

# Abstrakt

---

Název Diplomové práce: Vývoj spolehlivé metody glukosylace a laktosylace sfingolipidů

Kandidát: Adam Hošek

Školitel: PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.

Konzultant: Dr. Georgios Paraskevopoulos, Ph.D.

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Skin Barrier Research Group, Katedra organické a bioorganické chemie

Ceramidy jsou hydrofobní sfingolipidy skládající se ze sfingoidní báze a acylového řetězce. V lidském těle se vyskytují ve stratum corneum, nejsvrchnější vrstvě epidermis, kde jsou součástí kožní bariéry, můžeme je ale nalézt také v mozkové tkáni a uvnitř buněk.

Glukosylceramidy jsou nejjednodušší glykosfingolipidy a ve své struktuře obsahují jednu molekulu glukózy. Jsou obsaženy ve všech typech lidských buněk, kde slouží nejen jako prekurzory pro biosyntézu složitějších glykosfingolipidů, ale mají i vlastní fyziologické funkce. Nejvýznamnější je jejich vliv na růst a vývoj buněk, jejich diferenciaci a apoptózu. Poruchy v jejich syntéze nebo degradaci mají za následek vážné zdravotní problémy a zároveň jsou rizikovým faktorem pro budoucí vznik široké škály onemocnění. Jejich úplná absence v organismu je neslučitelná se životem. Podrobnější studium jejich role a mechanismu působení v lidském těle může v budoucnu pomoci lépe pochopit důležité otázky moderní medicíny, zejména v oblasti onkologických a neurodegenerativních onemocnění, a zároveň potenciálně poskytnout nové možnosti léčby.

Cílem této práce bylo porovnat aktuální metody syntézy glukosylceramidů v literatuře, zvolit ty nejvhodnější pro prostory naší laboratoře, postupy ověřit a optimalizovat. Hledali jsme syntézu v budoucnu aplikovatelnou na širokou škálu různých cukrů i ceramidů, která by umožnila spolehlivou přípravu glukosylceramidů pro jejich další studium.

V rámci této práce jsme vyzkoušeli dvě metody přípravy glukosylceramidů dříve popsané v literatuře a pokusili jsme se o jejich optimalizaci. Úspěšně jsme několikrát opakovali a optimalizovali čtyřkrokovou přípravu chráněného glukosylového donoru, a to ve vysokých výtěžcích přesahujících ty v literatuře. Tento postup bude do budoucna možné využít pro přípravu širší škálu glykosylových donorů. Chráněnou glukózu jsme pak využili k reakci s nechráněným ceramidem za vzniku beta-glukosylceramidu. Princip reakce spočívá ve vzniku elektrofilního glukosylmesylátu, který následně reaguje s ceramidem za přítomnosti anhydridu kyseliny difenylborité. Ten tvoří dočasný komplex s C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> OH skupinami ceramidu, zesiluje nukleofilitu volného el. páru kyslíku na C<sub>1</sub> sfingosinu a umožňuje stereoselektivní reakci. Celkový výtěžek této šestikrokové syntézy byl 7 %.

Druhý postup, který jsme v rámci práce vyzkoušeli, byla příprava glukosylceramidu využívající per-O-silylovaného glukosylového donoru a jeho následné převedení na glukosyljodid, který by měl v prostředí TBAI selektivně poskytovat alfa-glukosylceramidy. Tímto postupem se nám nepodařilo získat čistý produkt, avšak průběh reakce sledován na TLC a NMR analýza naznačují jeho vzniku.