

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA FARMACEUTICKÉ BOTANIKY

---

DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Alkaloidy čeledi Amaryllidaceae: rod *Hippeastrum***

**Alkaloids of family Amaryllidaceae: genus *Hippeastrum***

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Anna Hošťálková, Ph.D.

Vedoucí katedry: doc. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Hradec Králové, květen 2019

Jana Öhlschlegelová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Děkuji PharmDr. Anně Hošťálkové, Ph.D. i celé Katedře farmaceutické botaniky za poskytnuté materiály, vstřícný přístup a odborné rady při zpracování této diplomové práce.

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, květen 2019

.....

Podpis

# OBSAH

1 ÚVOD .....	7
2 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE.....	9
3 ČELEĎ AMARYLLIDACEAE.....	10
3.1 BIOSYNTÉZA A STRUKTURNÍ TYPY ALKALOIDŮ ČELEDI AMARYLLIDACEAE .....	11
4 ROD <i>HIPPEASTRUM</i> .....	14
4.1 VYBRANÉ DRUHY ROSTLIN RODU <i>HIPPEASTRUM</i> .....	15
4.1.1 <i>Hippeastrum vittatum</i> (L'Hér.) Herb. ....	15
4.1.2 <i>Hippeastrum bifidum</i> (Herb.) Baker .....	15
4.1.3 <i>Hippeastrum striatum</i> (Lam.) H.E.Moore .....	16
4.1.4 <i>Hippeastrum argentinum</i> (Pax) Hunz.....	17
4.1.5 <i>Hippeastrum puniceum</i> (Lam.) Voss .....	18
4.1.6 <i>Hippeastrum psittacinum</i> (Ker Gawl.) Herb.....	18
4.1.7 <i>Hippeastrum solandriflorum</i> (Lindl.) Herb. ....	19
4.1.8. <i>Hippeastrum aulicum</i> (Ker Gawl.) Herb. ....	20
4.1.9 <i>Hippeastrum santacatarina</i> (Traub) Dutilh.....	21
4.1.10 <i>Hippeastrum morelianum</i> Lem. ....	22
4.1.11 <i>Hippeastrum glaucescens</i> (Mart. ex Schult. & Schult.f.) Herb. ....	23
4.1.12 <i>Hippeastrum papilio</i> (Ravenna) Van Scheepen.....	24
4.1.13 <i>Hippeastrum breviflorum</i> Herb.....	24
5 ALKALOIDY IZOLOVANÉ Z ROSTLIN RODU <i>HIPPEASTRUM</i> .....	26
5.1 ALKALOIDY LYKORINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU .....	33
5.2 ALKALOIDY HOMOLYKORINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU .....	34
5.3 ALKALOIDY HAEMANTHAMINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU.....	35
5.4 ALKALOIDY MONTANINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU .....	35

5.5	ALKALOIDY KRININOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU .....	36
5.6	ALKALOIDY TAZETTINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU.....	36
5.7	ALKALOIDY NARCIKLASINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU .....	37
5.8	ALKALOIDY GALANTHAMINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU .....	38
5.9	ALKALOIDY JINÝCH STRUKTURNÍCH TYPŮ .....	38
6	BIOLOGICKÁ AKTIVITA.....	41
6.1	ANTIPROLIFERATIVNÍ AKTIVITA.....	41
6.1.1	CHARAKTERISTIKA NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ.....	42
6.1.2	VZNIK NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ.....	42
6.2	INHIBIČNÍ AKTIVITA VŮČI ACETYLCHOLINESTERASE A BUTYRYLCHOLINESTERASE .....	45
6.2.1	ETIOPATOGENEZE ALZHEIMEROVY CHOROBY .....	45
6.2.2	KLINICKÝ OBRAZ.....	46
6.2.3	MOŽNOSTI FARMAKOLOGICKÉHO OVLIVNĚNÍ ALZHEIMEROVY CHOROBY .....	47
6.3	DALŠÍ BIOLOGICKÁ AKTIVITA .....	47
6.4	BIOLOGICKÁ AKTIVITA PODLE STRUKTURNÍCH TYPŮ ALKALOIDŮ RODU <i>HIPPEASTRUM</i> .....	48
6.4.1	LYKORINOVÝ STRUKTURNÍ TYP .....	48
6.4.2	HOMOLYKORINOVÝ STRUKTURNÍ TYP .....	52
6.4.3	HAEMANTHAMINOVÝ STRUKTURNÍ TYP .....	53
6.4.4	MONTANINOVÝ STRUKTURNÍ TYP .....	54
6.4.5	KRININOVÝ STRUKTURNÍ TYP .....	54
6.4.6	TAZETTINOVÝ STRUKTURNÍ TYP.....	54
6.4.7	NARCIKLASINOVÝ STRUKTURNÍ TYP.....	55
6.4.8	GALANTHAMINOVÝ STRUKTURNÍ TYP .....	55
6.4.9	JINÉ STRUKTURNÍ TYPY.....	57
7	ZÁVĚR.....	58

8 LITERATURA.....	60
9 SEZNAM ZKRATEK.....	68
10 SEZNAM OBRÁZKŮ .....	70
11 SEZNAM TABULEK.....	72
ABSTRAKT .....	73
ABSTRACT .....	74

# 1 ÚVOD

Rostliny jsou již od dávných dob využívány pro své rozmanité léčebné, ale i toxické účinky. Používaná bývá rostlina celá nebo jen její část – rostlinná droga. Z rostlin bývají izolovány, identifikovány a kvantifikovány obsahové látky, určena jejich biologická aktivita a následně potenciál k jejich využití. Biologicky aktivní látky jsou především produkty sekundárního metabolismu. Význam sekundárních metabolitů je pro rostlinu komplexní a zahrnuje mnoho funkcí v plnohodnotné realizaci jejího života. Patří mezi ně alkaloidy, glykosidy, saponiny, pryskyřice a balzámy, hořčiny, třísloviny, terpeny, silice, antokyany a další.<sup>1</sup>

Alkaloidy jsou jednou z nejpočetnějších skupin sekundárních metabolitů nalezených v rostlinách. Jejich biologické účinky jsou často prospěšné, využitelné v lidové medicíně či průmyslové výrobě léčiv, někdy tomu brání jejich toxicita. Jedná se o dusíkaté sloučeniny, zpravidla zásadité povahy, ochotně tvořící soli s organickými kyselinami. Alkaloidy jsou významné obsahové látky především vyšších rostlin – jsou přítomny u 10–20 % z nich, nicméně lze je nalézt i u hub a živočichů.<sup>1</sup>

Alkaloidy jsou významnými obsahovými látkami mnoha rostlinných čeledí, podstatně jsou zastoupeny v čeledích Solanaceae, Papaveraceae, Apocynaceae, Loganiaceae, Liliaceae. Jednodušší strukturní typy alkaloidů můžeme nalézt u mnoha rostlinných čeledí, zatímco složitější struktury mohou být charakteristickým znakem jen jedné či několika málo čeledí nebo rodů (např. alkaloid strychnin u rodu *Strychnos*). V jedné rostlině se zpravidla vyskytuje více strukturních typů alkaloidů včetně jejich derivátů, přičemž jejich obsah u téhož druhu často kolísá. Typ alkaloidu a jeho množství v rostlině závisí na mnoha faktorech – roční období, stáří rostliny, její výživa či prostředí, ve kterém rostlina roste.<sup>1, 2</sup>

Významná čeleď rostlin bohatá na obsah alkaloidů je i čeleď Amaryllidaceae. Nadřazeným pojmem pro tyto alkaloidy jsou amaryllkovité alkaloidy. Název vychází z čeledi, ze které byly sloučeniny izolovány. Základním znakem všech pravých alkaloidů je biosyntéza vycházející z aminokyselin. Pro amaryllkovité alkaloidy jsou výchozími aminokyselinami fenylalanin a tyrosin. Řadí se do skupiny isochinolinových alkaloidů. Amaryllkovité alkaloidy disponují řadou farmakologických účinků, díky kterým je této čeledi věnována značná pozornost. Jedná se o látky potenciálně využitelné v terapii různých civilizačních chorob. Do klinické praxe byl jako první a prozatím jako jediný zaveden alkaloid galanthamin. Jeho

mechanismus účinku spočívá ve schopnosti reverzibilně kompetitivně inhibovat acetylcholinesterasu (AChE), čehož je využíváno k symptomatické léčbě Alzheimerovy choroby (AD). Další prokázané biologické účinky amarylkovitých alkaloidů jsou účinky antiproliferativní, antivirové, antibakteriální, antimykotické, antiprotozoální, analgetické či antimalarické.<sup>1-3</sup>

Použití těchto látek v terapii je ale limitováno jejich nízkou koncentrací v rostlinách. Vedle samotných biologických účinků je tedy nutné zajímat se i o nalezení způsobů, jak zvýšit dostupnost těchto alkaloidů z rostlinných zdrojů a za přijatelných ekonomických podmínek.<sup>3,4</sup>

Čeleď Amaryllidaceae zahrnuje více než 1000 druhů rostlin, které jsou klasifikovány do 65 rodů.<sup>5</sup> Jedním z těchto rodů je i rod *Hippeastrum* – hvězdník. Fytochemické poznatky a poznatky o biologické aktivitě alkaloidů zmíněného rodu budou hlavní náplní této diplomové práce.



## 2 CÍLE DIPLOMOVÉ PRÁCE

1. Přehled vybraných druhů rodu *Hippeastrum* a jejich základní charakteristika.
2. Souhrn alkaloidů izolovaných z těchto druhů rodu *Hippeastrum*.
3. Biologická aktivita těchto alkaloidů a jejich potenciál ve farmacii.

# 3 ČELEĎ AMARYLLIDACEAE

Amaryllidaceae (amarylkovité) je rozsáhlá čeleď cibulovitých kvetoucích rostlin, s typickým výskytem v tropických a subtropických oblastech jižní Afriky a Jižní Ameriky. Některé zástupce této čeledi lze nalézt i v České republice, a to například narcisy (*Narcissus* spp.), bledule (*Leucojum* spp.) nebo sněženky (*Galanthus* spp.).<sup>5</sup> Okrasné odrůdy jsou významné pro květinářský průmysl. Některé druhy této rostlinné čeledi jsou široce používány v tradičním léčitelství v zemích celého světa.<sup>6</sup>

První zmínky o této čeledi spadají až do dob starověku. Nejslavnější řecký lékař a tzv. „otec medicíny“ Hippokrates z Kósu již ve 4. století před Kristem poukázal na olej získaný z narcisu druhu *Narcissus poeticus* L. jako možnost v léčbě děložních tumorů. Jeho nástupci - antický řecký lékař Pedanius Dioscorides a Soranus z Efezu - tuto teorii převzali a v terapii nádorů narcisovým olejem pokračovali v prvním a druhém století našeho letopočtu. Topické protinádorové použití extraktů z této rostliny a stejně tak i z *Narcissus pseudonarcissus* L. bylo navíc zaznamenáno v prvním století našeho letopočtu i římským přírodním filosofem Gaius Plinius Secundus, lépe známým jako Pliny the Elder. Dokonce i v Bibli nalezneme zmínky o dlouhé historii využívání druhu *Narcissus tazetta* L. v terapii nádorových onemocnění. Aplikace narcisového oleje v léčbě rakoviny pokračovala ve středověku v čínské, severoafrické, centrální americké a arabské medicíně.<sup>6, 7</sup>

Použití jiných rodů čeledi Amaryllidaceae bylo historicky také běžné. Například *Hymenocallis caribaea* (L.) Herb. z rodu *Hymenocallis* byl využíván ranými evropskými praktickými lékaři k léčbě nádorů.<sup>7</sup>

Identifikovat specifické metabolity odpovědné za léčivé vlastnosti těchto rostlin se podařilo až v dobách mnohem mladších. Studium začalo v roce 1877 izolací prvního alkaloidu (lykorinu) z druhu *Narcissus pseudonarcissus* L. Od té doby již bylo z čeledi Amaryllidaceae izolováno více než 500 strukturně různorodých alkaloidů vykazujících rozmanitou biologickou aktivitu. Zájem o alkaloidy této čeledi byl tedy vždy významný, výrazně se ovšem zvýšil po zavedení jednoho z nich do klinické praxe. První a zatím jediný terapeuticky využívaný je galanthamin.<sup>6, 7</sup>

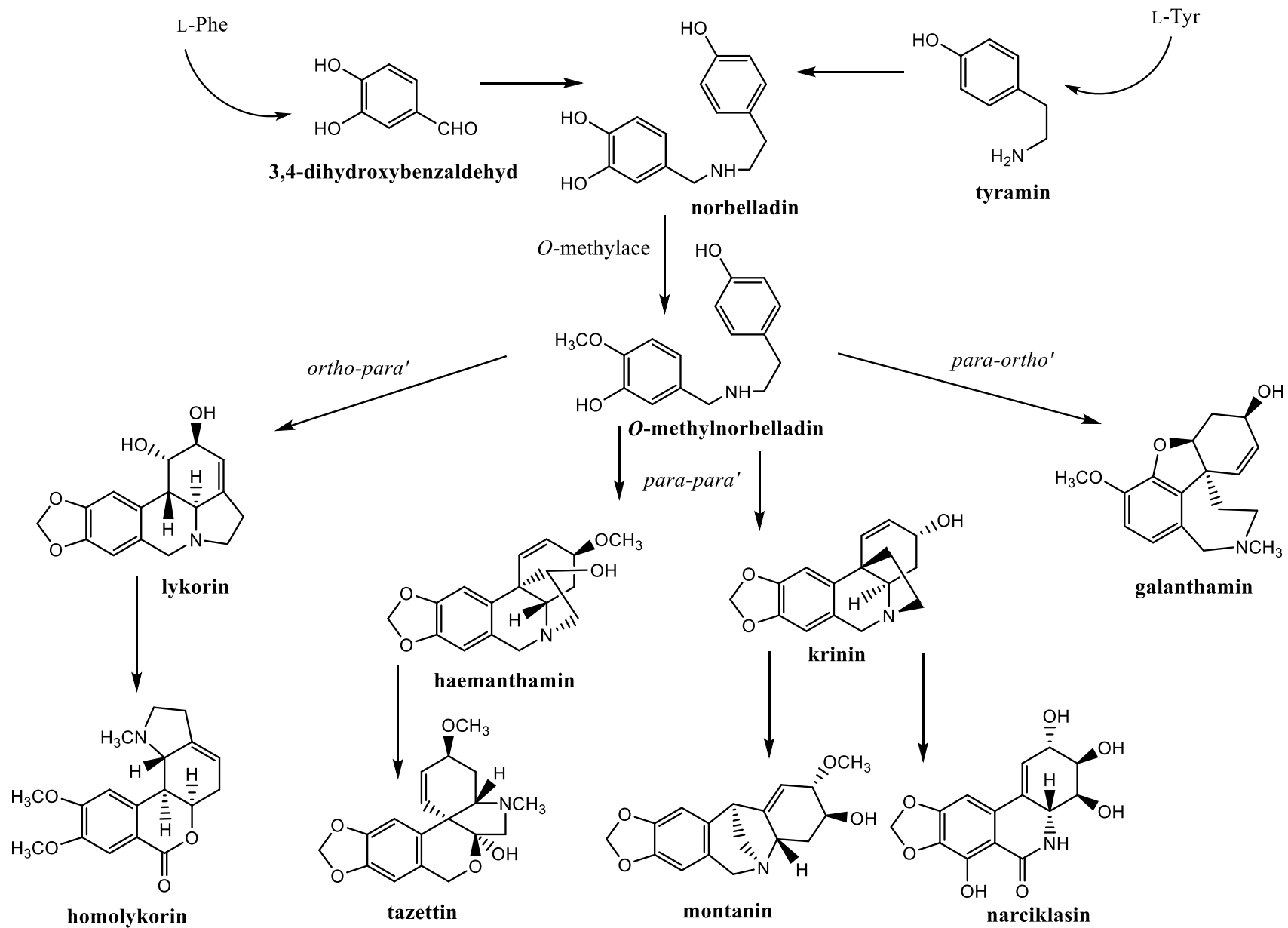
Amarylkovité alkaloidy jsou specifickým typem isochinolinových alkaloidů. Dle strukturních odlišností jsou rozděleny do devíti základních skupin. Každá skupina má

svého hlavního představitele a podle něj je i pojmenována. Těmito alkaloidy reprezentující jednotlivé strukturní typy jsou: lykorin, homolykorin, krinin, haemanthamin, tazettin, montanin, narciklasin, galanthamin a norbelladin. Ačkoliv je čeleď obdařena značnou strukturální diverzitou alkaloidů, všichni zástupci mohou být vysledováni zpět až ke společnému biogenetickému prekurzoru – norbelladinu. V biosyntéze těchto alkaloidů se uplatňuje oxidativní spojování zmíněného prekurzoru.<sup>5,6</sup>

### 3.1 BIOSYNTÉZA A STRUKTURNÍ TYPY ALKALOIDŮ ČELEDI AMARYLLIDACEAE

Biosyntéza amarylkovitých alkaloidů probíhá tzv. norbelladinovou cestou. Dochází k intramolekulárnímu oxidativnímu spojení klíčového intermediátu 4'-*O*-methylnorbelladinu odvozeného od aminokyselin L-fenylalaninu a L-tyrosinu. Nejprve L-fenylalanin několika reakčními kroky přes kyselinu skořicovou přejde na 3,4-hydroxybenzaldehyd a L-tyrosin dekarboxyluje na tyramin. Následují reakční stupně, během kterých z tyraminu a 3,4-hydroxybenzaldehydu vzniká 4'-*O*-methylnorbelladin. Z tohoto prekurzoru a současně jednoho ze základních strukturních typů oxidativním spojením vzniká dalších osm základních struktur. Jmenovitě se jedná o lykorinový strukturní typ, kde hlavním reprezentantem je lykorin, homolykorinový strukturní typ v čele s homolykorinem, dále galanthaminový – galanthamin, tazettinový – tazettin, haemanthaminový – haemanthamin, krininový – krinin, montaninový – montanin a narciklasinový v čele s narciklasinem.<sup>2,3,5</sup>

Výsledkem *ortho-para'* fenolového oxidativního spojení prekurzoru 4'-*O*-methylnorbelladinu je formace struktury lykorinového typu, ze kterého je dále utvářen typ homolykorinový. *Para-para'* fenolové oxidativní spojení vede k formaci krininového, haemanthaminového, tazettinového, narciklasinového a montaninového strukturního typu. Galanthaminový typ jako jediný vzniká *para-ortho'* fenolovým oxidativním spojením. Biosyntéza amarylkovitých alkaloidů je schematicky znázorněna na Obr. 1.<sup>2,5</sup>



Obr. 1 Biosyntéza hlavních strukturních typů alkaloidů čeledi Amaryllidaceae<sup>2</sup>

Vedle těchto základních strukturních typů amarylkovitých alkaloidů se v literatuře lze setkat s dalšími strukturami, jejichž biosyntéza prozatím nebyla plně objasněna. Jedná o podskupiny devíti základních struktur. V rostlinách je najdeme v menší míře, mnohdy tyto podskupiny reprezentuje jediný zástupce. Jako příklady lze uvést gracilinový nebo plikaminový typ alkaloidů, jež byly objeveny v rostlinných druzích rodu *Galanthus*, *Cyrthanthus* a *Narcissus*. Gracilin má pravděpodobně původ v haemanthaminovém typu alkaloidů a jejich 6-hydroxy derivátech, zatímco plikamin vzniká vzhledem ke strukturální podobnosti zřejmě z typu tazettinového. Augustaminový typ alkaloidů reprezentuje velmi vzácnou strukturu nalezenou u druhů rodu *Crinum*. Galanthindol je další příklad neobvyklé sloučeniny izolované z rodu *Galanthus* a nalezený i u rodu *Hippeastrum*. Tento alkaloid byl klasifikován jako nový strukturní typ, ale je nutné zvážit i možnost vzniku jako artefaktu alkaloidů homolykorinového typu.<sup>2</sup>

U amarylkovitých můžeme nalézt taktéž alkaloidy typické spíše pro jiné rostlinné čeledi. Jako příklad lze uvést alkaloidy mesembrinového typu, jejichž výskyt je charakteristický pro rod *Sceletium* čeledi Aizoaceae a též izolované z rostlin rodu *Narcissus* čeledi Amaryllidaceae. Přes mesembrinový skelet probíhá například biosyntéza pretazzetinu. Ftalidisochinolinové, benzyltetrahydroisochinolinové a aporfinové alkaloidy jsou jiným typem isochinolinových alkaloidů, strukturně příbuzné amarylkovitým. Nejčastěji jsou spojované s čeledí Papaveraceae, Berberidaceae, Menispermaceae, Ranunculaceae, Lauraceae, ale byly objeveny i v čeledi Amaryllidaceae u druhu *Galanthus trojanus* A.P.Davis & Özhatay. Protoalkaloidy tyraminového typu, biosyntetizované z čeledi Poaceae, Cactaceae, některých řas a hub, jsou obsahovými látkami i druhů rodu *Galanthus* či *Leucojum*.<sup>2</sup>

$\beta$ -Karbolin je další nezvyklý alkaloid, který byl objeven u rodu *Hippeastrum*, izolován z druhu *Hippeastrum vittatum* (L'Hér.) Herb.  $\beta$ -karbolin není odvozen od struktury isochinolinu, ale spadá do skupiny indolových alkaloidů.<sup>2</sup>

Je nutno zmínit, že tyto neobvyklé alkaloidy jsou z amarylkovitých izolovány vždy společně s alkaloidy typickými pro tuto čeleď.<sup>2</sup>

## 4 ROD *HIPPEASTRUM*

Druhy rodu *Hippeastrum* jsou cibulnaté trvalky. Jejich taxonomické zařazení uvádí tabulka 1. Z poměrně velké cibule (průměrně 13 cm), která slouží jako zásobní orgán rostliny v období sucha, vyrůstá několik 50–70 cm dlouhých, mečovitých, obvykle bezřapíkatých listů. Mezi listy se tyčí jeden až dva silné duté stvolky (bezlistý a nevětvený stonek nesoucí květ či květenství) s poměrně velkými květy (2–10) nálevkovitě zvonkovitého tvaru, uspořádanými do hroznovitého květenství (okolík). Květy zaujímají v květenství postoj vzpřímený, vodorovný nebo mají klesající charakter. Pro květy je příznačná rozmanitá barevná škála, známé jsou druhy s červenými, červeno-modrými, zeleno-červenými, bílými, bělavě pruhovanými, žlutými i jinak zbarvenými okvětními lístky. Typicky se objevují těsně před rašením listů. Květní obal je bilaterálně symetrický, někdy jsou u něj nalézány malé trsy chlupů. Tyčinek je 6, jsou tvořeny prašníkem s pylovými zrny a nitkami. U tyčinek se nachází i pestík skládající se z blizny, čnělky a semeníku s vaječnými buňkami. Plodem je kulovitá či 3-laločnatá tobolka, uvnitř které se nacházejí černá zploštělá semena.<sup>8,9</sup>

<b>Třída</b>	Liliopsida (jednoděložné rostliny)
<b>Řád</b>	Asparagales (chřestotvaré)
<b>Čeleď</b>	Amaryllidaceae (amarylkovité)
<b>Podčeleď</b>	Amaryllidoideae (amarylkové)
<b>Rod</b>	<i>Hippeastrum</i> (hvězdník)

Rod *Hippeastrum* zahrnuje 94 botanických druhů rostlin a je rozšířen zejména v Mexiku, Západní Indii, Argentině, východní Brazílii, Peruánských Andách a Bolívii. Významně expandoval také do Středozeří, kde je součástí okrasných výsadeb. Obvykle se pěstují kříženci, kultivary a rozmanité výpěstky nejasného původu nesoucí souborné označení *Hippeastrum* × *hortorum* Maatsch. Na jejich vzniku se podílely zejména druhy *Hippeastrum vittatum* (L'Hér.) Herb. a *Hippeastrum leopoldii* T.Moore.<sup>1, 2, 11</sup> Taxonomie tohoto rodu byla po dobu mnoha let přehodnocována, což vedlo mezi botaniky ke vzniku chaosu ve správnosti rodového označení rostlin spadajících do rodů *Hippeastrum* a *Amaryllis*. Ještě v současné době se lze v mnoha publikacích setkat se záměnou těchto rodových názvů, ačkoliv označení

*Amaryllis* už lze spojovat jen s několika málo rostlinnými druhy, jejichž domovinou je jižní Afrika.<sup>12</sup>

Následuje přehled vybraných druhů rodu *Hippeastrum* a jejich základní charakteristika.

## 4.1 VYBRANÉ DRUHY ROSTLIN RODU *HIPPEASTRUM*

### 4.1.1 *Hippeastrum vittatum* (L'HÉR.) HERB.

*Hippeastrum vittatum* je druh typicky rostoucí v oblasti jihoamerického Peru a Brazílie. Jedná se o okrasnou rostlinu kvetoucí v chladných zimních měsících.<sup>13</sup>

Cibule jsou více či méně pravidelně kulovitěho tvaru, v průměru měří mezi 5–8 cm. Podlouhlé, světle zelené, přisedlé listy měří na délku 45–60 cm a jsou 2,5–3,5 cm široké. Stvol je rovný a dlouhý 60 až 100 cm, nese 2–6 květů v okolíku. 9–15 cm velké květy jsou hlavní ozdobou rostliny. Jsou bílé či růžové, červeně proužkované a mají nálevkovitý tvar. Květ zaujímá klesající postoj v květenství. Tyčinky jsou kratší než okvětní lístky, čnělka spolu s bliznou na jejím vrcholu délky okvětních lístků dosahuje.<sup>14, 15</sup>



Obr. 2 *Hippeastrum vittatum*<sup>16</sup>

### 4.1.2 *HIPPEASTRUM BIFIDUM* (HERB.) BAKER

*Hippeastrum bifidum* je druh hvězdíčku charakteristický pro oblast jihoamerické Argentiny a Uruguay. S květy se u něj setkáváme v zimních měsících.<sup>14</sup>

Cibule tohoto hvězdníku mají vejčitý tvar, jsou tmavě hnědě zbarvené, s nápadným krkem a měří v průměru do 4 cm. Listy jsou čárkovitého tvaru, okolo 45 cm dlouhé a 1,3 cm široké, nepatrně ojíňené. Stvol dosahuje délky 10–40 cm. Okolík tvoří 2–7 květů, které zaujímají vzpřímený postoj. Nálevkovité květy mohou být světle až tmavě červené, dorůstají velikosti 4–5 cm. Okvětní listy mají obkopinatý tvar. Tyčinky dosahují až 2/3 délky okvěti. Čnělka je přibližně stejně dlouhá jako okvěti.<sup>14</sup>



Obr. 3 *Hippeastrum bifidum*<sup>17</sup>

#### 4.1.3 *HIPPEASTRUM STRIATUM* (LAM.) H.E.MOORE

Domovinou pro druh *Hippeastrum striatum* jsou deštné a poloopadavé lesy východní Brazílie.<sup>18</sup>

Bylina vyrůstá z kulovité či vejčité v průměru 4–5 cm velké cibule. Jasně zelené listy mají řemenovitý tvar, dosahují rozměrů 30–60 cm x 2,5–3 cm. Na vrcholu 40–60 cm vysokého stvolu je květenství tvořené 2–4květým okolíkem. Nálevkovité květy měří 8–12 cm. Okvětní listy jsou nejčastěji oranžovočervené nebo jasně oranžové, u báze zelenobílé. Čnělka dosahuje délky okvěti, tyčinky jsou kratší.<sup>18</sup>





Obr. 4 *Hippeastrum striatum*<sup>18</sup>

#### 4.1.4 *HIPPEASTRUM ARGENTINUM* (PAX) HUNZ.

Pro druh *Hippeastrum argentinum* je domovinou horské prostředí And nacházející se v Argentině a Bolívii. Květy se objevují na jaře.<sup>15</sup>

Na vrcholu stvolu dorůstajícího maximálně do výšky 90 cm jsou bílé květy v počtu 4–6. Květy jsou nálevkovitého tvaru a dosahují velikosti 20 cm.<sup>15, 19, 20</sup>



Obr. 5 *Hippeastrum argentinum*<sup>21</sup>

#### 4.1.5 *HIPPEASTRUM PUNICEUM* (LAM.) VOSS

*Hippeastrum puniceum* je rozšířen v tropické Střední a Jižní Americe, kde kvete od zimy do jara.<sup>14</sup>

Cibule jsou více či méně kulovité, s krátkým krkem, nahnědlé barvy a mají 5 cm v průměru. Podlouhlé světle zelené listy jsou mírně zkosené směrem k cibuli, zprudka zkosené směrem k tupému vrcholu. Jejich délka se pohybuje od 25 do 50 cm, široké mohou být 2,5–4,5 cm. Stvol dosahuje výšky 60 cm, nese okolík složený ze dvou až čtyř květů. Vodorovně postavené květy v okolíku mají nálevkovitý tvar, každý je 10–13 cm velký. Okvětní listy se vybarvují do červena nebo červenooranžova, výjimečně jsou bílé. Báze každého z nich je nazelenale bílá. Tyčinky nedosahují vrcholu okvětních lístků, pestík je ve srovnání s tyčinkami mírně delší.<sup>14</sup>

Bylo popsáno několik odrůd tohoto druhu, a to na základě barvy a velikosti květů. Právě tento druh Traub a jeho následovníci chybně popsali jako *Amaryllis belladonna* var. *barbata* (Herb.) Traub & Moldenke; *Amaryllis belladonna* E.Mey. ex Steud; *Amaryllis haywardii* Traub & Uphof; *Amaryllis pyrrocroa* (Lem.) W.Bull; *Hippeastrum roezlii* (Regel) Baker a další. *Hippeastrum puniceum* (Lam.) Voss je jediným přijatým názvem pro tento druh.<sup>14, 22</sup>



Obr. 6 *Hippeastrum puniceum*<sup>23</sup>

#### 4.1.6 *HIPPEASTRUM PSITTACINUM* (KER GAWL.) HERB

Jedná se o druh pocházející z jižní Brazílie, kvetoucí na jaře.<sup>14</sup>

Průměrně 10 cm velké, víceméně pravidelně kulovité cibule mají krátký krk. Z cibulí vyrůstají zelené listy o délce 30–50 cm, šířce 2,5–3,8 cm, které jsou ostře zúžené směrem k tupému vrcholu. Mezi listy se tyčí stvol se dvěma až čtyřmi květy. Květy zaujímají vodorovný postoj v okolíku, mají otevřeně nálevkovitý tvar a měří 10–12 cm. Okvětní lístky jsou velmi kontrastní. Střední část je zeleně zbarvená a směrem k okrajům vystínovaná přes žlutozelenou až do bílé barvy. Tato bílá část s četnými červenými proužky přechází v červené vrcholy okvětních lístků. Okvětí má přibližně stejnou délku jako čnělka s bliznou, tyčinky této délky nedosahují.<sup>14</sup>



Obr. 7 *Hippeastrum psittacinum*<sup>24</sup>

#### **4.1.7 HIPPEASTRUM SOLANDRIFLORUM (LINDL.) HERB.**

Tento druh hvězdníku roste na severu Jižní Ameriky, ale i na jihu, kde je rozšířen až k Peru. Kveté převážně v zimě, ale kvetoucí *Hippeastrum solandriflorum* lze nalézt i v letních měsících.<sup>14</sup>

Cibule mají vejčitý tvar, krátký krk a v průměru dosahují 7–10 cm. Podlouhlé listy rostou do délky 50 cm, šířky 2–2,5 cm. 40–60 cm dlouhý stvol nese okolík s 2–6 květy. Vodorovně postavené bílé květy v květenství mají nálevkovitý tvar a jsou velké 18–25 cm. Tyčinky jsou kratší než okvětí, čnělka délky okvětí dosahuje.<sup>14</sup>



Obr. 8 *Hippeastrum solandriiflorum*<sup>21</sup>

#### **4.1.8. *HIPPEASTRUM AULICUM* (KER GAWL.) HERB.**

Domovinou pro tento velký hvězdník je Brazílie a Paraguay. Volně v přírodě ho obvykle najdeme růst na skalách a velkých stromech, jelikož se jedná o epifytní rostlinu, která osidluje jiné organismy, ale žíví se samostatně. Kvete od podzimu do zimy. Zbytek roku představuje pro rostlinu období klidu.<sup>14, 21</sup>

Tento druh je podobný *H. psittacinum*, na rozdíl od něj má ale širší, světle zelené listy a silný stonek nese 13–15 cm velké květy, u kterých pozorujeme i barevné změny. Každý okvětní lístek je zbarven do červena, s tmavě červeným žilkováním a na bázi každého z nich vidíme různě tvarovanou, nepravidelnou, zelenou skvrnu.<sup>14</sup>



Obr. 9 *Hippeastrum aulicum*<sup>25</sup>

#### **4.1.9 HIPPEASTRUM SANTACATARINA (TRAUB) DUTILH**

*Hippeastrum santacatarina* je druh přirozeně rostoucí na bažinatých územích jižní Brazílie.<sup>21</sup>

Z cibule vyrůstá stvol do výšky 60 cm. Kopinaté listy dosahují velikosti 41 x 2 cm. Na vrcholu stvolu je květenství složené z 6 květů. Červené květy se zelenou střední částí jsou velké přibližně 10 cm. Tyčinky jsou v porovnání s okvětím krátké, čnělka je delší, ale délky okvětí také nedosahuje.<sup>26, 27</sup>

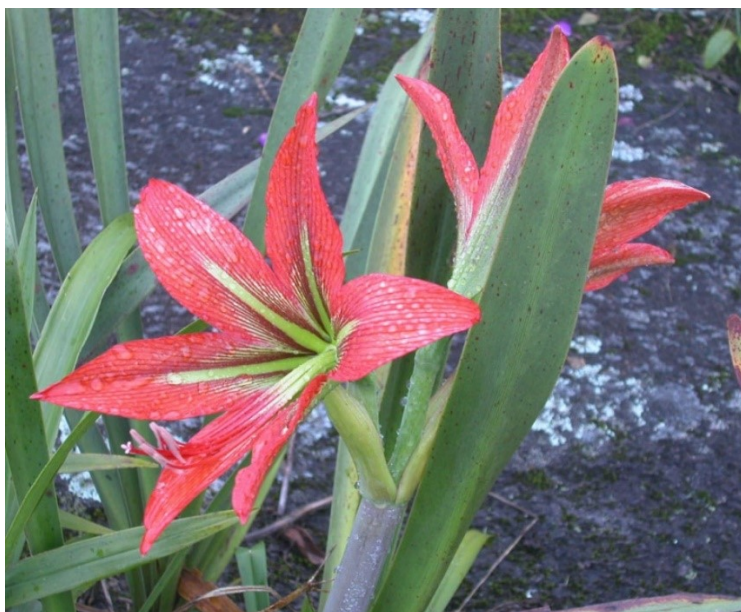


Obr. 10 *Hippeastrum santacatarina*<sup>21</sup>

#### **4.1.10 HIPPEASTRUM MORELIANUM LEM.**

Druh *Hippeastrum morelianum* je původem z brazilského São Paulo. Typická je poměrně dlouhá doba květu, obvykle od jara do podzimu.<sup>27</sup>

Stvol dosahuje délky 50 cm. Na vrcholu stvolu jsou 2 květy velikosti do 15 cm. Květy mají oranžovočervenou až červenou barvu, od báze směrem k vrcholům okvětních listů je zelená centrální oblast.<sup>27</sup>



Obr. 11 *Hippeastrum morelianum*<sup>28</sup>

#### 4.1.11 *HIPPEASTRUM GLAUDESCENS* (MART. EX SCHULT. & SCHULT.F.) HERB.

*Hippeastrum glaucescens* je druh pocházející z Brazílie, kvetoucí na jaře.<sup>21</sup>

Roste jen do výšky 40–60 cm. Má zygomorfní květy. Okvětí je tvořeno 4 různými velikostmi okvětních listů zbarvených do zelena u báze a cihlově červená na okrajích.<sup>15</sup> Druh získal svůj název díky typicky se vyskytujícím zeleným ojněným listům (glaucous – ojněný).<sup>21, 29</sup>



Obr. 12 *Hippeastrum glaucescens*<sup>30</sup>

#### 4.1.12 *HIPPEASTRUM PAPILIO* (RAVENNA) VAN SCHEEPEN

Domovinou pro tento druh jsou tropické lesy na pobřeží Atlantiku v jižní Brazílii. Kvete v pozdních zimních měsících až brzy na jaře.<sup>21</sup>

*Hippeastrum papilio* je robustní, bohatě olistěný druh hvězdníku. Na vrcholu 50 cm vysokého stvolu jsou 2–3 výrazně zbarvené květy průměrné velikosti 12 cm. Barva květů se může lišit od bílé, přes krémově zelené, až po tmavě zelené s karmínovými, kaštanovými nebo fialovými proužky. Okvětní listy svým tvarem připomínají tvar motýla. Vysoká rychlost růstu sazenic z něj činí významný druh pro produkci nových hybridů. Některé křížení s existujícími hybridy však vede k produkci semen, které se nejprve intenzivně vyvíjí, ale následně se růst přerušuje kvůli chromozomové neslučitelnosti.<sup>21, 31</sup>



Obr. 13 *Hippeastrum papilio*<sup>32</sup>

#### 4.1.13 *HIPPEASTRUM BREVIFLORUM* HERB.

*Hippeastrum breviflorum* je druh přirozeně se vyskytující na severozápadě státu Argentina v Jižní Americe.<sup>33</sup>

Květy jsou bílé, zeleně tónované, s širším červeným pruhem ve střední části každého okvětního listu. Červený pruh je ještě rozdělen na dvě části užším bílým pruhem. Květy jsou umístěné na ojněném stvolu délky do 90 cm. Čnělka s bliznou na jejím vrcholu jsou kratší než okvěť, tyčinky jsou v porovnání s čnělkou ještě kratší.<sup>33</sup>





Obr. 14 *Hippeastrum breviflorum*<sup>34</sup>

# **5 ALKALOIDY IZOLOVANÉ Z ROSTLIN RODU *HIPPEASTRUM***

Rostlinné druhy rodu *Hippeastrum* obsahují všechny základní typy amarylkovitých alkaloidů a jejich deriváty, s výjimkou typu norbelladinového. Spolu s amarylkovitými alkaloidy byly izolovány i některé další struktury alkaloidů. Alkaloidy jsou nejvýznamnější obsahové látky těchto rostlin. Po fytochemické stránce jsou detailně zkoumány a nové struktury jsou při výzkumu stále nalézány. Jejich zastoupení v jednotlivých druzích shrnuje tabulka 2.<sup>2</sup> Následuje výčet jejich strukturních vzorců.

**Tabulka 2. Alkaloidy identifikované v rostlinách rodu *Hippeastrum***

	<i>H. vittatum</i>	<i>H. bifidum</i>	<i>H. aulicum</i>	<i>H. argentinum</i>	<i>H. puniceum</i>	<i>H. solandriiflorum</i>	<i>H. glaucescens</i>	<i>H. morelianum</i>	<i>H. psittacinum</i>	<i>H. striatum</i>	<i>H. santacatarina</i>	<i>H. papilio</i>	<i>H. breviflorum</i>
<b>Lykorinový typ</b>													
1. lykorin	■	■	■	■		■	■		■	■	■		
2. pseudolykorin			■										
3. galanthin			■										
4. norpluviin			■										
5. 11,12-dehydroanhydrolykorin									■		■		■
6. hippadin	■												
7. hippacin	■												
8. narcissidin			■										
9. 3- <i>O</i> -acetylnarcissidin					■								
10. anhydrolykorin	■										■		

	<i>H. vittatum</i>	<i>H. bifidum</i>	<i>H. aulicum</i>	<i>H. argentinum</i>	<i>H. puniceum</i>	<i>H. solandriflorum</i>	<i>H. glaucescens</i>	<i>H. morelianum</i>	<i>H. psittacinum</i>	<i>H. striatum</i>	<i>H. santacatarina</i>	<i>H. papilio</i>	<i>H. breviflorum</i>
11. ungeremin						■							
<b>Homolykorinový typ</b>													
12. homolykorin	■									■			
13. hippeastrin	■				■		■		■	■			
14. kandimin				■				■					
15. 9-O-demethylhomolykorin					■								
16. 8-O-demethylhomolykorin									■				■
17. nerinin								■					
18. 2-hydroxyhomolykorin								■					
19. 2-methoxyhomolykorin								■					
20. 2 $\alpha$ ,7-dimethoxyhomolykorin								■					
21. deoxylykorenin													■

	<i>H. vittatum</i>	<i>H. bifidum</i>	<i>H. aulicum</i>	<i>H. argentinum</i>	<i>H. puniceum</i>	<i>H. solandriiflorum</i>	<i>H. glaucescens</i>	<i>H. morelianum</i>	<i>H. psittacinum</i>	<i>H. striatum</i>	<i>H. santacatarina</i>	<i>H. papilio</i>	<i>H. breviflorum</i>
<b>Haemanthaminový typ</b>													
22. haemanthamin	■				■			■		■	■	■	
23. vittatin	■				■	■					■	■	■
24. 8- <i>O</i> -demethylmaritidin	■											■	
25. 11-hydroxyvittatin					■							■	
26. hamayn						■		■			■		
<b>Montaninový typ</b>													
27. pankracin	■												
28. montanin	■		■										
<b>Krininový typ</b>													
29. ambellin			■										
<b>Tazettinový typ</b>													

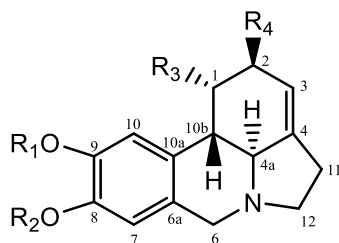
	<i>H. vittatum</i>	<i>H. bifidum</i>	<i>H. aulicum</i>	<i>H. argentinum</i>	<i>H. puniceum</i>	<i>H. solandriiflorum</i>	<i>H. glaucescens</i>	<i>H. morelianum</i>	<i>H. psittacinum</i>	<i>H. striatum</i>	<i>H. santacatarina</i>	<i>H. papilio</i>	<i>H. breviflorum</i>
30. tazettin	■				■		■	■	■		■	■	■
31. 3- <i>O</i> -demethyltazettin					■								
32. pretazettin					■		■	■	■				
33. 3- <i>epi</i> -makronin					■		■	■	■		■		■
34. 3- <i>epi</i> -deoxytazettin							■	■	■				■
35. deoxytazettin							■	■	■		■		■
36. 6-methoxypretazettin								■	■				■
37. tazettamid									■				
<b>Narciklasinový typ</b>													
38. <i>N</i> -methylkrinasiadin					■								
39. famin					■								

	<i>H. vittatum</i>	<i>H. bifidum</i>	<i>H. aulicum</i>	<i>H. argentinum</i>	<i>H. puniceum</i>	<i>H. solandriflorum</i>	<i>H. glaucescens</i>	<i>H. morelianum</i>	<i>H. psittacinum</i>	<i>H. striatum</i>	<i>H. santacatarina</i>	<i>H. papilio</i>	<i>H. breviflorum</i>
40. trisferidin					■		■	■	■	■	■	■	■
<b>Galanthaminový typ</b>													
41. galanthamin	■				■		■	■	■	■	■	■	
42. chlidanthin			■										
43. <i>N</i> -formylnorgalanthamin							■						
44. sangvinin							■					■	
45. <i>N</i> -demethylgalanthamin							■						
46. 3- <i>epi</i> -norgalanthamin							■						
47. narwedín							■					■	
48. 11 $\beta$ -hydroxygalanthamin												■	
49. anhydrogalanthamin							■						
<b>Alkaloidy jiných strukturních typů</b>													

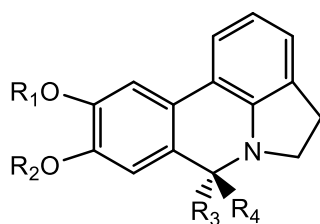
	<i>H. vittatum</i>	<i>H. bifidum</i>	<i>H. aulicum</i>	<i>H. argentinum</i>	<i>H. puniceum</i>	<i>H. solandriiflorum</i>	<i>H. glaucescens</i>	<i>H. morelianum</i>	<i>H. psittacinum</i>	<i>H. striatum</i>	<i>H. santacatarina</i>	<i>H. papilio</i>	<i>H. breviflorum</i>
50. ismin	■				■	■		■	■				■
51. <i>O</i> -methylismin	■												
52. vittakarbolin	■												
53. galanthindol								■	■				■
54. lykosinin B													■
55. egonin					■								
56. $\beta$ -karbolin	■												



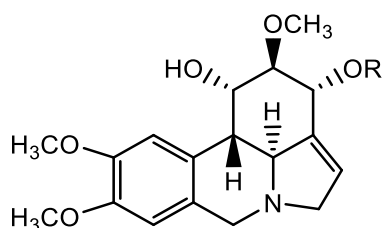
## 5.1 ALKALOIDY LYKORINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU



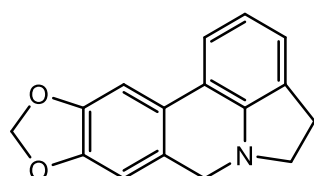
1. **lykorin:**  $R_1 + R_2 = \text{CH}_2$ ,  $R_3 = R_4 = \text{OH}$
2. **pseudolykorin:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = R_4 = \text{OH}$
3. **galanthin:**  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{OH}$ ,  $R_4 = \text{OCH}_3$
4. **norpluviin:**  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{OH}$ ,  $R_4 = \text{H}$



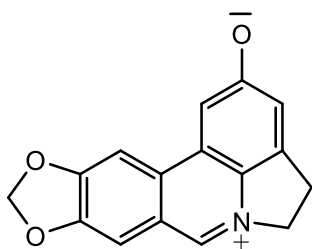
5. **11,12-dehydroanhydrolykorin:**  $R_1 + R_2 = \text{CH}_2$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{H}$
6. **hippadin:**  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 + R_4 = \text{O}$
7. **hippacin:**  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 + R_4 = \text{O}$



8. **narcissidin:**  $R = \text{H}$
9. **3-O-acetylnarcissidin:**  $R = \text{Ac}$



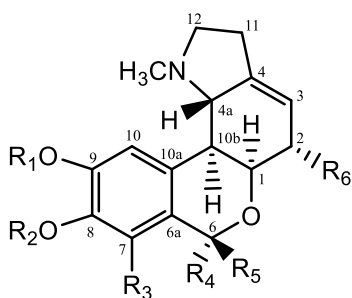
## 10. anhydrolykorin



## 11. ungeremin

Obr. 15 Struktury alkaloidů lykorinového typu

## 5.2 ALKALOIDY HOMOLYKORINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU



12. homolykorin:  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 + R_5 = \text{O}$ ,  $R_6 = \text{H}$

13. hippeastrin:  $R_1 + R_2 = \text{CH}_2$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 + R_5 = \text{O}$ ,  $R_6 = \text{OH}$

14. kandimin:  $R_1 + R_2 = \text{CH}_2$ ,  $R_3 = \text{OCH}_3$ ,  $R_4 + R_5 = \text{O}$ ,  $R_6 = \text{OH}$

15. 9-O-demethylhomolykorin:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 + R_5 = \text{O}$ ,  $R_6 = \text{H}$

16. 8-O-demethylhomolykorin:  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 + R_5 = \text{O}$ ,  $R_6 = \text{H}$

17. nerinin:  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{OCH}_3$ ,  $R_4 = \text{OH}$ ,  $R_5 = R_6 = \text{H}$

18. 2-hydroxyhomolykorin:  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 + R_5 = \text{O}$ ,  $R_6 = \text{OH}$

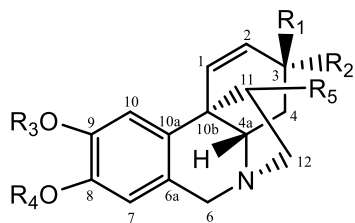
19. 2-methoxyhomolykorin:  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 + R_5 = \text{O}$ ,  $R_6 = \text{OCH}_3$

20. 2 $\alpha$ ,7-dimethoxyhomolykorin:  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{OCH}_3$ ,  $R_4 + R_5 = \text{O}$ ,  $R_6 = \text{OCH}_3$

21. deoxylykorenin:  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$

Obr. 16 Struktury alkaloidů homolykorinového typu

## 5.3 ALKALOIDY HAEMANTHAMINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU



**22. haemanthamin:**  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 + R_4 = \text{CH}_2$ ,  $R_5 = \text{OH}$

**23. vittatin:**  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 + R_4 = \text{CH}_2$ ,  $R_5 = \text{H}$

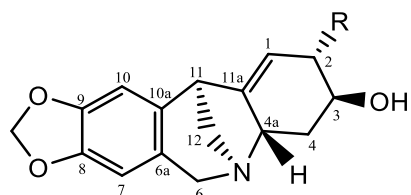
**24. 8-O-demethylmaritidin:**  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$ ,  $R_4 = R_5 = \text{H}$

**25. 11-hydroxyvittatin:**  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 + R_4 = \text{CH}_2$ ,  $R_5 = \text{OH}$

**26. hamayn:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ,  $R_3 + R_4 = \text{CH}_2$ ,  $R_5 = \text{OH}$

**Obr. 17** Struktury alkaloidů haemanthaminového typu

## 5.4 ALKALOIDY MONTANINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU

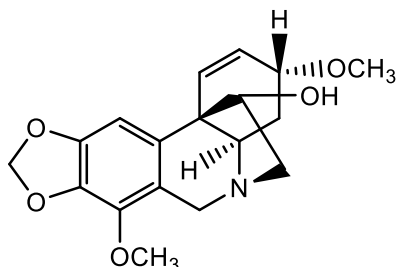


**27. pankracin:**  $R = \text{OH}$

**28. montanin:**  $R = \text{OCH}_3$

**Obr. 18** Struktury alkaloidů montaninového typu

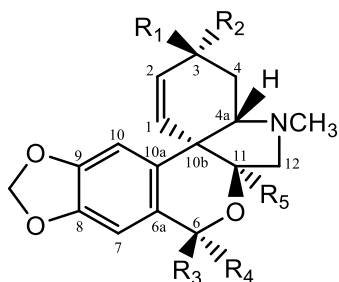
## 5.5 ALKALOIDY KRININOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU



### 29. ambellin

Obr. 19 Struktury alkaloidů kringinového typu

## 5.6 ALKALOIDY TAZETTINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU



**30. tazettin:**  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = \text{OH}$

**31. 3-O-demethyltazettin:**  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = \text{OH}$

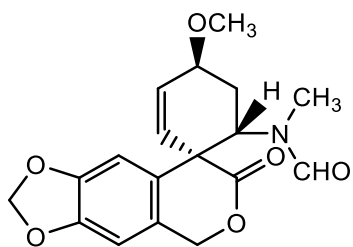
**32. pretazettin:**  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{OH}$ ,  $R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = \text{H}\beta$

**33. 3-*epi*-makronin:**  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 + R_4 = \text{O}$ ,  $R_5 = \text{H}\beta$

**34. 3-*epi*-deoxytazettin:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{OCH}_3$ ,  $R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$

**35. deoxytazettin:**  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$

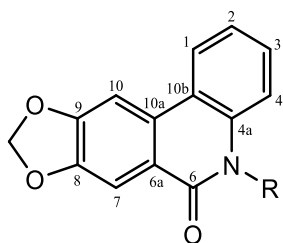
**36. 6-methoxypretazettin:**  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{OCH}_3$ ,  $R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = \text{H}\beta$



**37. tazettamid**

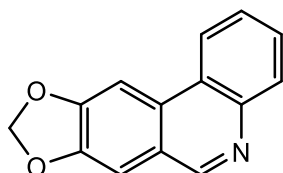
**Obr. 20** Struktury alkaloidů tazettinového typu

## 5.7 ALKALOIDY NARCIKLASINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU



**38. *N*-methylkrinasiadin:** R = CH<sub>3</sub>

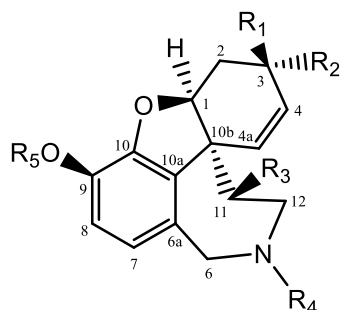
**39. famin:** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOCH<sub>3</sub>



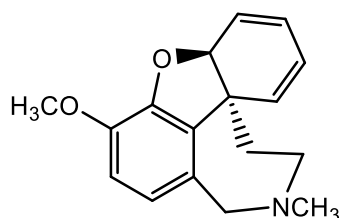
**40. trisferidin**

**Obr. 21** Struktury alkaloidů narciklasinového typu

## 5.8 ALKALOIDY GALANTHAMINOVÉHO STRUKTURNÍHO TYPU



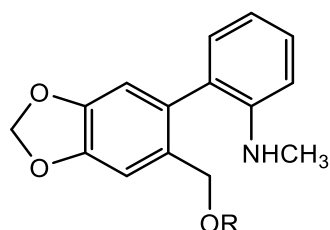
41. **galanthamin:**  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{CH}_3$ ,  $R_5 = \text{CH}_3$
42. **chlidanthin:**  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{CH}_3$ ,  $R_5 = \text{H}$
43. ***N*-formylnorgalanthamin:**  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{CHO}$ ,  $R_5 = \text{CH}_3$
44. **sangvinin:**  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{CH}_3$ ,  $R_5 = \text{H}$
45. ***N*-demethylgalanthamin:**  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = \text{CH}_3$
46. **3-*epi*-norgalanthamin:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{OH}$ ,  $R_3 = R_4 = \text{H}$ ,  $R_5 = \text{CH}_3$
47. **narwedín:**  $R_1 + R_2 = \text{O}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = R_5 = \text{CH}_3$
48. **11 $\beta$ -hydroxygalanthamin:**  $R_1 = \text{OH}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{OH}$ ,  $R_4 = R_5 = \text{CH}_3$



### 49. anhydrogalanthamin

Obr. 22 Struktury alkaloidů galanthaminového typu

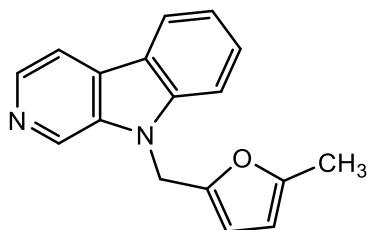
## 5.9 ALKALOIDY JINÝCH STRUKTURNÍCH TYPŮ



**50. ismin:** R = H

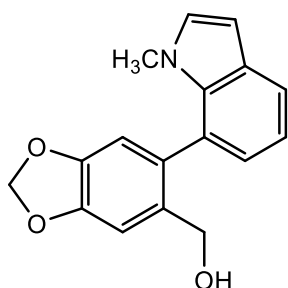
**51. *O*-methylismin:** R = CH<sub>3</sub>

Ismin a *O*-methylismin jsou látky strukturně příbuzné narciklasinu.<sup>7</sup>

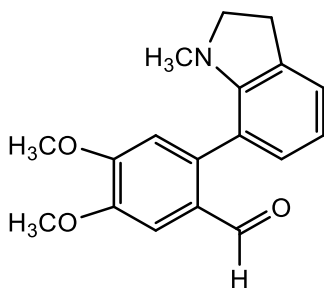


**52. vittakarbolin**

Vittakarbolin je alkaloid indolového typu.<sup>2</sup>

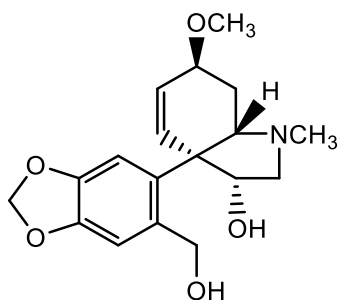


**53. galanthindol**



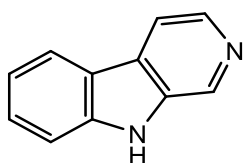
**54. lykosinin B**

Galanthindol a lykosinin B byly klasifikovány jako nové strukturní typy, ale je nutné zvážit i možnost vzniku jako artefaktu alkaloidů homolykorinového typu.<sup>2</sup>



### 55. egonin

Tato struktura byla zařazena mezi alkaloidy mesembrinového typu, ale je nutno zvážit i jistou podobnost se strukturou tazettinu.<sup>2</sup>



### 56. $\beta$ -karbolin

$\beta$ -karbolin patří k alkaloidům indolového typu.<sup>2</sup>

**Obr. 23** Struktury alkaloidů jiných typů



# 6 BIOLOGICKÁ AKTIVITA

Podobně jako většina alkaloidů čeledi Amaryllidaceae, byly i sloučeniny nalezené v rodu *Hippeastrum* málo doceněny pro svou biologickou aktivitu. Některé z nich však prokázaly široké spektrum zajímavých, na struktuře závislých a potenciálně využitelných vlastností.<sup>2, 7, 35, 36</sup>

## 6.1 ANTIPROLIFERATIVNÍ AKTIVITA

Jednou z nejvýznamnějších biologických vlastností amarylkovitých alkaloidů je jejich antiproliferativní aktivita, jež je indukována apoptózou.<sup>37–39</sup> Význačně prospěšná je navíc vysoká selektivita pro nádorové buňky i poměrně nízká toxicita k buňkám zdravým.<sup>40, 41</sup> Nejčastěji je antiproliferativní aktivita sledována na buněčných liniích. Následující tabulka uvádí výčet zkratk linií nádorových buněk, na kterých byla testována cytotoxicita alkaloidů rodu *Hippeastrum*.

<b>BL6</b>	melanom
<b>HL-60</b>	promyelocytární leukémie
<b>KM-3</b>	mnohočetný myelom
<b>CEM</b>	lymfoblastická leukémie
<b>K562</b>	myelogenní leukémie
<b>G-361</b>	melanom
<b>MCF-7</b>	karcinom prsu
<b>HepG2</b>	jaterní karcinom
<b>MOLT-4</b>	akutní T-lymfoblastická leukémie
<b>5123tc</b>	hepatom
<b>L5178</b>	thymický lymfom
<b>HeLa</b>	adenokarcinom děložního čípku
<b>MT-4</b>	leukémie lidských T-buněk
<b>AKR</b>	lymfocytární leukémie
<b>LNCaP</b>	Androgen-senzitivní buněčná linie nádoru prostaty

## 6.1.1 CHARAKTERISTIKA NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ

Nádorová onemocnění jsou druhou nejčastější příčinou úmrtnosti v České republice. V celoevropských statistikách se Česká republika pohybuje na předních příčkách v incidenci rakoviny obecně, nejčetnější je zde výskyt rakoviny tlustého střeva a rekta u mužů.<sup>42</sup> Nádor v těle vzniká, když dojde k selhání složitých řídicích mechanismů kontrolujících růst, dělení, diferenciaci a zánik buněk – apoptózu. Maligní nádory se sestávají z buněk, jež se nekonečně, nekontrolovaně dělí a nepodléhají programované buněčné smrti. Tyto buňky navíc infiltrují okolní tkáň, šíří se organismem a zakládají vzdálená ložiska (metastázy). Benigní nádor je tvořen strukturami podobnými výchozí tkáni a od této tkáně je obvykle ostře ohraničený. Nezhoubný nádor nemetastazuje a zpravidla neohrožuje lidský život.<sup>43</sup> Rozsah kauzálních rizikových faktorů je široký, zahrnuje infekční agens (např. lidský papillomavirus u rakoviny děložního čípku), fyzikální agens (ionizující radiace u leukémie), inhalované látky (radon u rakoviny plic), léčiva a hormony (diethylstilbestrol u adenokarcinomu pochvy), kontaminanty z potravy (aflatoxin u rakoviny jater), pracovní expozice (azbest), expozice související s životním stylem (konzumace alkoholu), genetické mutace (Li-Fraumeni syndrom) a další.<sup>44</sup> K léčbě rakoviny se využívá mnoha terapeutických postupů, často jejich kombinace, jmenovitě se jedná o chirurgické zákroky, radioterapii, chemoterapii zahrnující také hormonální terapii nebo imunoterapii. Jelikož nádor se sestává z buněk těla vlastních, je obtížné léčbu zacílit pouze na buňky nádorové, aniž by byly zasaženy i buňky z okolí nádoru. Při hledání nových protirakovinných léčiv je tudíž důležitá jejich účinnost, bezpečnost a též nejvyšší možná selektivita pro nádorové buňky. Takové vlastnosti byly nalezeny i u alkaloidů čeledi Amaryllidaceae rodu *Hippeastrum*, čímž se tyto rostlinné obsahové látky staly vhodnými kandidáty pro léčbu některých nádorových onemocnění.<sup>45</sup>

## 6.1.2 VZNIK NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ

Přeměna zdravé buňky v rakovinnou (nádorová transformace) podmiňuje změnu jejího fenotypu. Fenotypová změna se projeví odlišnou schopností funkční diferenciaci buňky, dále zvýšenou buněčnou proliferací, naopak sníženou schopností apoptózy, přítomností telomerázové aktivity nebo změnou vzájemného působení s buňkami z okolí a mezibuněčnými substancemi. Fenotypová změna odráží změnu genotypovou. Změna genotypu je výsledkem somatické genetické obměny, ke které může docházet mechanismem chromozomální translokace, genové amplifikace, bodové mutace nebo ztrátou části DNA (delece). Tyto genetické změny ovlivňují regulaci buněčného cyklu (zejména rozhodnutí, zda je buňka zahájí

nebo zůstane ve stavu G0), dohled nad správností genomu i aktivaci reparačních systémů, náklonnost k programované buněčné smrti a buněčné interakce s okolím (adheze, invaze). Mutované geny, jež způsobí vznik nádorového fenotypu, jsou označeny jako onkogeny, zatímco normální geny jsou nazývány protoonkogeny. Na druhé straně jsou v organismu přítomny i tumor supresorové geny, které buněčné projevy fyziologicky potlačují, působí antiproliferativně.<sup>46-49</sup>

Buněčná proliferace je výsledkem dějů, které se souhrnně označují jako buněčný cyklus. Buněčný cyklus, během něhož dochází k rozdělení mateřských buněk na dvojice dceřiných, má v lidských tkáních trvání od šesti hodin až po jejich desítky. Je rozdělen na několik fází, jež se objevují v přesně daném pořadí. V rámci začínajícího dělení buňky nastupuje jako první G1-fáze. Na ní navazuje S-fáze, během níž dochází k replikaci jaderné DNA. Poté následuje G2-fáze a dále M-fáze, ve které se rozdělí jádro (mitóza) a zpravidla i celá buňka (cytokineze). Po M-fázi mohou nebo nemusí buňky opustit buněčný cyklus a zůstat určitou dobu v klidové fázi – fázi G0. Následuje opět G1-fáze, na kterou navazuje replikace DNA. G1 a G2 jsou fáze, během kterých buňka roste, připravuje se na zmiňovanou replikaci či mitózu a nachází se v nich hlavní kontrolní body systému regulace buněčného cyklu.<sup>46-49</sup>

Aby se daná buňka v organismu dělila pouze v čase potřeby správnou reakcí na stimuly ze svého okolí, a aby dělení dosáhlo požadovaného počtu buněk v tělní tkáni, je potřeba zajistit regulaci celého buněčného cyklu. Regulace se uskutečňuje prostřednictvím aktivace či deaktivace enzymů a dalších proteinů nezbytných pro uskutečnění a ukončení jednotlivých fází. Systém regulace buněčného cyklu musí zajistit, aby byla každá fáze řádně dokončena dříve, než začne fáze následující. Když systém funguje nesprávně, může dojít ke vzniku rakoviny. Počet buněk je ale usměrňován i jiným mechanismem, a sice programovanou buněčnou smrtí. Tento proces rozhoduje, zda buňka přežije či zahyne.<sup>46-49</sup>

Aktivace a deaktivace proteinů nezbytných pro iniciaci či regulaci replikace DNA, mitózy nebo cytokineze probíhá mechanismem fosforylace. Proteiny, které jsou fosforylovány v dané fázi cyklu, se řadí do skupiny proteinkinasy a jsou přítomny v průběhu celého buněčného dělení. Aktivace těchto proteinů je závislá na koncentraci cyklinů, což jsou taktéž látky bílkovinné povahy, avšak pozbývají enzymatické aktivity. Cykliny aktivují proteinkinasy tvorbou vazby cyklin-proteinkinasy. Koncentrace cyklinů se cyklicky mění v průběhu buněčného dělení, čímž je dosaženo aktivace proteinkinasy pouze v požadované fázi. Díky

tomuto vztahu mezi cykliny a proteinkinasami, získaly kinasy označení cyklin-dependentní kinasy (CDK).<sup>46-49</sup>

Kontrolu nad vznikajícími komplexy cyklin-CDK mají CDK-inhibiční proteiny, které mohou zabránit tvorbě komplexu nebo zablokovat aktivitu již vzniklého komplexu. Regulační protein p53 působí na expresi CDK-inhibičního proteinu p21. Pokud dojde k aktivaci p53, jež vystupuje jako transkripční faktor, stimuluje se transkripce genu, který kóduje protein p21. Protein p21 váže a ruší účinky komplexů E-CDK2 a D-CDK4, které mají zodpovědnost za přechod buněk z fáze G1 do fáze S buněčného cyklu. Účinek proteinu p21 tudíž spočívá v zastavení dělení buněk v G1-fázi, čehož se využívá pro případnou opravu DNA před replikací. V případě, že se buňka začne replikovat s nereparovanými defekty v DNA a dojde ke vzniku genetických mutací a může to vyústit v nádorovou transformaci buňky. Jedním z nejznámější tumor-supresorových genů je retinoblastomový protein (Rb), který hraje významnou roli v regulaci transkripčních faktorů. Váže a inaktivuje transkripční faktory E2F a DP1. Díky tomu je schopný tlumit buněčný cyklus, čili i nádorové bujení. Funkce proteinu navíc souvisí s komplexy cyklin E-kinasa CDK2 i cyklin D-kinasa CDK4. Komplexy protein inaktivují a buňky se mohou dělit.<sup>46-49</sup>

Apoptóza, neboli programovaný zánik buněk, je fyziologický proces odrážející potřeby organismu. Signální dráhy, které vedou k apoptóze, jsou dvojího typu. Vnitřní dráha zprostředkovává většinu proapoptózových signálů a vychází zejména z mitochondrií. Proteiny Bak nebo Bax pronikají do vnější mitochondriální membrány, dojde k její depolarizaci a cytochrom c putuje do cytosolu, kde vytváří vazbu s proteinem APAF-1. Vzniklý komplex aktivuje kaspasu 9, následuje aktivace kaspasy 3 a dále endonukleasy. Na druhé straně může k apoptóze vést i vnější signální dráha. Kaspasa 8 reaguje na okolní podnět aktivací sfingomyelinasy. Ta následně katalyzuje odštěpení ceramidu od sfingomyelinu, který je součástí buněčných membrán. Ceramid vystupuje jako signální molekula, která ovlivňuje buněčnou diferenciaci, proliferaci i apoptózu.<sup>49</sup>

## **6.2 INHIBIČNÍ AKTIVITA VŮČI ACETYLCHOLINESTERASE A BUTYRYLCHOLINESTERASE**

Neméně důležitá je i schopnost inhibovat působení enzymů AChE a BuChE (butyrylcholinesterasa).<sup>7, 35, 36</sup> Inhibitory cholinesteras patří dnes k nejužívanějším látkám v terapii Alzheimerovy choroby. AD je jedno z nejčastěji se vyskytujících onemocnění u osob starších 65 let, proto je hledání nových a účinnějších inhibitorů v centru pozornosti mnoha výzkumných skupin.<sup>50</sup>

### **6.2.1 ETIOPATOGENEZE ALZHEIMEROVY CHOROBY**

Alzheimerova choroba je převládající příčinou demence u starších osob. Tvoří 50 až 60 % všech demencí a u dalších 10 % vedle neurodegenerativních změn při AD dochází současně i k ischemicko-vaskulárním změnám (mozkové infarkty).<sup>50</sup> Postihuje více než 20 milionů lidí na celém světě a odhaduje se, že tato hodnota se do roku 2040 zvýší na 114 milionů.<sup>51</sup> V západních průmyslových zemích je AD čtvrtou hlavní příčinou smrti u osob starších 65 let a její incidence je stále na vzestupu. Prodlužující se délka života je totiž přímo úměrná rostoucímu počtu geriatrických poruch, včetně neurodegenerativních onemocnění.<sup>52</sup>

AD je charakterizována progresivní a nevratnou ztrátou neuronů ze specifických oblastí mozku.<sup>51</sup> Projevuje se syndromem demence, který je dobře definován patologickými změnami společnými pro všechny postižené. I přesto je onemocnění poměrně interindividuálně variabilní. Variabilita se týká doby vzniku, rychlosti progresu, ale i klinické manifestace. Odlišné jsou genetické predispozice každého pacienta a v neposlední řadě i faktory vnějšího prostředí, ovlivňující rozvoj a průběh choroby.<sup>50</sup>

Etiologie AD prozatím nebyla plně vysvětlena, ale existuje několik hypotéz, které se jí snaží přiblížit. Jednou z nich je amyloidní hypotéza. Tato hypotéza souvisí s charakteristickým patologickým nálezem tohoto onemocnění, kterým jsou senilní plaky (SPs) v mozkové tkáni.<sup>53</sup> SPs jsou extracelulární akumulace  $\beta$ -amyloidu (A $\beta$ ; významný degenerativní protein) obklopené dystrofickými neurity a mikrogliemi.<sup>50, 52</sup> A $\beta$  pochází z proteolýzy amyloidového prekurzorového proteinu prostřednictvím sekvenčního štěpení enzymem  $\beta$ -sekretasou a  $\gamma$ -sekretasou.<sup>52</sup>

Jiným charakteristickým patologickým znakem je přítomnost neurofibrilárních klubek (NFTs). Hlavní složkou neurofibrilárního klubka je  $\tau$ -protein, který je zřejmě dalším biomarkerem rozvoje Alzheimerovy choroby.<sup>54, 55</sup>

Základní teorií související s použitím amarylkovitých alkaloidů v terapii AD je cholinergní hypotéza. Pacienti s AD mají deficit neurotransmiteru ACh v mozkové kůře, což má za následek zhoršení cholinergních funkcí a následně i zhoršení kognitivních funkcí.<sup>56</sup> Hlavním úkolem AChE je ukončení přenosu nervových impulzů na cholinergních synapsích rychlou hydrolyzou ACh. V současné době je inhibice AChE nejčastěji používaným terapeutickým přístupem při léčbě symptomů AD.<sup>57</sup> Avšak nejen AChE se účastní cholinergní regulace centrálního nervového systému (CNS) u lidí. Dalším enzymem zasahující do regulace CNS je BuChE. Ta je schopna hydrolyzovat ACh stejně jako jiné esterové sloučeniny.<sup>58</sup> BuChE je spojena s NFTs a SPs a její aktivita se v mozku pacienta s AD zvyšuje.<sup>59</sup> U těžké formy AD se hladiny AChE a cholinacetyltransferasy (enzym zodpovědný za syntézu ACh) sníží až o 90 % ve srovnání se zdravým jedincem, zatímco koncentrace BuChE se zvyšuje.<sup>60</sup> Díky této skutečnosti se BuChE stala dalším cílem v novém přístupu ovlivňování vývoje AD. Je proto potřebný výzkum nových inhibitorů s aktivitou vůči oběma cholinesterasám.

## 6.2.2 KLINICKÝ OBRAZ

Klinická manifestace AD se mezi jedinci může lišit. Nejběžnějším počátečním symptomem je postupně se zhoršující schopnost zapamatovat si nové informace. Tento pokles paměti nastává proto, že první neurony, u kterých dochází k poruše a jejich smrti, jsou neurony v oddílech mozku, které se podílejí na vytváření nových vzpomínek. Poruchou a odumíráním neuronů v dalších částech mozku nastávají u jedinců další obtíže, spojené s poklesem kognitivních funkcí. Mezi obvyklé symptomy Alzheimerovy choroby patří ztráta paměti narušující každodenní život, potíže s plněním běžných úkolů doma i v práci, prostorová a časová dezorientace, neschopnost řešit nastalé problémy, potíže s porozuměním situacím, ve kterých se pacienti nacházejí, problémy se slovy v mluveném i psaném projevu, zhoršené nebo špatné úsudky, ukončení pracovních ale i zábavných činností, změny nálad a osobnosti, včetně apatie nebo deprese.<sup>61</sup>

## 6.2.3 MOŽNOSTI FARMAKOLOGICKÉHO OVLIVNĚNÍ ALZHEIMEROVY CHOROBY

Etiopatogeneze AD prozatím nebyla plně objasněna, a tak se v léčbě vychází ze současných znalostí o neurobiologii tohoto onemocnění. Využívá se tzv. kognitivní farmakoterapie, která je založená na zlepšení stavu či dočasné stabilizaci průběhu choroby. Tato léčba vychází ze známých etiopatogenetických principů. Na akumulaci  $\beta$ -amyloidu zatím působit nedokážeme. Pozitivní účinky má podávání látek, které posilují funkci centrálního cholinergního systému. K tomu je využíváno několik terapeutických strategií. Jednou z nich je podávání inhibitorů acetylcholinesterasy (AChEi). Jako první se v terapii uplatnil fysostigmin, nyní se používají perorální lékové formy s dlouhým poločasem a dobrou tolerancí. Příkladem jsou karbamátové deriváty (rivastigmin), akridinové deriváty (takrin), piperidinové deriváty (donepezil) nebo alkaloidy (galanthamin).<sup>50</sup> Terapeuticky užitečné jsou i parciální inhibitory NMDA receptorů. V praxi je zatím používán pouze memantin. V léčbě AD se často užívá v kombinaci s AChEi i dalšími látkami.<sup>62</sup> Další strategií je podávání prekurzorů ACh, např. lecitinu, z něhož se postupně uvolňuje cholin, sloužící pro tvorbu ACh. Dále se osvědčilo podávání přímých muskarinových a nikotinových agonistů (xanomelin). Využit lze i látky příznivě působící na cholinergní systém prostřednictvím ovlivnění jiných neuromediátorových systémů ( $\beta$ -karboliny parciálně inhibující GABA (kyselina  $\gamma$ -aminomáselná) systém, který inhibuje cholinergní systém). Cholinergní funkce lze zlepšit i dalšími mechanismy jako je zvýšení neuronálního influxu prekurzorů acetylcholinu acetyl-L-karnitinem nebo blokádou reuptake acetylcholinu některými aminopyridinovými deriváty.<sup>50</sup> Snaha ovlivnit průběh nemoci za pomoci vybraných proteas je prozatím ve fázi výzkumu. Proteasami se souhrnně označují peptidasy a proteinasy, které prokazatelně proteolyticky degradují  $\beta$ -amyloid.<sup>63</sup>

## 6.3 DALŠÍ BIOLOGICKÁ AKTIVITA

Vedle těchto značně studovaných biologických účinků alkaloidy čeledi Amaryllidaceae vykazují i další medicínsky významné účinky jako jsou antivirové, antiparazitické, antibakteriální, antimykotické, analgetické, inhibiční na syntézu kyseliny askorbové a další.<sup>64</sup> Syntetická příprava analogů amaryllkovitých alkaloidů umožňuje modifikovat biologickou aktivitu a výrazně rozšířit studium těchto látek.<sup>65</sup>

## 6.4 BIOLOGICKÁ AKTIVITA PODLE STRUKTURNÍCH TYPŮ ALKALOIDŮ RODU *HIPPEASTRUM*

### 6.4.1 LYKORINOVÝ STRUKTURNÍ TYP

Lykorin (1) je pravděpodobně nejčastěji se vyskytující alkaloid čeledi Amaryllidaceae a byl nalezen téměř u všech druhů rodu *Hippeastrum*. Tato sloučenina nabízí rozmanité spektrum biologických vlastností. Je známá jako silný inhibitor syntézy kyseliny askorbové. Potlačuje aktivitu terminálního enzymu galaktodehydrogenasy, pomocí kterého v rostlinách vzniká z L-galaktono- $\gamma$ -laktonu kyselina L-askorbová.<sup>2, 66</sup> Výrazná je i antifungální účinnost, mířená například proti *Candida Albicans* či *Saccharomyces cerevisiae*.<sup>67-69</sup> Dále bylo prokázáno, že lykorin působí insekticidně, stejně jako 3-*O*-acetylnarcissidin (9) izolovaný z *Hippeastrum puniceum*, který je zvláště účinný proti polyfágnímu hmyzu *Spodora littoralis*.<sup>2</sup> Lykorin působí i jako analgetikum a dokonce ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou projevil silnější analgetické účinky.<sup>70, 71</sup> Analgetická aktivita, kterou vykazují amaryllkovité alkaloidy, je připisována jejich strukturální podobnosti s morfinem a kodeinem. Lykorin projevil také antiarytmické účinky.<sup>72</sup> Lykorinu byl prokázán dále relaxační účinek na izolovanou plicní artérii, ve které došlo nejprve ke kontrakci působením epinefrinu. Také lykorin zvýšil kontraktilitu izolovaného perfuzovaného srdce i tepovou frekvenci. Tyto účinky byly zprostředkovány stimulací  $\beta$ -adrenergických receptorů.<sup>73</sup> Lykorin dále vyvíjí znatelnou inhibiční aktivitu proti AChE. Tato aktivita se zdá být spojena se dvěma volnými hydroxylovými skupinami, přítomnými i u dalších alkaloidů tohoto strukturního typu.<sup>74</sup>

#### ANTIPARAZITICKÁ AKTIVITA

Lykorin také působí silnými inhibičními účinky na parazity, příkladem může být *Encephalitozoon intestinalis* napadající gastrointestinální trakt. O lykorinu je už dlouhodoběji známá též jeho antimalarická aktivita proti původci malárie, kterým je parazit *Plasmodium*. Známé jsou čtyři druhy – *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* a nejobávanější *Plasmodium falciparum*.<sup>75</sup> Antimalarická aktivita lykorinu vyjádřená jako IC<sub>50</sub> byla naměřena u kmene *Plasmodium falciparum* T9.96 1,026  $\mu\text{g/ml}$  a *Plasmodium falciparum* K1 0,379  $\mu\text{g/ml}$ . Přenašečem tohoto parazita je samička komára rodu *Anopheles*. Malárie je onemocnění primárně tropů, sekundárně i dalších oblastí, kam ji turistický ruch zavlekl.<sup>75, 76</sup> Projevy jsou zpočátku podobné jako u chřipkového onemocnění. Po 9–14 dnech od nákazy se objevuje horečka, která se může rozvinout v typicky se vyskytující cykly horečky, intenzivního pocení



a zimnice. K horečce se přidávají bolesti kloubů, hlavy, emeze, dále křeče nebo i kóma. V případě, že se nemoc neléčí, může dojít k poškození mozku nebo jiných životně důležitých orgánů. Navíc snížení počtu červených krvinek vede také k rozvoji anémie.<sup>77</sup> Léčba malárie je volena s ohledem na druh parazita, fázi onemocnění a také individuální toleranci pacienta. Při cestách do rizikových tropických oblastí je důležitá prevence ve formě chemoprophylaxe. Pro antimalarickou profylaxi jsou v současnosti využívány látky jako chlorochin, proguanil, meflochin, atovachon, případně antibiotikum doxycyklin, klindamycin a další. Látky se často užívají v kombinaci. Pacienti s akutními malarickými záchvaty užívají stejné sloučeniny jako při prevenci, ale v jiných dávkovacích režimech. Podstatné je, aby léčivo bylo schopno eliminovat v co nejkratším čase parazitickou formu, která je zodpovědná za klinické symptomy. Léčba je cílena pouze na formu erythrocytární. Nebezpečí tohoto onemocnění se skýtá v rozvoji rezistence původců malárie na podaná známá léčiva. Proto je nezbytný vývoj nových, účinných antimalarik s potenciálem využití v praxi.<sup>78</sup>

#### ANTIVIROVÁ AKTIVITA

Lykorin vykazuje též aktivitu antivirovou a protizánětlivou.<sup>79–81</sup> Lykorin, ale i pseudolykorin (2) jsou antivirovicky účinné proti několika typům RNA i DNA virů.<sup>82</sup> Antivirová aktivita byla pozorována při testování flavivirů a v menší míře i bunyavirů. Lykorin i pseudolykorin prokazatelně inhibují *Punta Toro* a *Rift Valley fever* viry, ale s nízkou selektivitou.<sup>83, 84</sup> Lykorin je účinný i proti *polioviru*, *variola viru*, *viru coxsackie* a *koronaviru SARS*.<sup>79–81, 85, 86</sup> Má vysokou antiretrovirovou účinnost, doprovázenou nízkými terapeutickými indexy.<sup>87</sup> Vztah mezi strukturou a mechanismem účinku byl studován na viru *Herpes simplex*. Studie naznačují že jako antivirová činidla se chovají alkaloidy, které mají hexahydroindolový kruh se dvěma funkčními hydroxylovými skupinami.<sup>88</sup> Také bylo zjištěno, že antivirová aktivita lykorinu je dána schopností inhibovat množení viru a nikoli přímá inaktivace extracelulárních virů. Mechanismus protivirového účinku byl částečně vysvětlen jako blokování virové DNA polymerasové aktivity.<sup>82, 89–91</sup>

#### ANTIPROLIFERATIVNÍ AKTIVITA

Alkaloidy lykorinového strukturního typu byly studovány i jako antiproliferační agens proti řadě nádorových buněčných linií a z pohledu cytotoxicity patří pravděpodobně k nejúčinnějším.<sup>2, 92</sup> Antiproliferativní aktivita lykorinu byla u zvířat demonstrována *in vivo* i *in vitro* inhibicí růstu rozmanitých nádorových buněk jako je BL6 myší melanom, Lewisův plicní karcinom, myší ascitický nádor nebo HeLa buňky.<sup>85, 93–98</sup> Indukuje plochou morfologii

v buňkách Kras-NRK (transformované fibroblasty) a snižuje buněčnou aktivitu ve tkáni femorální kostní dřeni, což vede ke granulocytární leukopenii a poklesu počtu erytrocytů.<sup>99</sup> Mechanismus účinku tohoto alkaloidu spočívá v inhibici proteosyntézy na ribozomální úrovni. Také bylo prokázáno, že použití lykorinu vede nejspíš k potlačení cytotoxického efektu kalprotektinu.<sup>100–104</sup> Lykorin inhibuje produkci TNF- $\alpha$  a vykazuje inhibiční účinky i na tvorbu oxidu dusnatého a indukci indukovatelné syntasy oxidu dusnatého v lipopolysacharidem aktivovaných myších makrofázích.<sup>68, 105</sup> Molekulární mechanismus účinku lykorinu proti leukemii (buněčná linie HL-60) je potlačení buněčného růstu a snížení míry přežití buněk tím, že výrazně posílí aktivitu kaspas 3, 8, 9 a sníží expresi proteinů Bcl-2 v nádorových buňkách, díky čemuž dochází k zastavení buněčného cyklu v G2/M fázi a indukci apoptózy. Navíc byl lykorin schopen snížit růst nádorových buněk a zvýšit míru přežití bez pozorovatelných nežádoucích účinků u léčených zvířat, čímž se stal dobrým kandidátem na potenciální chemoterapeutické léčivo proti leukemii.<sup>106, 107</sup> Nedávné studie ukazují, že na apoptóze buněk HL-60 indukované lykorinem se podílí TNF- $\alpha$  signální transdukční dráha a proteinem p21 zprostředkovaná inhibice buněčného cyklu.<sup>108</sup> Účinky lykorinu na buněčnou linii KM3 lidského mnohočetného myelomu byly také zkoumány, včetně možných mechanismů těchto účinků.<sup>81</sup> Rychlost růstu buněk KM3 vystavených působení lykorinu je zřetelně zpomalena. Po léčbě lykorinem byly detekované buněčné apoptotické morfologické změny i fragmenty degradované DNA, což naznačuje výskyt buněčné apoptózy. Navíc bylo pozorováno uvolnění mitochondriálního cytochromu c, útlum Bcl-2 a aktivace kaspas 3, 8 a 9, čímž se vyznačuje mitochondriální cesta indukce apoptózy. Výsledky také ukázaly, že lykorin byl schopen zastavit buněčný cyklus v G0/G1 fázi prostřednictvím downregulace cyklinu D1 a cyklin-dependentní kinasy CDK4. Souhrnně lze říci, že lykorin může potlačit proliferaci buněk KM3 a buněčné přežití zastavením progresu buněčného cyklu a indukcí buněčné apoptózy.<sup>109</sup> Poslední výzkumné práce popisují přípravu miniknihoven složených z alkaloidů lykorinového typu a jejich semisyntetických derivátů a stanovení apoptózu-indukující aktivity v buňkách T-lymfoblastové lidské leukémie Jurkat. Výsledkem bylo zjištění, že sloučenina vykazuje dané účinky pouze v případě přítomnosti obou volných hydroxylových skupin v kruhu C.<sup>110</sup> Další nedávná studie popisuje indukci apoptózy v lidských leukemických buňkách pomocí lykorinu vnitřní mitochondriální cestou.<sup>111</sup> U buněk, které byly vystaveny účinkům lykorinu, byl prokázán významný pokles exprese genů proteinu Mcl-1.<sup>81, 112</sup> Mcl-1 se řadí do skupiny kanálových proteinů Bcl-2, které udržují normální funkci membrány mitochondrií. Regulace jejich aktivity hraje klíčovou roli v procesu apoptózy.<sup>49</sup> Stabilizací vnější mitochondriální membrány znesnadňují uvolnění cytochromu c do cytosolu buněk. Lykorin

účinky antiapoptického proteinu oslabuje, cytochrom c snadno proniká do cytosolu, kaspasová kaskáda se aktivuje a probíhá apoptóza.<sup>112</sup> Výrazná apoptóza doprovázená down-regulací Mcl-1 byla také pozorována u nezralých buněk od pacientů s akutní myeloidní leukémií. Lykorin dále vykazuje významnou inhibici růstu myších lymfomových buněčných linií L5178, které jsou rezistentní vůči mnoha jiným léčivům, ale je téměř neaktivní při inhibici glykoproteinu zodpovědného za činnost efluxní pumpy nádorových buněk. *In vitro* projevil lykorin cytotoxické účinky i na další typy nádorových buněk jako jsou buňky lymfoblastické leukémie CEM, myelogenní leukémie K562 či melanom G-361.<sup>113</sup> Zkoušky interakcí lykorinu s tRNA ukázaly, že antiproliferativní účinky alkaloidu jsou výsledkem tvorby komplexu právě s transferovou RNA, což je druh RNA, která hraje klíčovou roli v procesu proteosyntézy.<sup>111</sup> V neposlední řadě bylo také zjištěno, že lykorin vykazuje významnou cytotoxicitu vůči buňkám rezistentním k apoptóze. Toto zjištění je přínosné zejména proto, že rakovinné metastázy rezistenci k apoptóze typicky vykazují, čímž se stávají možným terčem léčby pro tento studovaný alkaloid.<sup>114</sup>

#### DALŠÍ ÚČINKY ALKALOIDŮ LYKORINOVÉHO TYPU

Lykorin, izolovaný z *H. santacatarina* (Traub) Dutilh, vykazuje pozoruhodnou inhibiční aktivitu vůči enzymům NTPDase (nukleosid trifosfát difosfohydrolasa) a 5'-nukleotidase z *Trichomonas vaginalis*, což přispívá ke zvýšené citlivosti tohoto parazita k hostitelské imunitní odpovědi. Také bylo prokázáno, že lykorin působí proti *T. vaginalis* mechanismem indukce buněčné smrti spjaté s paraptózou spíše než apoptózu, která je pozorována u nádorových buněk.<sup>2</sup> Paraptóza se označuje jako neapoptická buněčná smrt. Je charakterizována přítomností vakuol v cytoplazmě a absencí fragmentace jádra, kondenzace chromatinu i tvorby apoptických tělísek.<sup>115</sup> Lykorin byl testován *in vitro* i proti viru lidské imunitní nedostatečnosti typu 1 (HIV-1), výsledky antivirové aktivity ukázaly nízkou inhibici replikace HIV-1 při  $EC_{50} > 0,5$  mg/ml na infikovaných leukemických MT-4 lidských buňkách.<sup>2</sup>

Dalším alkaloidem lykorinového typu je anhydrolykorin (10), který ve srovnání s ostatními vykazuje větší schopnost inhibovat syntézu kyseliny askorbové. Analgetické, hypotenzní a antiparazitické účinky byly zaznamenány u galanthinu (3). Galanthin navíc působí silnými cholinergními účinky, a proto přitahuje velký zájem v léčbě myasthenia gravis, myopatie a onemocnění centrální nervové soustavy.<sup>116</sup> Ungeremin (11) vykazuje inhibiční aktivitu vůči AChE a bylo u něj prokázáno i antiproliferativní působení vazbou na lidskou topoisomerasu I a IIa.<sup>117</sup> Topoisomerasy jsou enzymy, které umožňují měnit terciární strukturu

DNA, katalyzují změny v jejím vinutí. Účastní se procesů, které se na DNA odehrávají, jako je replikace, transkripce, kondenzace chromosomů. Zablokováním těchto enzymů tak můžeme inhibovat buněčný růst, čehož se využívá u cytostatik, i některých antibiotik.<sup>118</sup> Alkaloidy anhydrolykorin, galanthin a pseudolykorin projevily při testování také antiproliferativní aktivitu, nejvýraznější byla zaznamenána u pseudolykorinu.<sup>2, 37</sup> Mechanismus jeho účinku spočívá v inhibici proteosyntézy a indukci apoptózy.<sup>2</sup>

Souhrnně lze říci, že lykorinový strukturní typ je slibným cílem pro další biologické hodnocení.<sup>2</sup>

## 6.4.2 HOMOLYKORINOVÝ STRUKTURNÍ TYP

Skupina alkaloidů homolykorinového strukturního typu je velice rozsáhlá, avšak jen některé z nich projevují výraznou biologickou aktivitu. Homolykorin (12), 8-*O*-demethylhomolykorin (16) a hippeastrin (13) jsou dobře známé, antiproliferativně působící alkaloidy proti buňkám lidského jaterního karcinomu HepG2, nádoru prostaty LNCaP nebo leukemickým buňkám MOLT-4. Bohužel však vykazují antiproliferativní efekt i na nenádorové primární buňky myších fibroblastů LMTK.<sup>2, 71, 96, 119</sup> U homolykorinu byly prokázány také silné antiretrovirové účinky a hippeastrin je účinný proti *Herpes simplex* typu 1.<sup>3, 88</sup> Homolykorin a 8-*O*-demethylhomolykorin projevily hypotenzní účinek na normotenzní potkany. 8-*O*-demethylhomolykorin podobně jako cytostatikum vinblastin nepřímo interaguje s molekulou DNA.<sup>120</sup> Hippeastrin je antifungálně účinný proti *Candida albicans* a proti hmyzu působí slabě insekticidně.<sup>2, 68</sup> Kandimin (14), který byl poprvé nalezen v *H. argentinum*, byl testován proti *T. vaginalis* a zjistilo se, že inhibuje enzym NTPDasu a 5'-nukleotidasu ještě ve větší míře než lykorin. Kandimin je účinný proti *T. vaginalis* zřejmě taktéž mechanismem indukce buněčné smrti paraptózou jako v případě lykorinu. U homolykorinu a 8-*O*-demethylhomolykorinu se též zkoumala aktivita proti parazitujícím prvokům *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Leishmania donovani* a *Plasmodium falciparum*, ale alkaloidy neprojevily významné antiparazitické účinky.<sup>2</sup>

Biologická aktivita většiny alkaloidů typu homolykorinu je do značné míry stále neznámá.<sup>2</sup>

## 6.4.3 HAEMANTHAMINOVÝ STRUKTURNÍ TYP

### ANTIPROLIFERATIVNÍ AKTIVITA

Haemanthamin (22) prokazatelně inhibuje růst řady nádorových buněk jako je Rauscherova leukémie, leukemické MOLT 4, myší melanom BL-6, jaterní karcinom HepG2, HeLa buňky, nádor prostaty LNCaP.<sup>94-96, 100, 119, 121, 122</sup> Bohužel ale projevil antiproliferativní účinky i na nenádorové fibroblastické LMTK buňky.<sup>96</sup> Haemanthamin působí jako silný selektivní induktor apoptózy v nádorových buňkách potkaního hepatocelulárního karcinomu 5123tc, a to již v mikromolárních koncentracích.<sup>2, 39</sup> Výhodou je, že při stejných koncentracích nepůsobí antiproliferativně na lidské embryonální buněčné linie ledvin HEK 293T.<sup>39</sup> ED<sub>50</sub> byla u haemanthaminu stanovena na 15 μM.<sup>5</sup> Mechanismus apoptického působení prozatím nebyl zcela objasněn. Zřejmě se jedná o inhibici proteosyntézy bloádou vznikající peptidové vazby ve fázi, kdy se enzym peptidyltransferasa váže na ribozomální podjednotku 60S.<sup>123</sup> Později byla prokázána inhibice růstu buněk myšího lymfomu L5178 prostřednictvím tvorby komplexu haemanthaminu s RNA.<sup>111</sup> Nedávná studie potvrdila antiproliferativní účinky tohoto alkaloidu při testování p53-negativní T-lymfoblastové leukémie Jurkat. Expozice haemanthaminu způsobila zvýšení podílu buněk nacházející se v G1 a G2/M fázi buněčného cyklu a současně snížení podílu buněk v S fázi. Příčinou je zřejmě zvýšená exprese proteinu p16 v nádorových buňkách. Tento protein inhibuje cyklin-dependentní kinasy 4 a 6, které katalyzují fosforylaci Rb proteinu. A jak již bylo zmíněno výše, defosforylovaný retinoblastomový protein inaktivuje transkripčního faktory E2F a DP1, bez kterých buňka nemůže vstoupit do S-fáze buněčného cyklu. Buněčný cyklus je pozastaven a apoptóza je indukována.<sup>124</sup>

### ANTIPARAZITICKÁ AKTIVITA

U haemanthaminu byla navíc prokázána *in vitro* významná inhibiční aktivita proti původci malárie, kterým je *Plasmodium falciparum* F32 při IC<sub>50</sub> 1,3 ± 0,2 μM. Tato antimalarická aktivita pravděpodobně souvisí se strukturou alkaloidu. Výrazně antimalaricky působí sloučeniny s dvojnou vazbou mezi uhlíky C-1 a C-2 a methyldioxy-skupinou umístěnou na kruhu A, což jsou strukturní znaky, které právě u haemanthaminu můžeme najít. U derivátů odvozených od haemanthaminu je pro účinek dále potřebná hydroxylová skupina v poloze C-11.<sup>2, 125</sup>

Haemanthamin vykazuje také účinky hypotenzivní a antiretrovirové.<sup>2, 125</sup> Haemanthamin i jeho semisyntetické deriváty působí *in vitro* proti viru chřipky typu A N5H1

při  $EC_{50} = 6,7 \mu M$ .<sup>126</sup> Vittatin (23) izolovaný z *H. vittatum* projevila antiproliferativní aktivitu proti adenokarcinomu tlustého střeva, karcinomu plic a karcinomu ledvin. Vittatin a stejně tak i 11-hydroxyvittatin (25) prokázaly i antibakteriální účinky proti grampozitivnímu *Staphylococcus aureus* a gramnegativní *Escherichia coli*.<sup>2</sup>

#### 6.4.4 MONTANINOVÝ STRUKTURNÍ TYP

Tato skupina je málo početně zastoupena. Alkaloidy montanin (28) a pankracin (27) byly izolovány z druhů hvězdníku rostoucích v Evropě a Jižní Americe – *H. vittatum* a *H. aulicum*. Montanin testovaný na myších vykazoval účinky anxiolytické, antidepressivní a antikonvulzivní. Montanin byl podroben také antiproliferativní studii a projevila vysokou úroveň cytotoxicity. Při hodnocení za použití Ellmanovy metody montanin dále významně inhiboval AChE. Pankracin je antibakteriálně účinný proti *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*, slabě účinný proti *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Trypanosoma cruzi* a *Plasmodium falciparum*. Montaninový strukturní typ alkaloidů představuje jeden z nejzajímavějších typů struktur pro další biologické hodnocení díky svému již prokázanému širokému spektru biologických vlastností.<sup>2</sup>

#### 6.4.5 KRININOVÝ STRUKTURNÍ TYP

Alkaloidy krininového strukturního typu nalezené u rodu hvězdníku nebyly prozatím z hlediska biologických vlastností příliš probádány a pro hlubší pochopení biologické aktivity těchto struktur je zapotřebí jejich dalšího hodnocení.<sup>2, 127</sup>

#### 6.4.6 TAZETTINOVÝ STRUKTURNÍ TYP

##### ANTIPROLIFERATIVNÍ AKTIVITA

Tazettin (30) vzniká jako artefakt z chemicky labilního prekursoru pretazettinu (32).<sup>2, 100</sup> Tazettin působí bohužel jen mírně antiproliferativně proti primárním buňkám fibroblastické linie LMTK a také vykazuje jen velmi slabé cytotoxické účinky proti leukemickým buňkám Rauscher.<sup>128</sup> Projevila též mírnou hypotenzní a antimalarickou aktivitu a interakce s DNA.<sup>68, 120, 129</sup> Také alkaloid 3-*epi*-makronin (33) působí jen mírně antiproliferativně. Pretazettin je naproti tomu farmakologicky mnohem zajímavější, a to díky své antivirové i antiproliferativní aktivitě. Bohužel však omezená stabilita tohoto alkaloidu může být překážkou v praktickém použití. Pretazettin jedním z nejaktivnějších amarylkovitých alkaloidů v boji proti T-lymfoidním buněčným liniím MOLT-4 a inhibuje růst buněk HeLa.<sup>2, 101</sup> Je terapeuticky

účinný proti Ehrlichovu ascitickému karcinomu, spontánní AKR lymfocytární leukémii a Lewisovu karcinomu plic. Je používán v kombinaci s alkylačními látkami, interagujícími s DNA, v léčbě pokročilé Rauscherovy leukémie.<sup>128, 130</sup> Pretazettin inhibuje působení P-glykoproteinu, který hraje roli efluxního transmembránového transportéru k extracelulárnímu transportu látek. Také prokazatelně posílil účinky doxorubicinu při použití na rezistentní formy myších leukémií.<sup>131</sup>

#### ANTIVIROVÁ AKTIVITA

Vedle antiproliferativní aktivity pretazettin projevil i účinky antivirové u různých typů onkogenních virů a je účinný proti flavivirům nebo *Herpes simplex*. Děje se tak díky jeho schopnosti vazby a inhibice virové RNA-dependentní DNA polymerasy.<sup>68, 85</sup> Studie zmiňují též schopnost alkaloidu inhibovat proteosyntézu potlačením tvorby peptidových vazeb u eukaryotických buněk.<sup>2, 5, 85, 116</sup>

Pretazettin izolovaný z *H. psittacinum* byl testován také na schopnost inhibovat AChE, ale neprokázal žádné významné působení proti tomuto enzymu.<sup>2</sup>

### 6.4.7 NARCIKLASINOVÝ STRUKTURNÍ TYP

Trisferidin (40) s narciklasinovým typem struktury má vysokou antiretrovirovou účinnost, ale též nízký terapeutický index. Narciklasin a pankratistatin jsou nejvíce studované alkaloidy této skupiny, ale nikdy nebyly nalezeny v rodu *Hippeastrum*. Obě sloučeniny působí silně antimitoticky a antiproliferativně. Biologická aktivita alkaloidů *N*-methylkrinasiadin (38) a faminu (39) prozatím nebyla hodnocena.<sup>2</sup>

### 6.4.8 GALANTHAMINOVÝ STRUKTURNÍ TYP

#### INHIBIČNÍ AKTIVITA VŮČI AChE A BUCHE

Galanthamin (41) je nejvíce studovaným alkaloidem čeledi Amaryllidaceae, a to z hlediska biologické aktivity, klinické odpovědi, tolerance i bezpečnosti. Farmakologicky významná aktivita galanthaminu byla náhodně objevena bulharskými vědci na počátku 50. let předchozího století.<sup>132</sup> Následně byl experimentálně využíván k léčbě různých neurologických onemocnění jako je dětská obrna, myasthenia gravis, demence či paralytická poliomyelitida. Nejvyužívanější vlastností alkaloidu je selektivní, reverzibilní a kompetitivní inhibice AChE a současná schopnost alostericky modulovat nikotinový neuronální receptor pro acetylcholin (ACh).<sup>2, 133</sup> Jeho působení zvyšuje hladinu ACh a pomáhá při léčbě pacientů trpících ranými

stadii AD. K terapii tohoto neurodegenerativního onemocnění se využívá hydrobromidová sůl galanthaminu a je prokázáno, že její použití u pacientů vede ke zlepšení kognitivních, behaviorálních i funkčních symptomů.<sup>132</sup> Je dostupná nejčastěji pod komerčními názvy jako Nivalin, Reminyl nebo Razadyne. Galanthamin má vynikající farmakologický profil a vyšší toleranci než původní AChEi – fysostigmin nebo takrin.<sup>2, 5</sup> Po terapeutickém úspěchu galanthaminu se zintenzivnilo hledání nových AChEi. *Epi*-galanthamin s hydroxylovou skupinou v poloze  $\alpha$  a narwedín (47) s ketoskupinou v poloze C3 jsou také aktivními AChEi, ale asi 130krát slabšími než galanthamin. Ztráta methylové skupiny na atomu dusíku jako v *N*-demethylgalanthaminu (45) snižuje jeho aktivitu 10krát. Alkaloid 11 $\beta$ -hydroxygalanthamin (57) izolovaný z *H. papilio*, u kterého najdeme hydroxylovou substituci v poloze C11, byl asi 10krát méně biologicky aktivní než galanthamin. Na druhé straně sangvinin (44), který má namísto methoxylové skupiny na uhlíku C9 skupinu hydroxylovou, je asi 10krát účinnější než galanthamin.<sup>2</sup>

#### DALŠÍ BIOLOGICKÁ AKTIVITA

Galanthamin byl testován *in vitro* i proti viru HIV-1. Výsledky testů ukázaly, že galanthamin, a stejně tak i jeho strukturální izomer chlidanthin (42) neinhibují replikaci HIV-1 infikovaných leukemických buněk MT-4, ale ani nebyly toxické pro zdravé buňky při EC<sub>50</sub> a CC<sub>50</sub> > 20 mg/ml.<sup>2</sup> Další významné farmakologické účinky galanthaminu zahrnují schopnost zesílit nervosvalový přenos zásahem do iontových transportů na membráně.<sup>85, 134</sup> Je také známo, že způsobuje bradykardii nebo poruchy atrioventrikulárního vedení. Je již dlouho používán jako reverzní látka v anestetické praxi, inhibuje traumatický šok a význam má také v léčbě nikotinové závislosti.<sup>135, 136</sup> Kromě toho působí galanthamin jako mírné analeptikum, vykazuje analgetické účinky srovnatelné s morfinem, ale bez nežádoucího depresivního vlivu na dýchací centrum, působí úlevu při jet lagu, únavovém syndromu, má pozitivní účinky na mužskou impotenci, alkoholismus a při aplikaci galanthaminu ve formě očních kapek snižuje nitrooční tlak.<sup>72, 85, 137, 138</sup> Galanthamin navíc snižuje krevní tlak a má i slabou antimalarickou aktivitu.<sup>68, 129</sup> Sloučenina nevykazuje žádné cytotoxické působení.<sup>2, 5</sup>

#### GALANTHAMIN V TERAPII ALZHEIMEROVY CHOROBY

V terapii AD se z amarylkovitých alkaloidů uplatnil zatím jen galanthamin. Jedná se o látku s duálním mechanismem účinku. Potencuje cholinergní neurotransmisi tím, že inhibuje cholinesterasy, ale také alostericky moduluje nikotinové receptory. Galanthamin je kompetitivní a reverzibilní inhibitor AChE, to znamená, že soutěží s ACh o vazbu na tento



enzym. Čím je vyšší koncentrace ACh, tím je galanthamin méně účinný v inhibici AChE.<sup>61</sup> Galanthamin je k AChE 13–50krát selektivnější než k BuChE.<sup>139</sup> Ve srovnání s ostatními AChEi je galanthamin slabším inhibitorem tohoto enzymu a inhibice je závislá na dávce.<sup>140</sup> AD způsobuje v mozku redukci nikotinových receptorů, které jsou důležité pro paměť a učení. Galanthamin množstvím funkčních nikotinových receptorů zvyšuje, čímž se stává unikátním mezi ostatními AChEi. Tento duální mechanismus ovlivnění AD je obzvláště výhodný, protože alosterická modulace nikotinových receptorů poskytuje aditivní terapeutický účinek k inhibici AChE.<sup>141</sup> Galanthamin také chrání buňky proti apoptóze indukované  $\beta$ -amyloidem. Mírně zvyšuje koncentraci cytosolového vápníku i expresi antiapoptotického proteinu Bcl-2. Tento mechanismus rovněž přispívá k příznivému působení na pacienty s Alzheimerovou chorobou.<sup>142</sup> Díky protektivnímu účinku galanthaminu na neurony proti jejich poškození zapříčiněnému anoxií je tento alkaloid výhodný v léčbě mírné až středně závažné Alzheimerovy choroby, ale i vaskulární demence.<sup>143</sup> Galanthamin byl porovnáván se svými analogy. 6-O-acetyl-6-O-demethylgalanthamin hydrochlorid a 6-O-demethyl-6-O-[(adamantan-1-yl)-karbonyl]galanthamin hydrochlorid jsou proléčiva 6-O-demethylgalanthaminu, což je látka inhibující AChE 10–20krát silněji než galanthamin a je k AChE selektivnější než k BuChE. Použití analoga galanthaminu nebo jeho kombinace s dalšími látkami by mohlo být v terapii AD ještě přínosnější než samotný galanthamin, avšak je zapotřebí dalších studií.<sup>139</sup>

## 6.4.9 JINÉ STRUKTURNÍ TYPY

Ismin (50) projevoval významný hypotenzní účinek na testovaných potkaních a cytotoxicitu proti lymfoidním MOLT-4 a LMTK fibroblastickým buněčným liniím. Pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie byly zjištěny různé poměry mezi lykosininem B (63) a lykorinem (1) v extraktu z *H. breviflorum*, jež prokázaly význačnou aktivitu proti *Trichomonas vaginalis*. Dosud nebyly biologicky hodnoceny alkaloidy vittakarbolin (52), galanthindol (53) a O-methylismin (51).<sup>2</sup>

# 7 ZÁVĚR

*Hippeastrum* představuje významný rod čeledi Amaryllidaceae, který má značný potenciál k využití ve farmacii.

V průběhu posledních 50 let přinesl tento rod nejméně 56 různých, strukturně definovaných alkaloidů. Izolované alkaloidy byly na základě jejich struktury rozděleny na lykorinový, homolykorinový, krininový, galanthaminový, narciklasinový, tazettinový, haemanthaminový a montaninový strukturní typ. Struktura těchto alkaloidů nejspíš úzce souvisí s jejich biologickou aktivitou. Nejpočetněji je v druzích rodu *Hippeastrum* pravděpodobně zastoupen lykorinový strukturní typ, který byl nalezen téměř u všech zástupců. Na druhé straně jsou alkaloidy, které se charakteristicky vyskytují jen u několika rostlinných druhů tohoto rodu. Příkladem může být montanin, který byl izolován zatím z jediného druhu hvězdníku nebo pankracin, jenž byl nalezen u dvou druhů.

Jedním z cílů této diplomové práce bylo shrnout současné poznatky o biologické aktivitě alkaloidů získaných z druhů rodu *Hippeastrum*. Biologické účinky byly testovány i při studiu jiných rostlinných druhů čeledi Amaryllidaceae, jelikož se tyto alkaloidy nacházejí napříč celou čeledí rostlin. Tyto alkaloidy pojí velmi rozmanité biologické účinky, mezi nejvýznamnější u rodu *Hippeastrum* patří antiproliferativní, antivirové nebo inhibiční aktivita vůči AChE a BuChE.

Nejvýznamnější antiproliferativní aktivita byla, podobně jako u ostatních rodů čeledi Amaryllidaceae, i u rodu *Hippeastrum* prokázána u alkaloidů lykorinového strukturního typu. Z pohledu cytotoxicity patří k nejúčinnějším sloučeninám lykorinového typu vedoucí představitel skupiny lykorin. Zajímavé antiproliferativní účinky projevuje i pseudolykorin, homolykorin, 8-*O*-demethylhomolykorin, hippeastrin, haemanthamin a vittatin. Významný je i antiproliferativní účinek pretazettinu, ovšem omezená stabilita tohoto alkaloidu výrazně limituje jeho praktické použití. Některé alkaloidy tohoto rodu mají velký potenciál k uplatnění v klinické praxi zejména proto, že mají schopnost selektivního antiproliferativního působení na nádorové buňky a neohrožují tak buňky zdravé. Příkladem může být selektivita účinku lykorinu k buněčné linii HL-60 či haemanthaminu k buňkám hepatocelulárního karcinomu 5123tc. Velice výhodná je i antiproliferativní aktivita lykorinu namířená proti buňkám rezistentním k apoptóze, což by mohlo být přínosem v léčbě rakovinných metastáz.

Protinádorová aktivita *in vivo* byla z izolovaných alkaloidů testována prozatím pouze u lykorinu. Bylo by vhodné do budoucna rozšířit testování protinádorové aktivity u dalších slibných kandidátů na jejich léčebné uplatnění.

Alkaloidy galanthaminového strukturního typu projevily nejsilnější inhibiční aktivitu vůči enzymům AChE a BuChE. Jako jediný v praxi se zatím uplatnil pouze galanthamin. Alkaloid sangvinin i 6-*O*-demethylgalanthamin je přitom v inhibici zmiňovaného enzymu AChE mnohonásobně účinnější.

Alkaloidy prokázaly také účinky proti celé řadě parazitů, hub a virů. Významná je antimalarická účinnost lykorinu a haemanthaminu, proti *Herpes simplex* slibně působí hippeastrin, pretazettin či lykorin.

Tato diplomová práce shrnuje současné poznatky o fytochemicky významných druzích rodu *Hippeastrum* i jejich sekundárních metabolitech. Izolované alkaloidy mají díky svým prokázaným biologickým účinkům značný potenciál pro farmaceutické a medicínské využití. Zejména některé druhy rodu *Hippeastrum* jsou schopny produkovat vysokou hladinu galanthaminu, která je srovnatelná s druhy jiných rodů, které se v současnosti používají pro komerční výrobu tohoto alkaloidu. Některé alkaloidy rodu *Hippeastrum* disponují značnou biologickou aktivitou, problémem zůstává izolace nedostatečného množství těchto metabolitů z rostlin. Chemická syntéza těchto látek by tudíž mohla posouzení biologických účinků usnadnit. Vedle chemické syntézy je potřeba dalších studií zabývajících se novými způsoby izolace alkaloidů z rodu *Hippeastrum*, zvláště po dosavadních poznatcích o výrazné antiproliferativní, AChEi, antivirové a další biologické aktivitě. Příští práce by měly zaměřit svou pozornost také na mechanismy účinku izolovaných biologicky aktivních látek, hlubší průzkum vztahů mezi strukturou sloučenin a účinkem, kvantitativní zastoupení alkaloidů v jednotlivých rostlinných druzích a fytochemické hodnocení dalších druhů rostlin rodu *Hippeastrum*.

# 8 LITERATURA

- [1] Novák J.: *Jedovaté rostliny kolem nás*. Grada Publishing, a.s., Praha 2011.
- [2] De Andrade J.P., Pigni N.B., Torras-Claveria L., et al.: *Rev. Latinoam. Quim.* 40, 83 (2012).
- [3] Takos A.M. a Rook F.: *Int. J. Mol. Sci.* 14, 11713 (2013).
- [4] Singh A., Desgagné-Penix I.: *Plant Sci. Today* 1, 114 (2014).
- [5] Dalecká M., Havelek R., Královec K., et al.: *Chem. Listy* 107, 701 (2013).
- [6] Habartová K., Cahlíková L., Řezáčová M., et al.: *Nat. Prod. Commun.* 11, 1 (2016).
- [7] Kornienko A., Evidente A.: *Chem. Rev.* 108, 1982 (2008).
- [8] Votrubová O.: *Anatomie rostlin*. Karolinum, Praha 2010.
- [9] Cullen J., Knees S. G., Cubey H. S.: *The European Garden Flora, Flowering Plants: A Manual for the Identification of Plants Cultivated in Europe, Both Out-of-Doors and Under Glass. Angiospermae – Monocotyledons*. Cambridge University Press, Cambridge 2011.
- [10] <http://www2.biologie.fu-berlin.de/sysbot/poster/poster1.pdf>, staženo 3.4.2018
- [11] Kunte L., Zelený V.: *Okrasné rostliny tropů a subtropů*. Grada Publishing, a.s., Praha 2009.
- [12] Meerow A. W., Van Scheepen J., Dutilh J. H. A.: *Taxon* 46, 15 (1997).
- [13] El-Naggar A. H., El-Nasharty A.B.: *Am.-Eurasian J. Agric. Environ. Sci.* 6, 360 (2009).
- [14] Walters S. M., Brady A., Brickell C. D., et al.: *The European Garden Flora: A Manual for the Identification of Plants Cultivated in Europe, Both Out-of-Doors and Under Glass. Pteridophyta, Gymnospermae, Angiospermae – Monocotyledons*. Cambridge University Press, Cambridge 2001.
- [15] Howard T. M.: *Bulbs for warm climates*. University of Texas Press, Austin 2001.
- [16] *Hippeastrum vittatum*. Biolib [online]. Dostupné z: <https://www.biolib.cz/cz/taxonimage/id218729/?taxonid=62391>

- [17] *Hippeastrum bifidum*. phytograph.co.uk [online]. Dostupné z:  
<http://www.phytograph.co.uk/h/hi/hippeastrumbifidum/species.html>  
Staženo 31.7.2018
- [18] <https://botany.cz/cs/hippeastrum-striatum/>  
Staženo 1.8.2018
- [19] <https://www.backyardgardener.com/plantname/hippeastrum-candidum-amaryllis/>,  
staženo 1.8.2018
- [20] <http://www.amaryllidaceae.org/Hippeastrum/>, staženo 1.8.2018
- [21] <https://www.pacificbulbsociety.org/pbswiki/index.php/Hippeastrum>, staženo  
17.3.2018
- [22] <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-278253>, staženo 13.3.2018  
Staženo 9.3.2018
- [23] *Hippeastrum puniceum*. Useful Tropical Plants Database [online]. Dostupné z:  
<http://tropical.theferns.info/image.php?id=Hippeastrum+puniceum>  
Staženo 12.3.2018
- [24] *Hippeastrum psittacinum*. PlantSystematics.org [online]. Dostupné z:  
[http://www.plantsystematics.org/imgs/shimizu/r/Amaryllidaceae\\_Hippeastrum\\_psittacinum\\_36420.html](http://www.plantsystematics.org/imgs/shimizu/r/Amaryllidaceae_Hippeastrum_psittacinum_36420.html)  
Staženo 14.3.2018
- [25] *Hippeastrum aulicum*. Sweetgum and Pines [online]. Dostupné z:  
<https://sweetgumandpines.wordpress.com/2017/11/01/hippeastrum-aulicum/>  
Staženo 15.3.2018
- [26] <https://www.brazilplants.com/amaryllidaceae/fotoamaryllidaceae-2.html>, staženo  
1.8.2018
- [27] Giordani R. B.: *Estudo fitoquímico de Hippeastrum morelianum e Hippeastrum santacatarina: duas espécies de Amaryllidaceae*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazílie, 2007.

- [28] *Hippeastrum morelianum*. PlantSystematics.org [online]. Dostupné z: [http://www.plantsystematics.org/imgs/shimizu/r/Amaryllidaceae\\_Hippeastrum\\_morelianum\\_36422.html](http://www.plantsystematics.org/imgs/shimizu/r/Amaryllidaceae_Hippeastrum_morelianum_36422.html)
- Staženo 1.8.2018
- [29] [http://www.rareplants.es/shop/product.asp?P\\_ID=13208](http://www.rareplants.es/shop/product.asp?P_ID=13208), staženo 4.3.2019
- [30] *Hippeastrum glaucescens*. Jim Shields' Garden Notes [online]. Dostupné z: <http://www.shieldsgardens.com/Blogs/Garden/201203.html>
- Staženo 1.8.2018
- [31] <https://www.rhs.org.uk/Plants/57580/i-Hippeastrum-papilio-i/Details>, staženo 1.8.2018
- [32] *Hippeastrum papilio*. Botanic Gardens of South Australia [online]. Dostupné z: <https://www.environment.sa.gov.au/botanicgardens/blogs/around-the-gardens/hippeastrum-papilio>
- Staženo 1.8.2018
- [33] <http://hortuscamden.com/plants/view/hippeastrum-breviflorum-herb>, staženo 1.8.2018
- [34] *Hippeastrum breviflorum*. Pinterest [online]. Dostupné z: <https://cz.pinterest.com/pin/749708669191673453/?lp=true>
- Staženo 1.8.2018
- [35] Cahlíková L., Kulhánková A., Urbanová K., et al.: Nat. Prod. Commun. 5, 1201 (2010).
- [36] Kulhánková A., Cahlíková L., Novák Z., et al.: Chem. Biodiversity 10, 1120 (2013).
- [37] Van Goietsenoven G., Andolfi A., Lallemand B., et al.: J. Nat. Prod. 73, 1223 (2010).
- [38] Evidente A., Kireev A. S., Jenkins A. R., et al.: Planta Med. 75, 501 (2009).
- [39] McNulty J., Nair J. J., Codina C., et al.: Phytochemistry 68, 1068 (2007).
- [40] Griffin C., Hamm C., McNulty J., et al.: Cancer Cell Int. 10, 6 (2010).
- [41] Dumont P., Ingrassia L., Rouzeau S., et al.: Neoplasia 9, 766 (2007).
- [42] <http://www.szu.cz/tema/prevence/nadorova-onemocneni>, staženo 1.3.2019
- [43] <https://www.linkos.cz/slovnicek/nador/>, staženo 1.3.2019

- [44] Schottenfeld D., Fraumeni J. F. Jr.: *Cancer Epidemiology and Prevention*, Oxford University Press, Oxford 2006.
- [45] Miller A. B., Hoogstraten B., Staquet M., et al.: *Cancer* 47, 207 (1981).
- [46] Nečas O. a kol.: *Obecná biologie pro lékařské fakulty*. H&H, Jinočany 2000.
- [47] Nečas E. a kol.: *Obecná patologická fyziologie*. Karolinum, Praha 2013.
- [48] Alberts B., Bray D., Johnson A., et al.: *Základy buněčné biologie*. Espero Publishing, Ústí nad Labem 1998.
- [49] Masopust J., Průša R.: *Patobiochemie buňky*. Univerzita Karlova, Praha 2003.
- [50] Zvěřová M.: *Alzheimerova demence*, Grada Publishing, Praha 2007.
- [51] Wimo A., Winblad B., Aguero-Torres H., et al.: *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 17, 63 (2003).
- [52] Selkoe D. J.: *Trends Cell Biol.* 8, 447 (1998).
- [53] Silbernagl S., Lang F.: *Atlas patofyziologie*. Grada Publishing, Praha 2012.
- [54] Goedert M., Spillantini M. G.: *Science* 314, 777 (2006).
- [55] Hardy J., Selkoe D. J.: *Science* 297, 353 (2002).
- [56] Lahiri D. K., Farlow M. R., Greig N. H., et al.: *Dev. Res.* 56, 267 (2002).
- [57] Lleó A.: *Curr. Genomics* 8, 550 (2007).
- [58] Nicolet Y., Lockridge O., Masson P., et al.: *J. Biol. Chem.* 278, 41141 (2003).
- [59] Moran M. A., Mufson E. J., Gomez-Ramos P.: *Acta Neuropathol.* 85, 362 (1993).
- [60] Giacobini E.: *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 18, 1 (2003).
- [61] Švestka J.: *Psychiatrie*. Tigis, Praha 2001.
- [62] Jiráček R.: *Klin. Farmakol. Farm.* 18, 212 (2004).
- [63] <https://www.tribune.cz/clanek/40468-proteazy-degradujici-beta-amyloid-v-lecbe-alzheimerovy-choroby>, staženo 1.3.2019
- [64] Jin Z.: *Nat. Prod. Rep.* 28, 1126 (2011).
- [65] Hudlický T., Rinner U., Gonzalez D., et al.: *J. Org. Chem.* 67, 8726 (2002).

- [66] Arrigoni O., Arrigoni-Liso R., Calabrese G.: *Nature* 256, 513 (1975).
- [67] Del Giudice L., Massardo D. R., Pontieri P., et al.: *Gene* 354, 9 (2005).
- [68] Bastida J., Berkov S., Torras L., et al.: *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences II*. Transworld Research Network, Kerala 2011.
- [69] Evidente A., Andolfi A., Abou-Donia A. H., et al.: *Phytochemistry* 65, 2113 (2004).
- [70] Tanker M., Çitoglu G., Gumusel B., et al.: *Int. J. Pharmacogn.* 34, 194 (1996).
- [71] Fennell C. W., van Staden J.: *J. Ethnopharmacol.* 78, 15 (2001).
- [72] Hanks G. R. (Ed.): *Narcissus and daffodil: the genus Narcissus*. Taylor and Francis, London 2002.
- [73] Abdalla S., Abu Zarga M., Sabri S.: *Fitoterapia* 64, 518 (1993).
- [74] Houghton P. J., Agbedahunsi J. M., Adegbulugbe A.: *Phytochemistry* 65, 2893 (2004).
- [75] Bednář M., Fraňková V., Schindler J., et al.: *Lékařská mikrobiologie*. Marvil, Praha 1996.
- [76] Lüllmann H., Mohr K., Hein L.: *Barevný atlas farmakologie*. Grada Publishing, Praha 2012.
- [77] <https://www.lekari-bez-hranic.cz/malarie>, staženo 29.1.2019
- [78] Fendrich Z.: *Klin. Farmakol. Farm.* 19, 89 (2005).
- [79] Hwang Y. C., Chu J. J., Yang P. L., et al.: *Antiviral Res.* 77, 232 (2008).
- [80] Deng L., Dai P., Ciro A., et al.: *J. Virol.* 81, 13392 (2007).
- [81] Li Y., Liu J., Tang L. J., et al.: *Oncol. Rep.* 17, 377 (2007).
- [82] Ieven M., Van den Bergue D. A., Vlietinck A.: *Planta Med.* 49, 109 (1983).
- [83] Ieven M., Vlietinck A., Van den Bergue D. A., et al.: *J. Nat. Prod.* 45, 564 (1982).
- [84] Gabrielsen B., Monath T. P., Huggins J. W., et al.: *J. Nat. Prod.* 55, 1569 (1992).
- [85] Ghosal S., Saini K. S., Razdan S.: *Phytochemistry* 24, 2141 (1985).
- [86] Li S. Y., Chen C., Zhang H. Q., et al.: *Antiviral Res.* 67, 18 (2005).
- [87] Szlavik L., Gyuris A., Minárovits J., et al.: *Planta Med.* 70, 871 (2004).



- [88] Renard-Nozaki J., Kim T., Imakura Y., et al.: *Res. Virol.* *140*, 115 (1989).
- [89] Cordell G. A. (Ed.): *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. Academic Press, San Diego 1998.
- [90] Papas T. S., Sandhaus L., Chirigos M. A., et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *52*, 88 (1973).
- [91] Vrijisen R., Van der Berghe D. A., Vlietinck A. J., et al.: *J. Biol. Chem.* *261*, 505 (1986).
- [92] Nakagawa Y., Uyeo S., Yayima H.: *Chem. Ind.* *42*, 1238 (1956).
- [93] Ghosal S., Shanthy A., Kumar A., et al.: *Phytochemistry* *24*, 2703 (1985).
- [94] Likhitwitayawuid K., Angerhofer C. K., Chai H., et al.: *J. Nat. Prod.* *56*, 1331 (1993).
- [95] Lin L. Z., Hu S. F., Chai H. B., et al.: *Phytochemistry* *40*, 1295 (1995).
- [96] Weniger B., Italiano L., Beck J. P., et al.: *Planta Med.* *61*, 77 (1995).
- [97] Nair J. J., Campbell W. E., Gammon D. W., et al.: *Phytochemistry* *49*, 2539 (1998).
- [98] Min B. S., Gao J. J., Nakamura N., et al.: *Chem. Pharm. Bull.* *49*, 1217 (2001).
- [99] Kushida N., Atsumi S., Koyano T., et al.: *Drug Exp. Clin. Res.* *23*, 151 (1997).
- [100] Furusawa E., Irie H., Combs D., et al.: *Chemotherapy* *26*, 36 (1980).
- [101] Jimenez A., Santos A., Alonso G., et al.: *Biochim. Biophys. Acta* *425*, 342 (1976).
- [102] Hua D. H., Saha S., Takemoto D. J.: *Anticancer Res.* *17*, 2435 (1997).
- [103] Yui S., Mikami M., Kitahara M., et al.: *Immunopharmacology* *40*, 151 (1998).
- [104] Mikami M., Kitahara M., Kitano M., et al.: *Biol. Pharm. Bull.* *22*, 674 (1999).
- [105] Abdel-Halim O. B., Morikawa T., Ando S., et al.: *J. Nat. Prod.* *67*, 1119 (2004).
- [106] Liu J., Hu W. X., He L. F., et al.: *FEBS Lett.* *17*, 245 (2004).
- [107] Liu J., Hu W. X., He L. F., et al.: *FEBS Lett.* *578*, 245 (2004).
- [108] McNulty J., Nair J. J., Little J. R. L., et al.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* *20*, 5290 (2010).
- [109] Griffin C., Sharda N., Sood D., et al.: *Cancer Cell Int.* *7*, 10 (2007).
- [110] McNulty J., Nair J. J., Bastida J., et al.: *Phytochemistry* *70*, 913 (2009).

- [111] Hohmann J., Forgo P., Molnár J., et al.: *Planta Med.* 68, 454 (2002).
- [112] Liu X.S., Jiang J., Jiao X.Y., et al.: *Cancer Lett.* 274, 16 (2009).
- [113] Chase M. W., Reveal J. L., Fay M. F.: *Bot. J. Linn. Soc.* 161, 132 (2009).
- [114] Lamoral-Theys D., Andolfi A., Van Goietsenoven G., et al.: *J. Med. Chem.* 52, 6244 (2009).
- [115] Lockshin R. A., Zakeri Z.: *Curr. Opin. Cell Biol.* 14, 727 (2002).
- [116] Cordell G. A.: *Introduction to Alkaloids: A biogenetic approach*. Wiley, New York 1981.
- [117] Casu L., Cottiglia F., Leonti M., et al.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 7041 (2011).
- [118] <http://lekarske.slovníky.cz/pojem/topoizomerazy>, staženo 28.2.2019
- [119] Antoun M. D., Mendoza N. T., Rios Y. R.: *J. Nat. Prod.* 56, 1423 (1993).
- [120] Schmeda-Hirschmann G., Astudillo L., Bastida J., et al.: *Bol. Soc. Chil. Quim.* 45, 515 (2000).
- [121] Youssef D. T. A., Frahm A. W.: *Planta Med.* 64, 669 (1998).
- [122] Alarcón M., Cea G., Weigert G.: *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 37, 508 (1986).
- [123] Baez A., Vazquez D.: *Biochim. Biophys. Acta* 518, 95 (1978).
- [124] Havelek R., Seifrtová M., Královec K., et al.: *Phytomedicine* 21, 479 (2014).
- [125] Cedrón J. C., Gutiérrez D., Flores N., et al.: *Bioorg. Med. Chem.* 20, 5464 (2012).
- [126] He M., Qu C., Gao O., et al.: *RSC Adv.* 5, 16574 (2015).
- [127] Guo Y.: *Research on the Alkaloids of Amaryllidaceae Plants: Genera Lycoris and Hippeastrum*. Universitat de Barcelona, Barcelona 2015.
- [128] Furusawa E., Furusawa S., Lee J. Y., et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 152, 186 (1976).
- [129] Schmeda-Hirschmann G., Rodriguez J. A., Loyola J. I., et al.: *Pharm. Pharmacol. Commun.* 6, 309 (2000).
- [130] Furusawa E., Suzuki N., Furusawa S., et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 149, 771 (1975).
- [131] Zupkó I., Réthy B., Hohmann J., et al.: *In Vivo* 23, 41 (2009).

- [132] Greenblatt H. M., Kryger G., Lewis T., et al.: *FEBS Lett.* 463, 321 (1999).
- [133] Maelicke A., Samochocki M., Jostock R., et al.: *Biol. Psychiatry* 49, 279 (2001).
- [134] Radicheva N., Mileva K., Stoyanova N., et al.: *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 21, 5 (1999).
- [135] Brossi A. (Ed.): *The Alkaloids*. Academic Press, New York 1987.
- [136] Eichhorn J., Takada T., Kita Y., et al.: *Phytochemistry* 49, 1037 (1998).
- [137] Bastida J., Llabrés J. M., Viladomat F., et al.: *J. Nat. Prod.* 50, 199 (1987).
- [138] Blacker C. V. R., Greenwood D. T., Wesnes K. A., et al.: *J. Am. Med. Assoc.* 292, 1195 (2004).
- [139] Bores G. M., Huger F. P., Petko W., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 277, 728 (1996).
- [140] Fulton B., Benfield P.: *Drugs Aging* 9, 60 (1996).
- [141] Standridge J. B.: *Clin. Ther.* 26, 615 (2004).
- [142] Arias E, Alés E., Gabilan N. H., et al.: *Neuropharmacology* 46, 103 (2004).
- [143] Sobrado M., Roda J. M., López M. G., et al.: *Neurosci. Lett.* 365, 132 (2004).
- [144] King R. C., Stansfield W. D., Mulligan P. K.: *A Dictionary of Genetics*. Oxford University Press, Oxford 2013.

## 9 SEZNAM ZKRATEK

A $\beta$	$\beta$ -amyloid
ACh	acetylcholin
AChE	acetylcholinesterasa
AChEi	inhibitory acetylcholinesterasy
AD	Alzheimerova choroba
BuChE	butyrylcholinesterasa
CC <sub>50</sub>	Statisticky odvozená koncentrace látky, která způsobí 50% snížení viability buněk (cytotoxický efekt) za definovaných podmínek.
CDK	cyklin-dependentní kinasa
CNS	centrální nervový systém
DNA	kyselina deoxyribonukleová
DP1	transkripční faktor
EC <sub>50</sub>	Statisticky odvozená koncentrace látky, která způsobí 50% odezvu (efekt) za definovaných podmínek.
E2F	transkripční faktor
GABA	kyselina $\gamma$ -aminomáselná
HEK 293T	lidské embryonální buněčné linie ledvin
HeLa	nesmrtelná buněčná kultura pocházející z nádoru děložního hrdla Henrietty Lacksové <sup>144</sup>
HIV-1	virus lidské imunitní nedostatečnosti typu 1
IC <sub>50</sub>	Statisticky odvozená koncentrace látky, která způsobí 50% inhibiční efekt specifické biologické nebo biochemické funkce za definovaných podmínek.
Kras-NRK	transformované fibroblasty

LMTK	primární buňky myších fibroblastů
NFTs	neurofibrilární klubka
NTPDasa	nukleosid trifosfát difosfohydrolasa
Rb	retinoblastomový protein
RNA	kyselina ribonukleová
SARS	těžký akutní respirační syndrom
SPs	senilní plaky
TNF- $\alpha$	tumor nekrotizující faktor $\alpha$

# 10 SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obr. 1:</b> Biosyntéza hlavních strukturních typů alkaloidů čeledi Amaryllidaceae .....	12
<b>Obr. 2:</b> <i>Hippeastrum vittatum</i> .....	15
<b>Obr. 3:</b> <i>Hippeastrum bifidum</i> .....	16
<b>Obr. 4:</b> <i>Hippeastrum striatum</i> .....	17
<b>Obr. 5:</b> <i>Hippeastrum argentinum</i> .....	17
<b>Obr. 6:</b> <i>Hippeastrum puniceum</i> .....	18
<b>Obr. 7:</b> <i>Hippeastrum psittacinum</i> .....	19
<b>Obr. 8:</b> <i>Hippeastrum solandriflorum</i> .....	20
<b>Obr. 9:</b> <i>Hippeastrum aulicum</i> .....	21
<b>Obr. 10:</b> <i>Hippeastrum santacatarina</i> .....	22
<b>Obr. 11:</b> <i>Hippeastrum morelianum</i> .....	23
<b>Obr. 12:</b> <i>Hippeastrum glaucescens</i> .....	23
<b>Obr. 13:</b> <i>Hippeastrum papilio</i> .....	24
<b>Obr. 14:</b> <i>Hippeastrum breviflorum</i> .....	25
<b>Obr. 15:</b> <i>Struktury alkaloidů lykorinového typu</i> .....	34
<b>Obr. 16:</b> <i>Struktury alkaloidů homolykorinového typu</i> .....	34
<b>Obr. 17:</b> <i>Struktury alkaloidů haemanthaminového typu</i> .....	35
<b>Obr. 18:</b> <i>Struktury alkaloidů montaninového typu</i> .....	35
<b>Obr. 19:</b> <i>Struktury alkaloidů krininového typu</i> .....	36
<b>Obr. 20:</b> <i>Struktury alkaloidů tazettinového typu</i> .....	37
<b>Obr. 21:</b> <i>Struktury alkaloidů narciklasinového typu</i> .....	37
<b>Obr. 22:</b> <i>Struktury alkaloidů galanthaminového typu</i> .....	38

**Obr. 23:** *Struktury alkaloidů jiných typů* ..... 40

# 11 SEZNAM TABULEK

<b>Tabulka 1.</b> Taxonomické zařazení .....	14
<b>Tabulka 2.</b> Alkaloidy identifikované v rostlinách rodu <i>Hippeastrum</i> .....	27
<b>Tabulka 3.</b> Význam zkratk linií nádorových buněk .....	41



# ABSTRAKT

Autor: Jana Öhlschlegelová

Název: Alkaloidy čeledi Amaryllidaceae: rod *Hippeastrum*

Diplomová práce

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické botaniky

2019, 74 s.

**Klíčová slova:** *Hippeastrum*, Amaryllidaceae, alkaloidy, antiproliferativní aktivita, Alzheimerova choroba, inhibitory cholinesteras, galanthamin

Cílem této diplomové práce bylo shrnutí současných poznatků o alkaloidech izolovaných z vybraných rostlin rodu *Hippeastrum* čeledi Amaryllidaceae. Byla přiblížena fytochemická charakteristika studovaných druhů rostlin a sestaven soubor alkaloidů, které byly z těchto rostlinných druhů izolovány, včetně zhodnocení jejich biologické aktivity.

Dosud bylo z rodu *Hippeastrum* fytochemicky studováno nejméně 13 rostlinných druhů. Z těchto druhů bylo izolováno celkem 56 různých alkaloidů s definovanou strukturou. Izolované alkaloidy jsou rozděleny do několika skupin na základě jejich struktury. Jmenovitě se jedná o strukturální typ lykorinový, homolykorinový, krininový, galanthaminový, narciklasinový, tazettinový, haemanthaminový a montaninový. V některých rostlinných zástupcích byly nalezeny i alkaloidy strukturálně odlišné od těchto základních typů. U získaných látek byla pozorována zejména aktivita antiproliferativní, inhibiční vůči enzymům acetylcholinesterase a butyrylcholinesterase, antimalarická, antivirová, ale i další. Existuje souvislost mezi biologickými účinky a strukturou těchto látek. Z pohledu cytotoxicity jsou pravděpodobně nejúčinnější alkaloidy lykorinového strukturálního typu. Inhibiční aktivitu vůči enzymu acetylcholinesterase vykazují nejvýrazněji alkaloidy galanthaminového typu. Nejvýznamnější antimalarická aktivita byla pozorována u alkaloidů lykorinového a haemanthaminového strukturálního typu. V terapii se prozatím uplatnil pouze galanthamin pro své schopnosti výrazně potencovat cholinergní neurotransmisi, čehož se využívá v léčbě Alzheimerovy choroby.

# ABSTRACT

Author: Jana Öhlschlegelová

Title: Alkaloids of family Amaryllidaceae: genus *Hippeastrum*

Diploma thesis

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Pharmaceutical Botany

2019, 74 p.

**Keywords:** *Hippeastrum*, Amaryllidaceae, alkaloids, antiproliferative activity, Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, galanthamine

The aim of this diploma thesis was to unify current findings about alkaloids isolated from selected plants of the *Hippeastrum* genus in the Amaryllidaceae family. The phytochemical characteristics of the examined species was introduced, and a group of alkaloids which were isolated from these plant species was composed. Also, the biological activity was evaluated.

Up to date, at least 13 plant species of the *Hippeastrum* genus were examined from the phytochemical perspective. Out of these species examined, 56 different alkaloids with defined structure were isolated. The isolated alkaloids are divided into several groups based on their structure. Namely, these are lycorine, homolycorine, crinine, galanthamine, narciclasine, tazettine, haemanthamine and montanine structural types. Also, alkaloids which differed structurally from these basic types were found in several plants studied. In the substances gained, the antiproliferative activity, inhibitory activity against the acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes, antimalaric, antiviral activity and several others were observed. The structure-activity dependence of the substances studied was found. With regard to cytotoxicity, the alkaloids of the lycorine structural type are probably the most efficient. The alkaloids of the galanthamine structural type proved the highest inhibitory activity against the acetylcholinesterase. The most significant antimalaric activity was observed in the alkaloids of the lycorine and haemanthamine structural type. In therapy, only galanthamine was found to be effective, so far. This was thanks to its ability to markedly increase the cholinergic neurotransmission which is used for the Alzheimer's disease treatment.