

Většina excitačního synaptického přenosu v savčí centrální soustavě je zprostředkována ionotropními glutamátovými receptory. NMDA receptory, tvořící jednu ze tří tříd této skupiny chemicky aktivovaných iontových kanálů, se mimo to podílejí též na tvorbě paměti a procesu učení a hrají roli i v etiologii nejrůznějších neurodegenerativních onemocnění. Dosavadní znalosti o mechanismu funkce NMDA receptorů jsou vesměs založené na výsledcích in vitro experimentů prováděných při pokojové teplotě, tedy daleko od fyziologického stavu. Cílem této disertační práce bylo charakterizovat teplotní závislost NMDA receptorů. Stanovili jsme rychlostní konstanty popisující jednotlivé kroky v mechanismu aktivace rekombinantních NR1/NR2B receptorů v teplotním rozmezí 25-45°C. Nejvíce teplotně citlivými se ukázaly být procesy desenzitizace, resenzitizace a odvazování glutamátu. Dále jsme popsali teplotní závislost deaktivace v různých experimentálních modelech NMDA receptorů (rekombinantních i nativních).

Druhá část disertační práce se zaměřila na modulaci funkce NMDA receptorů steroidními látkami odvozenými od endogenního neurosteroidu pregnanolonsulfátu. Otestovali jsme celkem 21 steroidů vyznačujících se různou mírou inhibice (a v jednom případě potenciace) proudových odpovědí NMDA receptorů.