

Povzetek

Delež prebivalstva z nevrodegenerativnimi boleznimi strmo narašča. Raziskave kažejo da nevrodegeneracijo spremlja odlaganje izven celičnih in znotrajceličnih proteinskih ostankov amiloida beta in hiperforforiliranega tau-proteina, pri čemer naj bi količina proteinskih odlag slednjega bolje sovpadala z napredovanjem bolezni. Z razvojem in optimizacijo postopkov *in vivo* zaznave proteinskih agregatov, kot je slikanje s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), je mogoča zgodnja detekcija nevrodegenerativnih bolezni, ki je ključna za uspešnejši razvoj zdravljenja. Vrsta molekularnih sond za zaznavo proteinskih agregatov *in vivo* je že bila objavljena, vendar do sedaj še nismo zasledili molekularne sonde, ki bi bila specifična in dovolj občutljiva pri vezavi na proteinske agregate tau-proteina. Pri našem delu smo si za spojino vodnico izbrali molekularno sondo 2-(1-{6-[(2-[¹⁸F]fluoroetil)(metil)amino]-2-naptil}etiliden)malononitril ([¹⁸F]FDDNP).

S formalnim vstavljanjem molekularnih vmesnikov med elektronsko bogato (ED) in elektronsko revno (EA) skupino v FDDNP, smo želeli pripraviti nove skupine molekularnih sond, ki bi bile bolj občutljive pri vezavi na proteinske agregate proteina tau, imele ugodne optične lastnosti za *in vitro* zaznavo s fluorescenčnim in konfokalnim mikroskopom in bi dovoljevale možnost uvajanja radioaktivno označenega izotopa fluora 18 (¹⁸F), ter bile tako primerne za uporabo v avtoradiografiji, testu kompetitivne vezave in bi imele možnost uporabe pri slikanju s PET.

Izbrana sintezna pot je vključevala tako moderne reakcije pripajanja po Sonogashiri, Suzukiju in Hecku, kot tudi klasične metode, kot so Bucherer-jeva reakcija, Knoevenagel-ova kondenzacija in radiosinteza. Tako smo pripravili nove bifenične, difenilacetilenske, stilbenske in naftalenske analoge s podobnimi ED in EA skupinami, jih okarakterizirali in določili njihove vezavne lastnosti *in vitro*. Opravili smo tudi sidranje molekularnih sond v VQIVYK računalniški model proteina tau, ter tako preverili možnost vezave v kanal v proteinskem agregatu. Najbolj obetavne analoge smo označili z radioizotopom ¹⁸F ter jih uporabili v avtoradiografiji in testu kompetitivne vezave.

Na koncu smo pridobili molekularno sondo, ki ima izboljšane vezavne lastnosti v primerjavi z FDDNP in je primerna za označevanje proteinskih agregatov *in vivo*.

Ključne besede: Nevrodegeneracija, Alzheimerjeva bolezen, reakcije pripajanja, radiosinteza, optične lastnosti, sidranje molekularnih sond, fluorescenčna mikroskopija, avtoradiografija, test kompetitivne vezave.