

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Autor: **Martin Juhaščík**

Školiteľ: **PharmDr. Andrej Kováčik, Ph.D.**

Názov diplomovej práce: **Štúdium mikroštruktúry modelu kožnej bariéry pomocou deuterovaných ceramidov**

Ceramidy (Cer) sú sfingolipidy, ktoré sa v eukaryotických bunkách cicavcov podieľajú na rôznych biologických funkciách (bunková signalizácia, proliferácia, diferenciácia a apoptóza buniek). V koži cicavcov sa Cer nachádzajú v najvrchnejšej vrstve epidermis nazývanej tiež ako *stratum corneum* (SC). V tejto vrstve Cer spoločne s cholesterolom (Chol) a vyššími mastnými kyselinami (VMK) tvoria mnohvrstvové lamely intercelulárnej lipidovej matrix, ktorá sa považuje za vlastnú kožnú bariéru.

Dodnes nebolo úplne objasnené, ako sú lipidy v intercelulárnej kožnej matrix usporiadané. Na hodnotenie usporiadania kožných lipidov sa preto často používajú modely kožnej bariéry so značenými (deuterovanými) lipidmi. Cieľom tejto práce bolo pripraviť sfingozín s deuterovaným reťazcom a následne od neho odvodené deuterované Cer, tj. *N*-lignoceroyl sfingozín-*d*₂₈ (s acylom kyseliny lignocerovej (C₂₄); *d*-CerNS) a *N*-lignoceroyl-*d*₄₇ sfingozín-*d*₂₈ (*dd*-CerNS) a hodnotiť tak ich fázové chovanie a usporiadanie s ďalšími kožnými lipidmi pomocou štúdia modelových membrán.

Syntéza deuterovaných Cer vychádzala z eliminácie pentadekan-1-olu-*d*₃₁ na terminálny deuterovaný alkén. Ďalším krokom bola Grubbsova metatéza terminálneho alkénu a intermediátu, ktorý bol výsledkom vinylácie (*S*)-Garnerovho aldehydu. Produkt Grubbsovej metatézy (chránený deuterovaný sfingozín) bol následovne odchránený v kyslom prostredí a voľná sfingoidná báza bola acylovaná protonovanou (deuterovanou) kyselinou lignocerovou pomocou vo vode rozpustného karbodiimidu. Pripravené *d*-CerNS a *dd*-CerNS boli potom prenesené do modelových membrán SC. Modelové zmesi obsahovali *d*-CerNS alebo *dd*-CerNS, (deuterovanú) kyselinu lignocerovú a Chol v ekvimolárnom pomere s prídavkom cholesterol-sulfátu (5% m/m). Celkom štyri typy modelových membrán, s rôznym zastúpením

deuterovanej zložky boli hodnotené pomocou teplotne závislej infračervenej spektroskopie. Touto biofyzikálnou metódou bolo hodnotené fázové chovanie (konformácia, laterálne usporiadanie, miešateľnosť) reťazcov lipidov modelových membrán. Výsledky tejto práce by mohli byť nápomocné vo vysvetlení (pato)fyziológie usporiadania lipidov v SC.