

Syntetické studie vedoucí k přípravě přírodních látek wortmannilaktonového a prugosenového typu – syntéza severního fragmentu wortmannilaktonu F

Školitel: doc. RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.

Helminti (Helminthes) jsou červi parazitující na člověku, zvířatech a rostlinách. Obecně helminti (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.^[1] Existující anthelmintika (např. ivermectin) se bohužel ukazují jako naprosto nedostatečné, neboť se prudce zvyšuje rezistence nematodů vůči jejich aplikaci.^[2] Hledání nových látek s anthelmintickou aktivitou je tedy otázkou prvotní důležitosti.



Obrázek 1. Ilustrační foto modelového organismu *Caenorhabditis elegans*

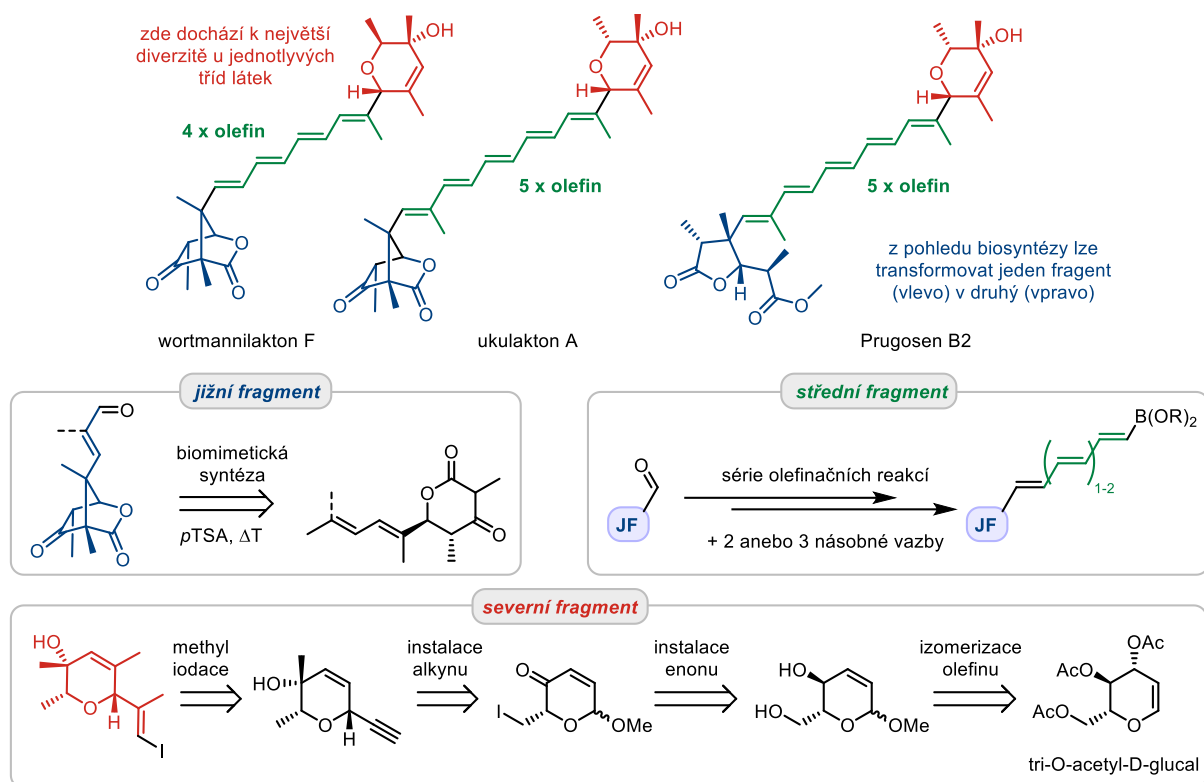
Náš projekt, který je veden v úzké spolupráci s Dr. Kadlecovou (Katedra Experimentální Biologie), je zaměřen na hledání nových látek s anthelmintickou aktivitou, jež by byly aktivní na rezistentních kmenech hlístic. Jinými slovy jejichž *mode of action* je jiný než ty doposud popsané. K tomu využíváme několik modelových organismů a to jak obecného typu (*Caenorhabditis elegans* včetně rezistentních linií) tak i vybraných rostlinných parazitů. Cílem této práce je prozkoumat možnosti nových látek odvozených od známých přírodních látek z rodiny polyketidů^[3] – wortmannilaktonů^[4-6] a prugosenů^[7] (Obrázek 2). Tento typ látek totiž vykazuje anthelmintickou aktivitu s možným *modus operandi* spojeným s inhibicí elektronového transportu (NADH-fumarát reduktázy a/nebo NADH-rhodoquinon reduktázy).

Očekáváme tedy že cílená syntéza jednotlivých wortmannilaktonů a prugosenů spojených s „promýcháním“ jednotlivých fragmentů a ohodnocením SAR nás přivede nejenom k potvrzení/vyvrácení *modus operandi* těchto látek, ale že povede k identifikaci strukturních motivů nezbytných pro pozorovanou biologickou aktivitu.

Cílem této závěrečné práce budou syntetické studie zaměřené na syntézu severního fragmentu těchto látek.

Cíle závěrečné práce

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



Obrázek 2. Struktury wortmannilaktonů a prugosenů.

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)

- [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] K. D. Lenz, K. E. Klosterman, H. Mukundan, J. Z. Kubicek-Sutherland, *Toxins (Basel)*. **2021**, *13*, 347.
- [4] W.-C. Liu, Y.-X. Ren, A.-Y. Hao, S. Yu, X. Shi, X.-Q. Zhang, Y. Xing, Z.-L. Xiu, Y. Cui, Y.-S. Dong, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2018**, *71*, 731–740.
- [5] W. C. Liu, Y. Y. Wang, J. H. Liu, A. B. Ke, Z. H. Zheng, X. H. Lu, Y. S. Luan, Z. L. Xiu, Y. S. Dong, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5328–5333.
- [6] W. C. Liu, F. Yang, R. Zhang, X. Shi, X. H. Lu, Y. S. Luan, Z. L. Xiu, Y. S. Dong, *Phytochem. Lett.* **2016**, *18*, 157–161.
- [7] G. Lang, J. Wiese, R. Schmaljohann, J. F. Imhoff, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11844–11849.