

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické botaniky a ekologie

Kandidát: **Mgr. Anna Hošťálková**

Školitel: **Prof. RNDr. Lubomír Opletal, CSc.**

Název disertační práce: **Studium obsahových látek vybraných taxonů z řádů Laurales a Ranunculales s potenciálně neuroprotektivní aktivitou.**

Klíčová slova: *Berberis vulgaris*, *Peumus boldus*, *Hydrastis canadensis*, isochinolinové alkaloidy, acetylcholinesterasa, butyrylcholinesterasa, prolyl oligopeptidasa.

Jako zdroj isochinolinových alkaloidů pro studium jejich biologické aktivity byl vybrán komerční extrakt vodilky kanadské, listy boldovníku vonného a kůra kořenů dřívěšáku obecného. Sumární směsi s terciárními alkaloidy byly připraveny standardními extrakčními postupy a následně separovány sloupcovou chromatografií na oxidu hlinitém použitím stupňovité eluce benzinem, chloroformem a ethanolem. Opakované sloupcové chromatografie, preparativní TLC a krystalizace vedly k izolaci 28 isochinolinových alkaloidů, přičemž 6 sloučenin bylo identifikováno jako nové struktury (některé z nich jsou patrně artefakty). Identifikace izolovaných sloučenin byla provedena na základě spektrometrických technik (NMR, MS) a porovnáním s literaturou. Alkaloidy izolované v dostatečném množství byly testovány na schopnost inhibovat erythrocytární AChE a sérovou BuChE a POP (byla stanovena IC₅₀).

Cholinesterasová inhibiční aktivita byla stanovena *in vitro* modifikovanou spektrofotometrickou Ellmanovou methodou. (+)-Kanadalin byl nejúčinnějším inhibitorem AChE a slabě inhiboval i BuChE způsobem závislý na dávce s hodnotou IC₅₀ 32,9 ± 4,9 μM a 105,4 ± 15,6 μM. Mezi další inhibitory AChE patří (±) BV02 (IC₅₀ 55,3 ± 6,6 μM), berlambin (IC₅₀ 62,4 ± 11,5 μM), (+)-bersavin (IC₅₀ 68,2 ± 10,5 μM), (+)-obamegin (IC₅₀ 97,4 ± 3,4 μM) a (+)-berbostrejdin (IC₅₀ 65,9 ± 7,5 μM), který silně inhiboval i BuChE (6,9 ± 1,0 μM). Nejúčinnějším inhibitorem BuChE byl (+)-aromolin s IC₅₀ 0,82 ± 0,1 μM, který inhiboval i BuChE z koňského séra s IC₅₀ 8,7 ± 0,1 μM smíšeným mechanismem; dále

vykazovaly inhibici (+)-*N*-methylkoklaurin, (+)-retikulin, (+)-chenabinol a (-)-muraricin (IC_{50} $15,0 \pm 1,4 \mu\text{M}$, $33,6 \pm 3,0 \mu\text{M}$, $44,8 \pm 5,4 \mu\text{M}$ a $67,5 \pm 5,9 \mu\text{M}$ respektive). Další izolované alkaloidy byly považovány za neaktivní ($IC_{50} > 100 \mu\text{M}$).

Inhibiční aktivita vůči POP byla stanovena spektrofotometrickou metodou, jako substrát byl použit *Z*-Gly-Pro-*p*-nitroanilid. Nejúčinnějším inhibitorem byl (+)-bersavin (IC_{50} $67,3 \pm 6,2 \mu\text{M}$), aktivita (+)-aromolinu, berlambinu, (+)-*N*-methyllaurotetaninu a (-)-sinoakutinu byla srovnatelná se standardem berberinem (IC_{50} $142,3 \pm 21,1 \mu\text{M}$), nicméně žádný alkaloid nedosahoval úrovně inhibice standardu *Z*-pro-prolinalu. Další izolované alkaloidy byly považovány za neaktivní ($IC_{50} > 200 \mu\text{M}$).