

ABSTRAKT

N-metyl-D-aspartátové (NMDA) receptory jsou v centrálním nervovém systému podtypem receptorů pro hlavní excitační neuropřenašeč glutamát. Jejich aktivita je regulována celou řadou allosterických modulátorů, mezi které patří i endogenní neurosteroidy a jejich syntetické analogy. Dysfunkce NMDA receptorů hraje významnou úlohu v mnoha neurodegenerativních onemocněních a inhibiční neurosteroidy mají jedinečný potenciál pro vývoj léčiv s neuroprotektivním účinkem. Cílem předkládané práce je popsat vztah mezi strukturou a funkcí neurosteroidních derivátů modifikovaných na D-kruhu využitím techniky terčíkového zámku na rekombinantních GluN1/GluN2B receptorech. V této práci jsme u 19 neurosteroidů s modifikací na D-kruhu charakterizovali jejich účinek na aktivitu NMDA receptorů a řadu z nich identifikovali jako účinné inhibitory NMDA receptorů. Na základě našich výsledků jsme odhalili lineární vztah mezi lipofilitou látky a jejím IC_{50} , což naznačuje zásadní vliv cytoplazmatické membrány pro účinek neurosteroidu. Tuto teorii jsme potvrdili kapacitním snímáním v kombinaci s využitím amfipatické molekuly gama-cykloextrinu, čímž jsme oddělili kinetiku vazby neurosteroidu do membrány od jeho vazby na receptor. Tyto experimenty dále ukázaly, že akumulace neurosteroidu v cytoplazmatické membráně hraje kritickou úlohu v inhibičním působení těchto látek. Naše výsledky jsou v souladu s již dříve navrženým modelem účinku inhibičních neurosteroidů na NMDA receptorech.