

Abstrakt

Název diplomové práce: Optimalizace reakcí vedoucích k syntéze značených sfingoidních bází

Autor: Veronika Sovová

Školitel: PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Tomáš Havrišák

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Skin Barrier Research Group, Katedra organické chemie a bioorganické chemie

Stratum corneum (SC) představuje klíčovou část kožní bariéry, nacházející se na úplném povrchu epidermis, která podléhá neustálému procesu obnovy. SC je tvořeno zrohovatělými buňkami (korneocyty), lipidy a desmozomy, přičemž lipidová matrix je klíčová pro udržení bariérové funkce. Hlavními složkami těchto lipidů jsou ceramidy, cholesterol a volné mastné kyseliny. Ceramidy hrají zásadní roli v ochraně kůže a jejich základní složkou jsou sfingoidní báze, alifatické aminoalkoholy s dlouhým řetězcem, které tvoří spolu s mastnou kyselinou základní stavební bloky sfingolipidů. V kožní bariéře se nacházejí čtyři základní sfingoidní báze: sfingosin, dihydrosfingosin, fytosfingosin a 6-hydroxysfingosin. Tyto sloučeniny se liší přítomností dvojných vazeb a hydroxylových skupin, přičemž každá z nich přispívá k funkci a struktuře ceramidů v kůži.

Pro kvantifikaci lipidů z lidského SC se velmi často využívá hmotnostní spektrometrie. Aby však bylo možné látky pomocí této metody spolehlivě a přesně kvantifikovat, je potřeba využít vhodné vnitřní standardy, velmi často v podobě izotopově značených fyziologických molekul.

Cílem tohoto projektu bylo optimalizovat jednotlivé kroky syntézy sfingosinu, který v budoucnu bude obsahovat část řetězce s izotopovým značením. Prvním dílčím cílem bylo prověřit, zda naplánované reakce skutečně fungují a druhým dílčím cílem bylo dosáhnout co nejvyšších výtěžků jednotlivých reakcí. Projekt se zaměřil na syntézu fyziologického sfingosinu, do kterého by bylo možné vložit šesti uhlíkatý řetězec s vhodným značením. Fyziologický sfingosin byl připraven v deseti krocích s využitím hexanalu jako výchozí látky s celkovým výtěžkem přibližně 2 %. Vzniklý produkt s izotopovým značením bude sloužit k podrobnému studiu chování sfingolipidů ve SC

pomocí hmotnostní spektrometrie. Tento optimalizovaný syntetický postup byl vyvinut, aby poskytl cenný nástroj pro další výzkum v oblasti kožní bariéry a lipidového metabolismu.