

Abstrakt

Názov Diplomovej práce: *Syntéza a hodnotenie ľudských 6-hydroxyceramidov*

Kandidát: *Adam Majcher*

Školiteľ: *PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.*

Konzultant: *PharmDr. Andrej Kováčik, Ph.D.*

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Skin Barrier Research Group, Katedra organické a bioorganické chemie

Ceramidy (Cer) sú súčasťou veľkej rodiny sfingolipidov, ktoré sa nachádzajú vo všetkých ľudských bunkách a hrajú významnú rolu v bunkovej signalizácii. Vo vysokých koncentráciách môžeme Cer nájsť v najvrchnejšej vrstve epidermis, ktorá sa nazýva *stratum corneum*. Cer spolu s voľnými mastnými kyselinami a cholesterolom (v približne ekvimolárnom pomere), vytvárajú intercelulárnu lipidovú matrix. Hlavnou funkciou *stratum corneum* je bariérová ochrana organizmu, teda udržanie vodnej a elektrolytovej homeostázy a zábrana vstupu škodlivín do tela.

Cer sa skladajú zo sfingoídnej báze a acylovej časti odvodenej od vyššej mastnej kyseliny. Cer odvedené od 6-hydroxysfingozínu (**H**) patria medzi obzvlášť nezvyčajné sfingolipidy. V porovnaní s Cer odvedenými od sfingozínu, Cer odvedené od 6-hydroxysfingozínu (**H-Cer**) boli nájdené len v epidermis a taktiež nie sú typické pre všetky cicavce. Funkcia a biosyntéza týchto látok doteraz nie je úplne pochopená. Niekoľko dermatologických štúdií poukázalo na znížené koncentrácie H-Cer v koži pacientov s atopickou dermatitídou. Najväčším problémom pri štúdiu týchto látok je, že sú komerčne nedostupné a ich syntéza je zložitá. Cieľom tejto práce teda bolo popísať novú syntetickú cestu k H ako známemu prekursoru pre všetky podskupiny H-Cer.

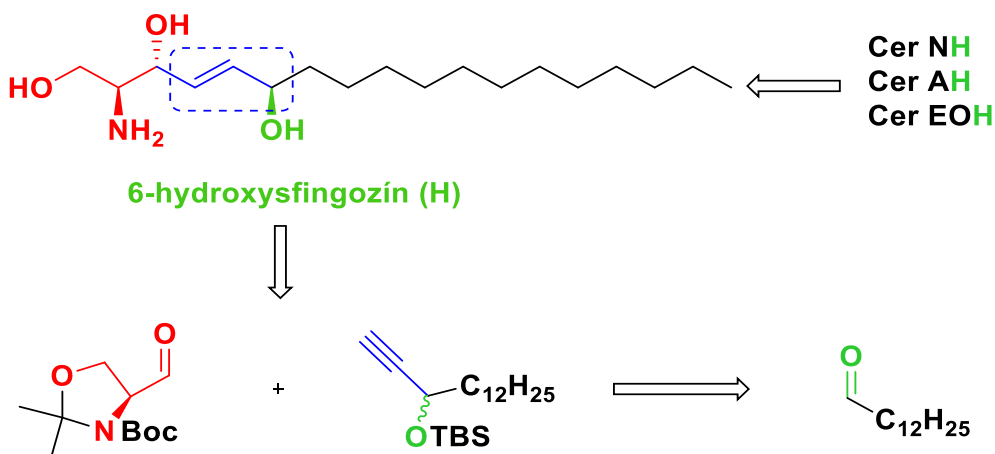


Schéma 1 Štruktúra a retrosyntéza fyziologického 6-hydroxysfingozínu, teda, (2*S*,3*R*,4*E*,6*R*)-2-aminooctadec-4-en-1,3,6-triolu a H-Cer

Totálna syntéza (**H**) bola postavená na reakcii komerčne dostupného tridekanálu s trimethylsilyl acetylénom nasledovaná alkynyláciou (*S*)-Garnerovho aldehydu (chránený *L*-serinal) s chránením (*R*)-pentadec-1-yn-3-olom. V ďalšom kroku bola použitá šetrná a selektívna Trostova hydrosilylácia katalyzovaná [Cp**Ru*(CH₃CN)₃]PF₆ s následnou protodesilyláciou.

Na záver, fyziologický H bol pripravený v siedmych reakčných krokoch s celkovým výťažkom 40 %. Táto báza bola ďalej využitá na prípravu CerNH, CerAH a Cer EOH. Okrem toho boli v tejto práci študované aj biofyzikálne vlastnosti CerNH za pomoci modelových lipidových membrán. V týchto experimentoch sme objavili špecifickú konformáciu lipidových reťazcov CerNH, rozdielne fázové prechody CH₂/CD₂ reťazcov, tesné orthorhombické laterálne zloženie a zníženú miesiteľnosť CerNH s ostatnými kožnými lipidmi.