N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory patří mezi ionotropní glutamátové receptory, které zprostředkovávají rychlý synaptický přenos v centrální nervové soustavě savců a hrají klíčovou roli v synaptické plasticitě. Jejich nadměrná aktivace vede k buněčné smrti, která je příčinou vzniku řady závažných neurologických a psychiatrických onemocnění. Cílem našeho výzkumu bylo nalézt nové látky, které by zabránily dlouhodobé a nadměrné aktivaci NMDA receptorů.

Testováním nově syntetizovaných steroidních látek na rekombinantních receptorech jsme ukázali vztah mezi strukturou derivátů přirozeně se vyskytujícího neurosteroidu pregnanolon sulfátu a jejich schopností modulovat NMDA receptory. Výsledky našich pokusů ukazují, že sulfátová a acetylová skupina na molekule pregnanolon sulfátu hrají významnou roli v jeho inhibičním působní. Analýzou proudových odpovědí jsme ukázali, že náhradou substituentů na C3 a C17 uhlíkatého skeletu steroidního jádra lze výrazně zvýšit účinnost steroidních látek a příznivě ovlivnit poměr mezi inhibicí receptorů, které jsou ve stacionárním a nestacionárním stavu aktivace. Tyto dva stavy odrážejí situaci, kdy jsou receptory aktivovány dlouhodobě (tonicky) a synapticky (fazicky).

Pomocí elektrofyziologických a optických metod v kombinaci s metodami matematického modelování jsme ukázali, že cytoplazmatická membrána buněk hraje důležitou roli pro působení neurosteroidů na NMDA receptorech. Navrhli jsme model, který ukazuje, že na povrchu plazmatické membrány dochází k lokálnímu zvýšení koncentrace volného steroidu nad kritickou micelární koncentraci. Dále se nám podařilo identifikovat vazebné místo přirozeně se vyskytujícího inhibičního neurosteroidu pregnanolon sulfátu na NMDA receptoru. Toto místo se nachází ve vnějším ústí póru ve vysoce konzervované části tzv. SYTANLAAF motivu. Pomocí analýzy proudově-napěťových závislostí mutovaných NMDA receptorů v přítomnosti neurosteroidů a molekulárního modelování jsme navrhli model otevřeného stavu NMDA receptoru.

Neurosteroidy a jejich deriváty jsou vzhledem k svému mechanizmu působení na NMDA receptorech nadějnou skupinou antagonistů. Práce odhaluje strukturní determinanty přirozeně se vyskytujícího neurosteroidu a jeho syntetických analogů, které jsou důležité pro jejich inhibiční účinek a dále objasňuje molekulární mechanizmus jakým steroidy modulují aktivitu NMDA receptorů. Jsme přesvědčeni, že tyto poznatky mohou v budoucnu přispět k nalezení nových účinných látek využitelných v klinické praxi pro léčbu chorob spojených s poruchami funkce NMDA receptorů.