

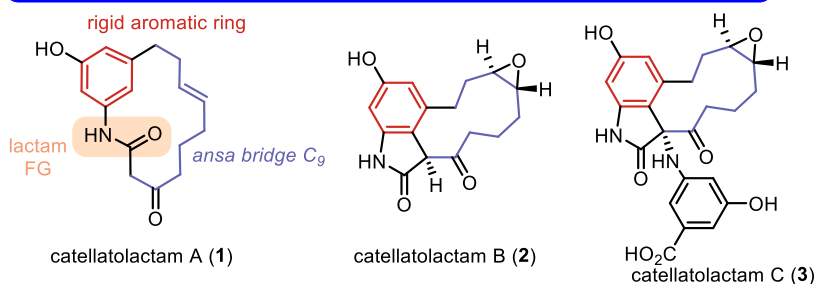
Experimentální studie vedoucí k catellatolaktamům, a k náhledu do jejich biosyntézy a biologické aktivity vůči nematodům

Školitel: doc. RNDr. Jiří Pospíšil, PhD.

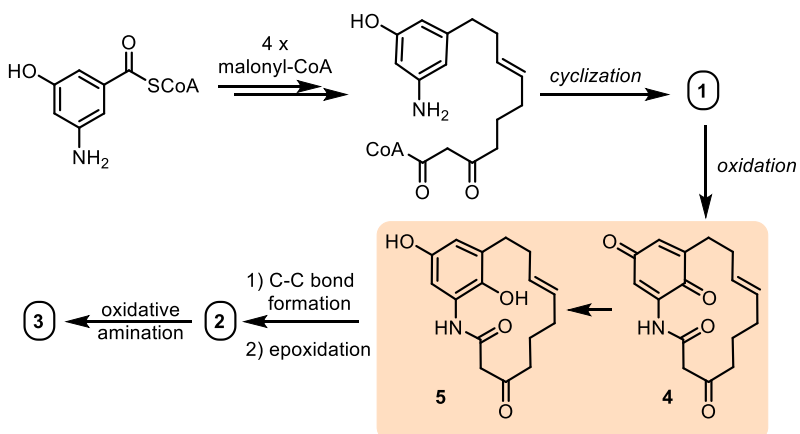
Tři nedávno izolované catellatolaktamy A-C^[1] () byly nedávno izolovány z gram-pozitivních bakterií rodu actinomycete, druhu *Catellospora sp.* RD067858. Tyto přírodní látky patří svou strukturou do skupiny ansamakrolaktonů^[2] – sekundárních metabolitů gram pozitivních bakterií patřících do skupiny ansamycinů. Tento typ látek se obecně skládá z rigidní (většinou aromatické) části, a tzv *ansa* kruhu jež obsahuje laktamovou funkční skupinu jež vychází a následně se také napojuje na „rigidní“ část. Tato „ansa“ část pak ve spojení s rigidní aromatickou částí tvoří tzv. „molekulární košík“ (*molecular basket*) jež je zodpovědný za konformační labilitu těchto látek. Konformační labilitu, jež je tak charakteristická pro tzv „chameleonské vlastnosti makrocyklů“ jež jim propůjčují speciální vlastnosti tolik využívané při vývoji nových typů protirakovinných a antimikrobiálních látek.^[3,4]

Proto bylo velmi překvapivé, že u nově izolovaných C₉-ansa ansamakrolaktonů **1-3** nebyla pozorována žádná antimikrobiální aktivita vůči testovaným bakteriím, kvasinkám a houbám, ani cytotoxická aktivita.^[1] Překvapivě však všechny tři látky vykazovali účinky podporující růst rostlin shodné se zeatinem. Na základě uveřejněných dat a na základě předpokládané biosyntetické dráhy jež by měla vést k látkám **1-3**, předpokládáme, že z biologického hlediska nejaktivnější a (doposud) neizolovaný biosyntetický intermediát s benzochinovým skeletem, látka **4**, respektive její redukováná forma **5**, jsou látky jež by měli zajišťovat nepozorovanou biologickou aktivitu.^[2]

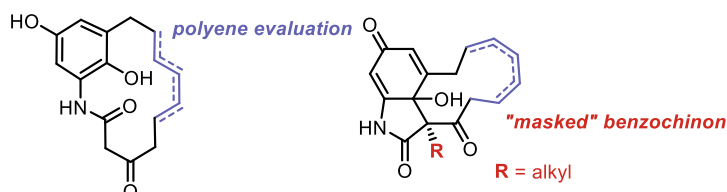
a) Novel ansamacrolactams from rare Actinomycete of the Genus *Catellospora*



b) Proposed biosynthesis including the putative intermediate 4 and its reduced form 5



c) Expected inhibitors of NADH-fumarate reductase - targeted key structural feature



Záměrem tohoto projektu je připravit jednotlivé již izolované látky **1-3** stejně tak jako dva navržené biosyntetický intermediát **4** respektive jeho redukovánou formu **5**. Zároveň bychom následně chtěli

věnovat více pozornosti můstkovému řetězci catellatolaktamů resp. jejich (poly)enové konfiguraci. Připravené látky budou testovány ve „standartní paletě“ biotestů jež ve spolupráci s ostatními výzkumnými skupinami (UPOL, UK, a MU) využíváme. Zejména nás pak zajímají biotesty, jež se zaměřují na nematocidní aktivitu látek (ve spolupráci s Dr. Kadlecovou, KEB, UPOL), protože naše předběžné (nepublikované) výsledky na látkách obsahujících benzochinonový skelet spolu s polyenovým můstkem se ukazují jako značně slibné (pracovní hypotéza – selektivní inhibice NADH-fumarát reduktázy).

Tyto stanovené záměry samozřejmě značně převyšují cíle bakalářské práce a proto v rámci nabízené bakalářské práce byli stanoveny následující cíle (viz níže).

Cíle závěrečné práce

- 1) Vypracovat literární rešerši na téma: „Ansamyciny a jejich kongenery“ s hlavním důrazem na ansamyciny C₉ s benzenovým anebo benzochinonovým skeletem
- 2) Provést syntetické studie vedoucí k přípravě catellatolaktonů zejména s ohledem na navrženou biosyntetickou dráhu
- 3) Otestovat připravené látky na jejich nematodální aktivitu v rámci modelového organismu *C. elegans*

Literatura

- [1] C. Liu, Z. Zhang, K. Fukaya, D. Urabe, E. Harunari, N. Oku, Y. Igarashi, *J Nat Prod* **2022**, *85*, 1993–1999.
- [2] N. Skrzypczak, P. Przybylski, *Nat Prod Rep* **2022**, *39*, 1678–1704.
- [3] V. Poongavanam, Y. Atilaw, S. Ye, L. H. E. Wieske, M. Erdelyi, G. Ermondi, G. Caron, J. Kihlberg, *J Pharm Sci* **2021**, *110*, 301–313.
- [4] A. Whitty, M. Zhong, L. Viarengo, D. Beglov, D. R. Hall, S. Vajda, *Drug Discov Today* **2016**, *21*, 712–717.