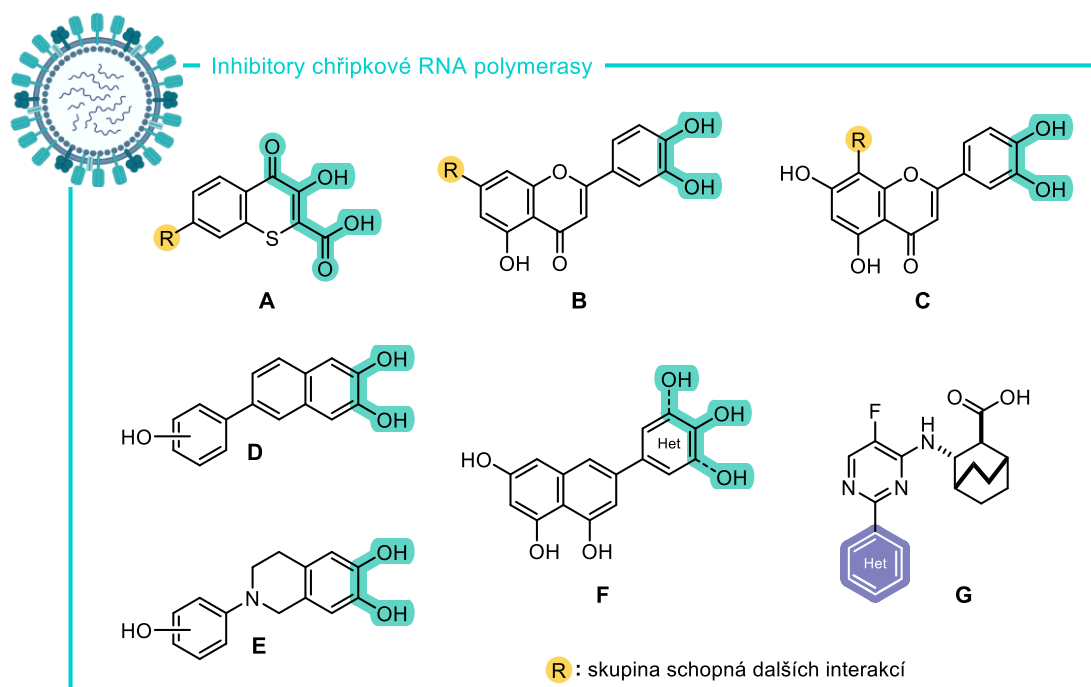


ABSTRAKT

Virus chřipky, z čeledi *Orthomyxoviridae*, se významně podílí na každoročních epidemiích respiračních onemocnění a sporadických pandemiích. Odhaduje se, že chřipka je každoročně příčinou 290 000 až 650 000 úmrtí po celém světě. Prasečí i ptačí hostitelé mohou sloužit jako rezervoáry viru chřipky A, přičemž mezidruhový přenos někdy vede ke globálním pandemiím, jakou byla například pandemie prasečí chřipky H1N1 v roce 2009.

Navzdory dostupnosti antivirotik, jako jsou Tamiflu®, Xofluza® a Relenza®, je však jejich účinnost stále více oslabována vznikem rezistentních kmenů vůči lékům. Tato antivirotika mají obecně pouze mírný vliv na zmírnění závažnosti příznaků. Přetrvávající problém rezistence vůči lékům zdůrazňuje zásadní potřebu výzkumu a vývoje účinnějších způsobů léčby chřipky.

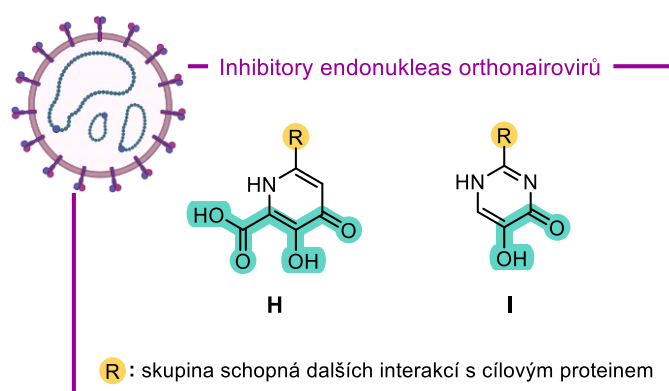
Hlavním cílem této disertační práce je návrh a syntéza nových inhibitorů RNA-dependentní RNA polymerasy (RdRp) chřipkového viru. Hlavní část je zaměřena především na inhibitory endonukleasy RdRp. Tento metaloenzym obsahuje aktivní místo, které váže Mg^{2+}/Mn^{2+} ionty, které jsou nezbytné pro jeho endonukleasovou aktivitu. Účinné inhibitory musí proto tyto ionty efektivně chelátovat. Nově navržené a připravené inhibitory popsané v této disertační práci proto zahrnují látky se strukturálním motivem thiochromenonů (**Obrázek 1A**), C-7 a C-8 substituovaných derivátů luteolinu (**Obrázek 1B, C**) a látek s polyfenolickou strukturou (**Obrázek 1D-F**).



Obrázek 1 – A–F) Struktury potenciálních inhibitorů endonukleasy RdRp viru chřipky. Azurově modrou jsou zvýrazněny kov-koordinující fragmenty. **G)** Struktura potenciálních inhibitorů PB2 podjednotky RdRp.

Dalším cílem této práce bylo také navrhnout a připravit inhibitory cílené na PB2 podjednotku RdRp viru chřipky s pyrimidinovým strukturním motivem (**Obrázek 1G**).

V neposlední řadě bylo cílem této práce připravit vůbec první inhibitory orthonairovirů z řádu *Bunyvirales*, konkrétně virů CCHFV a YEZV. V rámci strategie *hit-to-lead* bylo zkoumáno chemické okolí v poloze C-6 kyseliny dihydroxypikolinové (**Obrázek 2H**) a 5-hydroxy-4-pyrimidonu v poloze C-2 (**Obrázek 2I**). Náš přístup vedl k syntéze mimořádně slibných potenciálních inhibitorů endonukleas zmíněných orthonairovirů. Tyto sloučeniny mohou poskytnout základ pro budoucí terapii infekcí způsobených těmito smrtícími viry.



Obrázek 2 – H–I) Struktury potenciálních inhibitorů endonukleasy L-proteinu (RdRp) virů CCHFV a YEZV z řádu *Bunyvirales*. Azurově modrou jsou zvýrazněny kovový ion-koordinující fragmenty.

KLÍČOVÁ SLOVA

RNA polymerasa, virus chřipky, endonukleasa, inhibitor, thiochromenon, flavonoidy, PA podjednotka, PB2 podjednotka, CCHFV, YEZV, cross-coupling, C–H aktivace, proléčiva