

## Nabídka témat pro doktorské studijní programy na 3.LF UK

Název tématu:	<b>Analýza modulačních účinků neurosteroidních látek na NMDA receptory</b>
Školitel:	Prof. MUDr. Ladislav Vyklický, PhD, DrSc.
Ústav/klinika:	Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i. Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4
Kontaktní informace: (email, telefon)	ladislav.vyklicky@biomed.cas.cz <a href="http://www.biomed.cas.cz/odd031/">www.biomed.cas.cz/odd031/</a>
Anotace: (max. 500 znaků včetně mezer)	<p>N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory patří mezi ionotropní glutamátové receptory, které zprostředkovávají rychlý synaptický přenos v centrální nervové soustavě savců a jsou klíčové pro učení a paměť. Na druhé straně jejich nadměrná aktivace vede k buněčné smrti, která je příčinou vzniku řady závažných neurologických a psychiatrických onemocnění. Nadměrná aktivace NMDA receptorů je příčinou vzniku neurodegenerace např. u Alzheimerovy choroby nebo u traumatického poškození mozku. Cílem výzkumu NMDA receptorů je mimo jiné nalézt látky, které by zabránily dlouhodobé a nadměrné aktivaci NMDA receptorů při zachování jejich normální funkce (a tím se zamezilo nežádoucím vedlejším účinkům dnes známých NMDA antagonistů, jakými jsou např. halucinace).</p> <p>Ukázali jsme, že deriváty přirozeně se vyskytujícího neurosteroidu pregnanolon sulfátu jsou vzhledem ke svému mechanismu působení na NMDA receptorech nadějnou skupinou NMDA antagonistů.</p> <p>Cílem magisterské/dizertační práce je přispět k pochopení molekulárních a buněčných mechanismů jakými steroidní látky ovlivňují procesy v centrální nervové soustavě za normálních okolností a za experimentálních podmínek biologických modelů vybraných neurologických a psychiatrických onemocnění (např. neurodegenerace a schizofrenie).</p> <p>Projekt bude řešen především pomocí technik: elektrofyziologických (terčíkového zámku „patch-clamp technique“, s rychlou aplikací látek a farmakologické analýzy), molekulárně-biologických (příprava mutovaných NMDA receptorů pomocí transfekce). Ke studování vlivu neurosteroidů na synaptický přenos budou použity metody optogenetické (snímání komunikace mezi neurony) a mikroskopické (epifluorescenční a konfokální mikroskopie). Významný podíl mají predikční metody kinetického modelování proteinových struktur a molekulární dynamiky v závislosti na okolních podmínkách a přítomnosti ligandů, včetně identifikace vazebných míst.</p>
Požadavek na studenta: (specifikujte své požadavky, např. vzdělání, či doba od získání titulu)	

**Offer of topics for Ph.D. study projects in Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague**

Project:	<b>Analysis of the neurosteroid effects at the NMDA receptor</b>
Mentor (Advisor):	Prof. MUDr. Ladislav Vyklický, PhD, DrSc.
Department:	Institute of Physiology CAS, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4
Contact information:	ladislav.vyklicky@biomed.cas.cz <a href="http://www.biomed.cas.cz/odd031/">www.biomed.cas.cz/odd031/</a>
Project Narrative: <i>(max. 500 characters including spaces):</i>	<p>N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors are a subtype of ionotropic glutamate receptors that mediate fast synaptic transmission in central nervous system and play a key role in learning and memory. On the other hand their over activation leads to cell death, that cause serious neurological and psychiatric diseases. The aim of the NMDA receptor research is among others to find chemical compounds that would protect the cells against prolonged over activation of NMDA receptors together with preservation of receptor normal function. We have shown that derivatives of naturally occurring neurosteroid pregnanolone sulfate are promising group of NMDA antagonist due to their favorable mechanism of action.</p> <p>The project will be solved mainly using: patch-clamp, fast perfusion system, pharmacological analysis, optical methods (optogenetics – stimulation and recording electric activity among neurons). Considerable role in the project will have prediction methods based on the kinetic modeling of protein structure and molecular dynamics depending on the specific conditions and presence of ligands.</p> <p>The aim of the master/doctoral thesis is to contribute to the detailed understanding of molecular mechanisms that neurosteroids affects the processes in the central nervous system during normal and experimental conditions of biological models of selected neurological and psychiatric diseases (e.g. neurodegeneration and schizophrenia).</p>
Requirements for student applicants: <i>(specify your requirements such as degrees or period after degree was granted)</i>	