

ABSTRAKT

Jandovská, Kateřina: Příprava analogů ceramidů a hodnocení jejich vlivu na bariérovou funkci kůže.

Ceramidy patří mezi sfingolipidy, jejichž molekulu tvoří sfingoidní báze a dlouhá mastná kyselina. Jsou dosud známy nejenom jako důležití druzí poslové hrající významnou úlohu v buněčné diferenciaci, proliferaci a apoptóze, ale zároveň i jako podstatná složka funkční kožní bariéry. Ačkoli jsou tyto molekuly intenzivně studovány, přesný vliv jejich struktury na bariérovou funkci kůže není znám. Cílem mé práce bylo studovat vliv délky acylu a stereochemie na C3 u dihydroceramidů (tedy ceramidů bez dvojné vazby v poloze 4) na prostupnost modelových membrán simulujících kožní bariéru. Mým úkolem byla syntéza tří ceramidů s krátkým acylovým řetězcem o čtyřech uhlících (odvozených od dihydrosfingosinu (dS), *L-threo*-dihydrosfingosinu (L-dS), a *L-threo*-sfingosinu (L-S)), příprava modelových membrán stratum corneum (SC) obsahujících dihydroceramidy s délkami acylu C2, C4, C6, C8 a C24 a připravené stereoizomery C4-ceramidů a C4-dihydroceramidů a následné hodnocení jejich elektrické impedance a permeability pro dvě modelová léčiva. Vliv připravených produktů nanesených na modelové membrány na permeabilitu těchto membrán byl hodnocen ve Franzových difuzních celách pomocí měření elektrické impedance a dvou modelových léčiv – theofylinu (TH) a indometacinu (IND). Donorové vzorky představovaly suspenze TH (5%) či IND (2%) v 60% propylenglykolu. Analýza odebraných vzorků byla provedena metodou HPLC. Hodnocení vlivu zkoumaných analogů ceramidů na permeabilitu modelových membrán simulujících kůži ukázalo, že ceramidy a dihydroceramidy se chovají sice podobně, nicméně závislost délky acylu na permeabilitě membrán měla jiný charakter než u ceramidů. Nejmenší hodnoty impedance byly naměřeny pro dihydroceramidy s dvojuhlíkatým řetězcem. Maximálního zvýšení permeability bylo dosaženo aplikací analogu s dvojuhlíkatým acylem pro TH a se čtyřuhlíkatým acylem pro IND. Překvapivé bylo chování *L*-izomerů. Zatímco *L*-izomer ceramidu vykazoval nejvyšší impedanci, *L*-izomer dihydroceramidu nejnižší. Výsledky práce ukázaly některé společné a rozdílné vlastnosti ceramidů a dihydroceramidů a také upozornily na význam konfigurace na C3. Další vztahy mezi strukturou a účinkem ceramidů ovšem zůstávají předmětem zkoumání.