

Abstrakt

Neurosteroidy jsou významnou skupinou látek ovlivňujících vzájemnou komunikaci nervových buněk. Podstatou jejich působení je rychlá alosterická modulace membránových receptorů pro přenašeče nervového signálu. Jedním z nejdůležitějších systémů ovlivňovaných neurosteroidy je NMDA receptor. Vazebné místo pro inhibiční steroidy na něm nebylo dosud nalezeno. Předkládaná práce je zaměřena na přípravu fluorescenčně značené fotoafinitní sondy, která může pomoci objasnit strukturu a umístění vazebného místa, a tím usnadnit nalezení účinných neuroprotektiv.

Byl připraven (20S)-20-Aido-5 β -pregnan-3 α -yl N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole-4-yl)-L-glutamyl 1-ester (**8**), jehož základní struktura napodobuje endogenní neurosteroid, dále obsahuje fotolabilní azidoskupinu a kovalentně vázanou fluorescenční NBD část. Kromě zmíněného pregnanového derivátu byla syntetizována i další fotoafinitní sonda s modifikovaným steroidním skeletem - pyridinium 17 α -azido-17 α -methyl-17 α -homo-5 β -androstan-3 α -yl 3-sulfát (**29**).

Na buňkách z linie HEK293 exprimující NMDA receptory o podjednotkovém složení NR1-1a/NR2B bylo metodou terčíkového zámku ověřeno, že oba připravené deriváty si zachovaly schopnost endogenního neurosteroidu inhibovat aktivovaný NMDA receptor. V experimentálním systému buněčné linie HEK293 byly stanoveny hodnoty IC₅₀ obou připravených látek **8** a **29**.

Klíčová slova: neuroaktivní steroid, NMDA receptor, fotoafinitní značení, metoda terčíkového zámku.