

**Disertační práce: Studium funkčních a farmakologických vlastností NMDA receptorů****ABSTRAKT**

N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory patří mezi ionotropní glutamátové receptory, které jsou klíčové pro synaptický přenos a procesy učení a paměti. Po aktivaci a otevření iontového kanálu jsou propustné pro vápenaté ionty ( $\text{Ca}^{2+}$ ) zprostředkovávající další signalizaci. Nedostatečná nebo naopak nadměrná aktivita NMDA receptorů vede ke vzniku závažných neurologických a psychiatrických onemocnění. NMDA receptory jsou modulovány řadou endogenních a exogenních látek. Mezi tyto látky patří i neurosteroidy – steroidní látky syntetizované *de novo* v centrální nervové soustavě a jejich syntetické analogy, které v závislosti na své struktuře mohou mít potenciační či inhibiční účinek.

Za využití elektrofyziologických a molekulárně-biologických technik byl v této práci objasněn molekulární mechanismus zvýšené citlivosti NMDA receptorů k inhibičním neurosteroidům po přechodném zvýšení intracelulární koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$ . Nárůst inhibičního působení neurosteroidů na NMDA receptory souvisí s  $\text{Ca}^{2+}$ -indukovanou depalmitoylací tří cysteinů (C849, C854, C871) v intracelulární části GluN2B podjednotky, která současně vede ke změně kinetických parametrů receptoru ve prospěch zavřeného stavu. Práce dále přináší nové poznatky o vztahu mezi strukturou a účinkem neurosteroidů na NMDA receptory, což je důležité pro hledání nových potenciálních léčiv, ale i pro pochopení funkce těchto receptorů. Strukturální analogy bez steroidního D-kruhu odvozené od pregnanolon sulfátu (PAS) si zachovávají inhibiční působení, ale nedochází ke zlepšení účinku oproti PAS. Naopak C3-amidový substituent zvyšuje inhibiční účinek i biologickou dostupnost látek, čímž byly identifikovány vhodné výchozí struktury pro další studie s cílem nalézt potenciální léčiva pro nadměrnou aktivaci NMDA receptorů. V první systematické studii zabývající se vztahem mezi strukturou a účinkem potenciačních neurosteroidů na NMDA receptory byly charakterizovány strukturální analogy odvozené od endogenního neurosteroidu pregnenolon sulfátu s modifikacemi na C3 a C17 steroidního jádra. Potenciační účinek je závislý na délce C3-hemiesterového zbytku v kombinaci s typem substituentu na C17.

Disertační práce přináší důležité poznatky pro další studie vztahu mezi strukturou a účinkem neurosteroidů na NMDA receptory s cílem nalézt potenciální léčiva, a především objasňuje možný neuroprotektivní efekt zvýšeného inhibičního působení neurosteroidů za patologických podmínek souvisejících se zvýšenou intracelulární koncentrací  $\text{Ca}^{2+}$ .