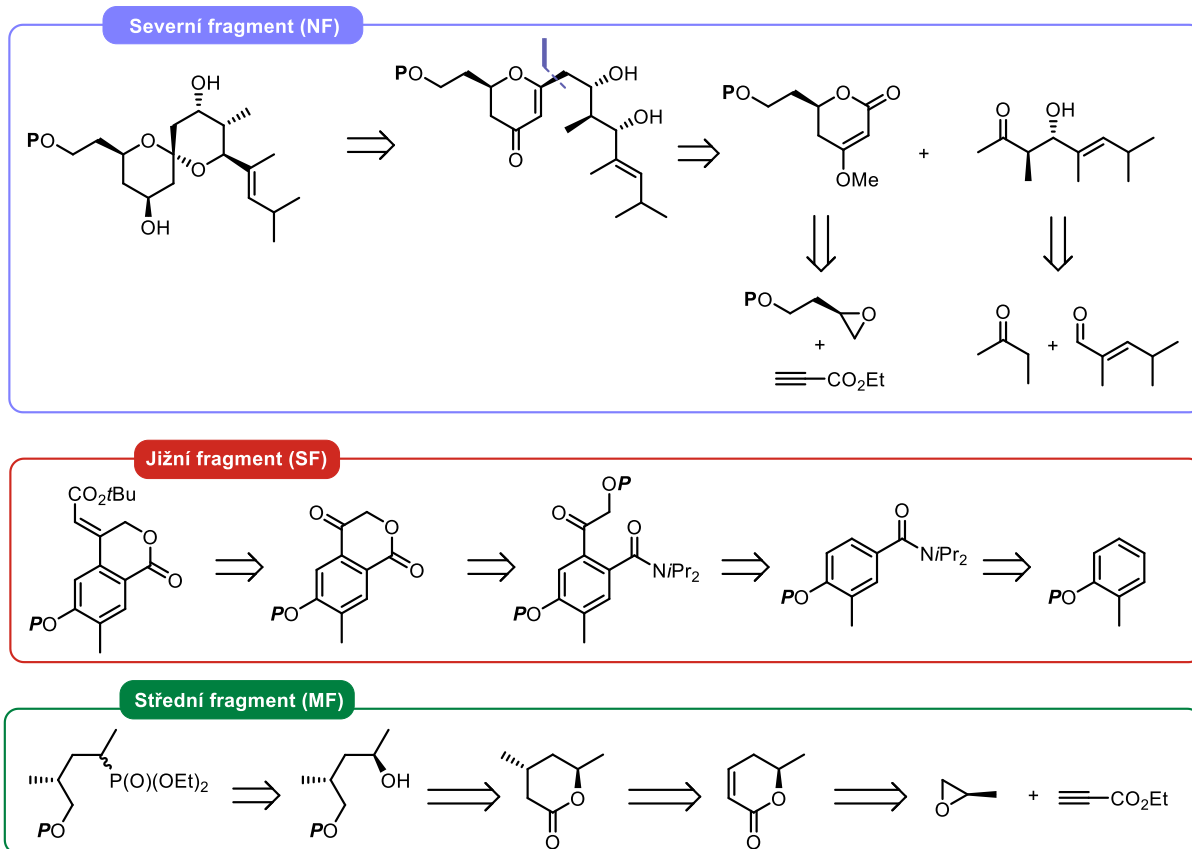
Cílem této závěrečné práce budou tedy syntetické studie (Obrázek 3) zaměřené na syntézu jednoho z cílových fragmentů (Obrázek 4).

## Cíle závěrečné práce

1. Literární rešerše na téma: polyketidy a jejich biologické aktivity
2. Syntéza a biologické ohodnocení (cytotoxicita a aktivita na nematodech) připravených látek.
3. Charakterizace připravených látek pomocí dostupných fyzikálně-chemických metod.



Obrázek 3. Retrosyntéza látky **1** – základní fragmenty.



Obrázek 4. Retrosyntetický přístup k jednotlivým fragmentům látky 1.

## Literatura

<https://www.apsnet.org/edcenter/disandpath/nematode/intro/Pages/IntroNematodes.aspx>

[Nematodes - the good, the bad and the ugly. \(apsnet.org\)](https://www.apsnet.org/edcenter/disandpath/nematode/intro/Pages/IntroNematodes.aspx)

- [1] S. Singh, B. Singh, A. P. Singh, *Procedia Environ. Sci.* **2015**, 29, 215–216.
- [2] R. M. Kaplan, *Vet. Res.* **2002**, 33, 491–507.
- [3] W.-S. Xiang, J.-D. Wang, M. Wang, X.-J. Wang, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2010**, 63, 171–175.