

4. Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické botaniky

Kandidát: **Mgr. Daniela Hulcová**

Školitel: **Doc. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.**

Název disertační práce: **Biologická aktivita alkaloidů *Narcissus pseudonarcissus* L. cv. Dutch Master (Amaryllidaceae)**

Klíčková slova: *Narcissus pseudonarcissus* L. cv. Dutch Master, Amaryllidaceae, alkaloidy, AChE, BuChE, POP, GSK-3 β , biologická aktivita.

Cibule z *Narcissus pseudonarcissus* L. cv. Dutch Master z čeledi Amaryllidaceae byly spolu s dalšími druhy rodu *Narcissus* podrobeny bio-guided studii. Tato studie hodnotila sumární alkaloidní extrakty z pohledu jejich cholinesterasové inhibiční aktivity. Navíc byly provedeny podrobné GC-MS analýzy za účelem identifikace jednotlivých složek. Na základě získaných výsledků byl vybrán *Narcissus pseudonarcissus* L. cv. Dutch Master jako vhodný zdroj širokého spektra amaryllkovitých alkaloidů. Čerstvé cibule tohoto narcisu byly extrahovány ethanolem a sumární extrakt byl separován na jednotlivé frakce pomocí sloupcové chromatografie za využití oxidu hlinitého a silikagelu jako stacionární fáze. Následně byla provedena stupňovitá eluce, kde mobilní fází byla směs různých poměrů benzín - chloroform a chloroform - ethanol. Některé frakce bylo nutno opakovaně rozdělit pomocí sloupcové chromatografie. Následovala preparativní TLC a krystalizace, pomocí nichž byly izolovány čisté látky. Chemická struktura získaných látek byla určena pomocí spektrometrických technik (MS, 1D- a 2D-NMR analýzy, optická otáčivost) a porovnáním získaných dat s literaturou. Z čerstvých cibulí bylo izolováno 21 již známých látek a jeden nový alkaloid (narcimatulin). Alkaloidy izolované v dostatečném množství byly podrobeny testování na různé biologické aktivity spojené s možnou terapií Alzheimerovy choroby a nádorových onemocnění (inhibice vůči AChE, BuChE, POP, GSK-3 β , AKR3C1, cytotoxicita).

Cholinesterasová inhibiční aktivita byla stanovena *in vitro* spektrofotometrickou modifikovanou Ellmanovou metodou. Inhibice POP byla stanovena za využití Z-Gly-Pro-*p*-nitroanilidu jako substrátu. Pro stanovení inhibiční aktivity vůči GSK-3 β byla použita *in vitro* luminiscenční metoda podle Baki et al. (2007).

Některé z izolovaných látek vykazaly zajímavou biologickou aktivitu. Za zmínku z hlediska inhibice lidských cholinesteras stojí mimo galanthaminu, u kterého je tato vlastnost známá, i homolykorin s následujícími hodnotami inhibice AChE $IC_{50} = 64 \pm 4 \mu M$, BuChE $IC_{50} = 151 \pm 20 \mu M$. Velmi slibné výsledky prokázala i nově izolovaná látka narcimatulin, která má silný inhibiční potenciál

vůči BuChE $IC_{50} = 5.90 \pm 0.23 \mu\text{M}$. Tato látka dále velice dobře inhibuje také POP $IC_{50} = 29,2 \pm 1,0 \mu\text{M}$ a GSK-3 β $IC_{50} = 20,7 \pm 2,4 \mu\text{M}$. Zajímavou inhibiční aktivitu vůči GSK-3 β vykazaly i masonin $IC_{50} = 27,9 \pm 0,8 \mu\text{M}$ a karanin $IC_{50} = 30,8 \pm 0,3 \mu\text{M}$. Rostlina *Narcissus pseudonarcissus* cv. Dutch Master je na základě získaných výsledků zajímavým zdrojem Amaryllidaceae alkaloidů.