

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMAKOGNOSIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Alkaloidy čeledi *Amaryllidaceae*: rod *Zephyranthes*

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Marcela Šafratová, Ph.D.

Hradec Králové 2018

Lucie Jánská

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato práce je mým autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá použitá literatura a zdroje, z kterých jsem čerpala při zpracování diplomové práce, jsou řádně uvedeny v seznamu použité literatury.

V Hradci Králové, 2018

.....

Podpis

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji PharmDr. Marcele Šafratové, Ph. D. za velmi vstřícný přístup, ochotu, poskytnuté materiály a odborné rady při vypracovávání této diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za podporu během studia.

Obsah

Obsah	3
Seznam zkratek	6
Seznam obrázků a tabulek	7
1. Úvod	9
2. Cíle diplomové práce	12
3. Čeleď <i>Amaryllidaceae</i>	13
3.1. Popis a morfologické znaky rostlin čeledi <i>Amaryllidaceae</i>	14
3.2. Alkaloidy čeledi <i>Amaryllidaceae</i> a jejich biosyntéza	14
3.2.1. Základní strukturní typy alkaloidů <i>Amaryllidaceae</i>	14
3.2.2. Biosyntéza základních alkaloidů čeledi <i>Amaryllidaceae</i>	15
4. Biologická aktivita a klinické užití vybraných alkaloidů čeledi <i>Amaryllidaceae</i>	17
4.1. Alkaloidy s inhibičním vlivem na cholinesterázy	17
4.1.1. Alzheimerova choroba	17
4.1.2. AChE a její inhibitory	18
4.1.2.1 Galanthamin	19
4.1.2.2 Sanguinin.....	19
4.1.2.3 Lykoramin	20
4.1.2.4. Assoanin, Oxoassoanin, 1- Acetyllykorin.....	20
4.2. Alkaloidy s protinádorovou aktivitou	22
4.2.1. Nádorová onemocnění.....	22
4.2.2. Buněčný cyklus, vznik nádorových buněk.....	22
4.2.2.1. Lykorin	24
4.2.2.2. Haemanthamin	25
4.2.2.3. Pankratistatin.....	26
4.2.2.4. Narciklasin	26
5. Rod <i>Zephyranthes</i>	30
5.1. Charakteristika rodu <i>Zephyranthes</i>	30

5.2. Geografické rozšíření	30
5.3. Morfologické a taxonomické znaky	30
5.4. Užití v tradičním lidovém léčitelství	31
5.5. Fytochemicky významné druhy rostlin rodu <i>Zephyranthes</i>	32
5.5.1. <i>Zephyranthes candida</i> Lindley, Herbert.....	32
5.5.2. <i>Zephyranthes carinata</i> Herbert	33
5.5.3. <i>Zephyranthes citrina</i> Baker	33
5.5.4 <i>Zephyranthes rosea</i> Lindley	34
5.5.5. <i>Zephyranthes flavissima</i> Ravena	35
5.5.6. <i>Zephyranthes concolor</i> Lindley, Bentham, Hook	36
5.5.7. <i>Zephyranthes tubispatha</i> (L'Her.) Herb. ex Traub.	36
5.5.8. <i>Zephyranthes atamasca</i> Lindley, Herbert	37
5.5.9. <i>Zephyranthes drummondii</i> D. Don.....	38
5.5.10 <i>Zephyranthes insularum</i> H. H. Hume ex Moldenke	38
5.5.11. <i>Zephyranthes minuta</i> (Kunth) D. Dietr.	39
5.5.12. <i>Zephyranthes pulchella</i> J.G. Sm.	40
5.6. Přehled struktur alkaloidů izolovaných z rodu <i>Zephyranthes</i>	40
5.6.1 Alkaloidy lykorinového strukturního typu	44
5.6.2. Alkaloidy homolykorinového strukturního typu.....	46
5.6.3. Alkaloidy tazettinového strukturního typu.....	47
5.6.4. Alkaloidy pankratistatinového strukturního typu.....	48
5.6.5. Alkaloidy galanthaminového strukturního typu.....	49
5.6.6. Alkaloidy krininového strukturního typu.....	50
5.6.7. Alkaloidy haemanthaminového strukturního typu.....	51
5.6.8. Alkaloidy narciklasinového strukturního typu.....	52
5.6.9. Alkaloidy ostatních strukturních typů	52
5.7. Biologická aktivita alkaloidů izolovaných z rodu <i>Zephyranthes</i>	53
5.7.1 Protinádorová aktivita	54
5.7.1.1. Lykorinový typ	54

5.7.1.2. Homolykorinový typ	54
5.7.1.3 Haemanthaminový typ	54
5.7.1.4. Tazettinový typ.....	55
5.7.1.5. Pankratistatinový typ.....	55
5.7.1.6 Ostatní typy	56
5.7.2. Inhibiční aktivita vůči AChE a BuChE	58
5.7.2.1. Lykorinový typ.....	58
5.7.2.2. Galanthaminový typ	58
5.7.2.3. Haemanthaminový typ	59
5.7.2.4. Tazettinový a krininový typ	59
5.7.2.5. Ostatní typy	59
5.7.3. Antibakteriální aktivita.....	60
5.7.3.1. Lykorinový strukturní typ	60
5.7.3.2. Pankratistatinový strukturní typ	61
5.7.4. Antivirová aktivita.....	62
5.7.4.1. Lykorinový strukturní typ	62
5.7.4.2. Tazettinový strukturní typ	62
5.7.4.3. Pankratistatinový strukturní typ	63
5.7.5. Antimalarická aktivita	63
5.7.6. Antimykotická aktivita.....	64
6. Závěr.....	65
7. Literatura.....	67
Abstrakt.....	76
Abstract.....	77

Seznam zkratk

AChE	acetylcholinesteráza
AD	Alzheimerova choroba (z angl. Alzheimer's disease)
APP	amyloidový prekurzorový protein
BuChE	butyrylcholinesteráza
ACh	acetylcholin
IC ₅₀	inhibiční aktivita
HuAChE	humánní acetylcholinesteráza
HuBuChE	humánní butyrylcholinesteráza
Cdk	cyklin-dependentní kináza
Rb	retinoblastomový protein
Mcl-1	buňky myeloidní leukémie 1
HL-60	lidské buňky promyelocytární leukémie
Bcl-2	B-buňky lymfomu 2
TNF- α	tumor nekrotizující faktor α
HeLa	buněčná linie lidských nádorových epiteliálních buněk
PARP	poly (ADP-ribóza) polymeráza

Seznam obrázků a tabulek

Obr. 1 Rozšíření rostlin čeledi <i>Amaryllidaceae</i> ve světovém měřítku.....	13
Obr. 2 Zleva: Sněžěnka podsněžník (<i>Galanthus nivalis</i>), Bledule jarní (<i>Leucojum vernum</i>), Bledule letní (<i>Leucojum aestivum</i>), Narcis žlutý (<i>Narcissus pseudonarcissus</i>), Narcis bílý (<i>Narcissus poeticus</i>).....	14
Obr. 3 Základní struktury alkaloidů <i>Amaryllidaceae</i>	15
Obr. 4 Biosyntetická cesta hlavních strukturních typů amarylkovitých alkaloidů.....	16
Obr. 5 Strukturní rozdíly mezi alkaloidy galanthaminem a sanguininem.....	20
Obr. 6 Strukturní rozdíly mezi alkaloidy galanthaminem a lykoraminem.....	20
Obr. 7 Strukturní rozdíly mezi lykorinem, assoaninem, oxoassoaninem a 1- acetyllykorinem.....	21
Obr. 8 Eukaryotní buněčný cyklus.....	23
Obr. 9 Struktura krinaminu a haemanthaminu.....	25
Obr. 10 Struktura pankratistatinu.....	26
Obr. 11 Struktura narciklasinu.....	27
Obr. 12 <i>Zephyranthes candida</i>	32
Obr. 13 <i>Zephyranthes carinata</i>	33
Obr. 14 <i>Zephyranthes citrina</i>	34
Obr. 15 <i>Zephyranthes rosea</i>	35
Obr. 16 <i>Zephyranthes flavissima</i>	35
Obr. 17 <i>Zephyranthes concolor</i>	36
Obr. 18 <i>Zephyranthes tubispatha</i>	37
Obr. 19 <i>Zephyranthes atamasca</i>	37
Obr. 20 <i>Zephyranthes drummondii</i>	38
Obr. 21 <i>Zephyranthes insularum</i>	39
Obr. 22 <i>Zephyranthes minuta</i>	39
Obr. 23 <i>Zephyranthes pulchella</i>	40
Obr. 24 Struktura ungereminu ve vztahu k antibakteriální aktivitě.....	61

Tabulka 1 Biologická aktivita alkaloidů vyjádřená jako IC ₅₀ -inhibice humánní acetylcholinesterázy (HuAChE), humánní butyrylcholin esterázy (HuBuChE).....	21
Tabulka 2 Cytotoxicita lykorinu, haemanthaminu a dalších alkaloidů testovaných proti dvěma liniím rakovinných buněk a jedné linii zdravých gastrointestinálních buněk	27
Tabulka 3 Cytotoxická aktivita některých <i>Amaryllidaceae</i> alkaloidů proti vybraným nádorovým liniím	28
Tabulka 4 Cytotoxicita lykorinových alkaloidů testovaných proti několika buněčným liniím.	28
Tabulka 5 Zkratky nádorových linií I	29
Tabulka 6 Alkaloidy vyskytující se v rostlinách rodu <i>Zephyranthes</i>	40
Tabulka 7 IC ₅₀ ungereminu potřebná k ovlivnění (relaxaci) vybraných topoisomeras	54
Tabulka 8 Cytotoxicita zephykandidinu A (vyjádřená jako IC ₅₀ v μM) proti pěti lidským rakovinným buněčným liniím.	56
Tabulka 9 Biologická aktivita (vyjádřená jako IC ₅₀ v μM) alkaloidů lykorinového a homolykorinového strukturního typu vyskytujících se v rostlinách rodu <i>Zephyranthes</i>	56
Tabulka 10 Biologická aktivita alkaloidu pretazettinu (vyjádřená jako IC ₅₀ v μM) vyskytující se ho v rostlinách rodu <i>Zephyranthes</i>	57
Tabulka 11 Biologická aktivita (vyjádřená jako IC ₅₀ v μM) alkaloidů haemanthaminového strukturního typu vyskytujících se v rostlinách rodu <i>Zephyranthes</i>	57
Tabulka 12 Biologická aktivita (vyjádřená jako IC _{50v} v μM) alkaloidů pankratistatinového strukturního typu vyskytující se v rostlinách rodu <i>Zephyranthes</i>	57
Tabulka 13 Zkratky nádorových linií II.....	58
Tabulka 14 Inhibiční aktivity vůči AChE a BuChE (vyjádřené jako IC ₅₀ v μM) alkaloidů vyskytujících se v rostlinách rodu <i>Zephyranthes</i>	60
Tabulka 15 Antibakteriální aktivita lykorinu vyjádřená jako minimální inhibiční koncentrace (MIC) v mg/ml.	61
Tabulka 16 Antibakteriální aktivita alkaloidů vyskytujících se v rostlinách rodu <i>Zephyranthes</i>	62
Tabulka 17 Antimalarická aktivita alkaloidů (vyjádřená jako IC ₅₀ v μM) vyskytujících se v rostlinách rodu <i>Zephyranthes</i>	63
Tabulka 18 Antimykotická aktivita (vyjádřena v inhibičních procentech) extraktu alkaloidu izolovaného ze <i>Z. citrina</i>	64

1. Úvod

Rostliny a jejich obsahové látky se využívají pro jejich léčivý účinek již mnoho stovek let. Empirickou formou šťastných náhod i tragických omylů se utvořila skupina léčivých rostlin, které se v prvobytně pospolné společnosti používaly nezpracované. Základ vědeckého poznávání léčivých rostlin v Evropě položili Řekové a Římané. Prvním větším mezníkem bohaté historie farmakognosie bylo období renesance (14. – 17. stol.), kdy se poprvé začal dávat do souvislosti účinek a konkrétní léčivá látka v rostlině. V první polovině 16. století Paracelsus hlásal, že ne celá rostlina, ale látky, které se v nich nacházejí (*quinta essentia*) jsou vlastními principy terapie. Dalším důležitým mezníkem pro přírodní vědy bylo sestrojení mikroskopu (A. A. Leeuwenhoek – okolo r. 1670), který umožnil pozorování mnohých, do té doby neznámých podrobností a struktur živého světa, a tedy i rostlin. Zásadní obrat v poznávání léčiv přineslo osvícenství. Nastal rozvoj všech věd a začaly vycházet první vědecké časopisy. Zdokonalení mikroskopu umožnilo studovat stavbu rostlinných pletiv a orgánů, přispělo k rozvoji anatomie a morfologie, a tím bylo umožněno lépe určit a zařadit jednotlivé rostliny do botanického systému. Nejslavnějším obdobím pro dějiny farmakognosie a farmacie byl přelom 18. a 19. století. Došlo například k izolaci organických kyselin, objevení sacharózy, morfinu, chininu a taninu z duběnek. Dále byl objeven atropin, kolchicin a akonitin. Diferenciace farmakognosie jako vědního oboru nastává v 19. století. Zprvu se zdůrazňovala především stránka založená na morfologickém a anatomickém studiu drog. Vyplývalo to z potřeby kontrolovat jejich totožnost, hlavně drog dovážených z tehdejších zámořských kolonií, protože se často falšovaly. Technologický posun na začátku 20. století poté díky změně ekonomických a technologických podmínek ovlivnil další metodiky farmakognosie. K nejvýznamnějším metodám patří například chromatografické a spektrální metody a rentgenová strukturní analýza. V dnešní době se také velmi dobře uplatňuje NMR spektroskopie.¹

Farmakognosie studuje léčiva a pomocné látky přírodního původu. Tato specifická farmaceutická disciplína využívá poznatky z oborů biologických, chemických i dalších specifických farmaceutických oborů. Přináší komplexní pohled na přírodní léčiva, zabývá se původem drog, jejich obsahovými látkami a biosyntézou v rostlinách a zastoupením v drogách, účinkem a využitím drog v terapii.²

Rostliny čeledi *Amaryllidaceae* (amarylkovité) jsou velice fytochemicky bohaté a v poslední době je této čeledi věnována vědeckou komunitou pozornost díky obsahu biologicky cenných alkaloidů rozmanité chemické struktury a biologického účinku. První

dokumentované lékařské využití rostlin z čeledi *Amaryllidaceae* se datuje do doby působení Hippokrata z Kosu, který již ve 4. století před Kristem použil extrakt z *Narcissus poeticus* na bázi olejové emulze k léčbě nádorů v oblasti dělohy.³ Do dnešní doby bylo izolováno a strukturně popsáno více jak 500 alkaloidů napříč celou čeledí *Amaryllidaceae*. Řada z izolovaných alkaloidů má výrazné účinky na aktivitu fyziologicky významných enzymů, byla rovněž prokázána aktivita antibakteriální a antivirotická. V čeledi najdeme také mnoho rostlin jejichž metabolity vykazují cytotoxický účinek k eukaryotickým buňkám, a to nejen k buňkám zdravým, ale především nádorově transformovaným. Většina biologicky významných látek je stále ve stádiu preklinického vývoje, což platí také pro lykorin, jenž je v současnosti nejprozkoumanější ze sloučenin s potenciálem pro terapii nádorových onemocnění. Limitujícím faktorem pro rozsáhlejší studium alkaloidů s protinádorovým účinkem a jejich použití je náročná izolace z přírodních zdrojů. Současný výzkum se zaměřuje na přípravu syntetických analogů s terapeuticky podobnými, nebo lepšími vlastnostmi.

Kromě rostlin této čeledi bylo mnoho biologicky významných alkaloidů nalezeno také u řady druhů čeledí *Fumariaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae* a *Rutaceae*. Mezi nejvýznamnější patří benzofenanthridinové alkaloidy sanguinarin a chelerythrin, které vykazují široké spektrum biologických aktivit, včetně významných proapoptotických a protinádorových účinků.⁴

Alkaloidy čeledi *Amaryllidaceae* se dělí dle strukturálních odlišností do několika skupin. Jedním z nejvýznamnějších alkaloidů z klinického hlediska je v dnešní době galanthamin.

Galanthamin byl poprvé izolován z cibule sněženky *Galanthus woronowii* a později i z jiných rostlin této čeledi.⁵ Fyziologicky významná aktivita tohoto alkaloidu byla náhodně objevena bulharskými farmakology na počátku 50. let minulého století.⁶ Od té doby byl galanthamin experimentálně využíván k terapii neurologických poruch jako myasthenia gravis, dětská obrna, různé typy demence nebo paralytické poliomyelitidy. Jeho nejvyužívanější schopností je reverzibilní kompetitivní inhibice acetylcholinesterázy (AChE), čehož se využívá zejména v terapii Alzheimerovy choroby (AD).⁷

V této práci se budu podrobněji zabývat rodem *Zephyranthes*. V tomto z fytochemického pohledu obsahově bohatém rodu se vyskytují jak alkaloidy, tak i ceramidy, fosfolipidy, steroly, mastné kyseliny, flavonoidy a jejich glykosidy. Rostliny rodu *Zephyranthes* byly užívány v tradičním lidovém léčitelství obyvateli různých zemí, jako je

například Indie, Peru, Čína a Afrika pro jejich rozdílné terapeutické účinky na léčbu ušních onemocnění, virových infekcí, tumorů, rakoviny prsu a diabetu.⁸

2. Cíle diplomové práce

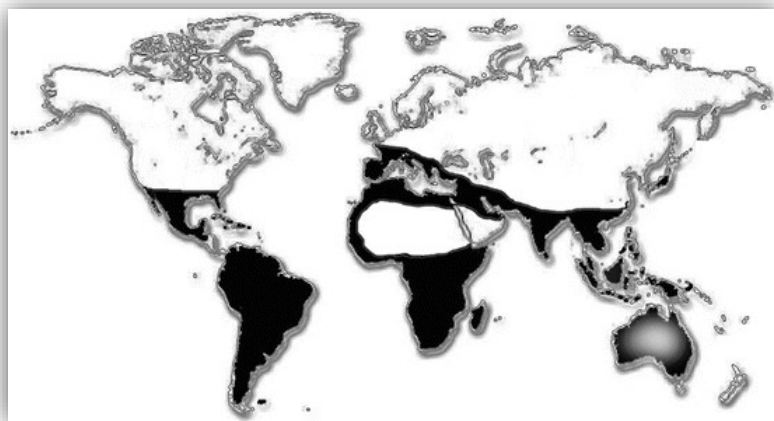
1. Vypracovat podrobný přehled rostlin rodu *Zephyranthes* s důrazem na jejich fytochemickou stránku.
2. Vytvořit přehled alkaloidů vyskytujících se v rodu *Zephyranthes*.
3. Zaměřit se na biologickou aktivitu vybraných alkaloidů a shrnout doposud zjištěné poznatky o rodu *Zephyranthes*.

3. Čeleď *Amaryllidaceae*

Jednoděložné rostliny čeledi *Amaryllidaceae* (amarylkovité), patřící do řádu *Asparagales*, jsou cibulovité krytosemenné rostliny, jejichž výskyt je typický pro tropické a subtropické oblasti Jižní Afriky a Jižní Ameriky (Obr. 1), a zároveň jsou hojně pěstovány pro své bohaté květy k okrasným účelům. Zástupce v podobě narcisů (*Narcissus*), bledulí (*Leucojum*) a sněženek (*Galanthus*) je možno nalézt i v České republice.⁵

Čeleď zahrnuje více než 1000 druhů rostlin klasifikovaných do 65 rodů⁸ s dlouhým historickým medicínským užitím.⁹ V poslední době je této čeledi věnována vědeckou komunitou pozornost díky obsahu biologicky aktivních alkaloidů rozmanité chemické struktury a různého biologického účinku. Do dnešní doby bylo izolováno více než 500 alkaloidů z této čeledi, která patří ke 20 nejdůležitějším co se týče výskytu obsahových látek.¹⁰ V rostlinách čeledi *Amaryllidaceae* se kromě alkaloidů vyskytuje další řada farmakologicky aktivních látek, a to například fenoly, lektiny a peptidy.¹¹

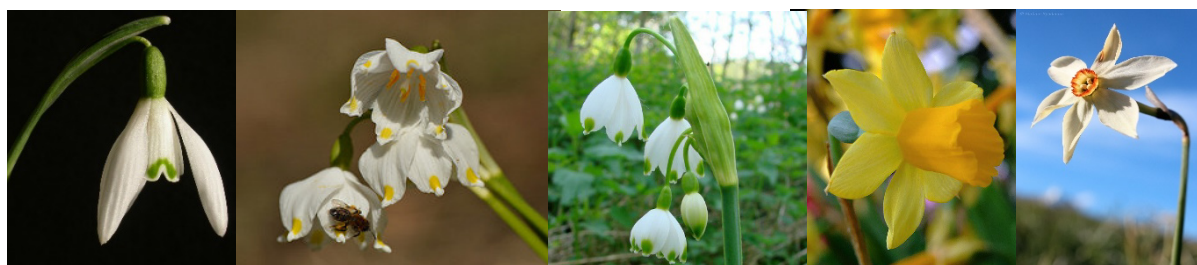
Alkaloidy se vyskytují v celé rostlině, avšak v nejvyšším množství je najdeme v cibuli. Řada z nich má výrazné účinky na aktivitu fyziologicky významných enzymů. Rovněž byla prokázána i aktivita protinádorová, protizánětlivá, antimykotická, antimalarická, protivirová, antidepressivní a v neposlední řadě AChE inhibující aktivita.¹⁰



Obr. 1 Rozšíření rostlin čeledi *Amaryllidaceae* ve světovém měřítku¹¹

3.1. Popis a morfologické znaky rostlin čeledi *Amaryllidaceae*

Rostliny čeledi *Amaryllidaceae* se řadí mezi byliny s oddenky, hlízkami nebo cibulemi. Listy mohou být v přízemní růžici, nebo také rozmístěné po celé délce lodyhy. Čepele listů jsou celokrajné, čárkovité až kopinaté, žilnatina je souběžná. Květy oboupohlavné se spodním semeníkem. Jsou jednotlivé nebo ve šroubelovitých květenstvích, zpravidla vrcholících, okolících nebo hlávkách. Plod je suchý nebo dužnatý, pukavý, či nikoliv, převážně tobolka nebo bobule. Rostliny této čeledi jsou obecně známé trvalky.¹² Mezi zástupce rostlin čeledi *Amaryllidaceae*, rostoucí ve volné přírodě v České republice, patří Sněženka podsněžník, Bledule jarní, Bledule letní, Narcis žlutý, Narcis bílý (Obr. 2).

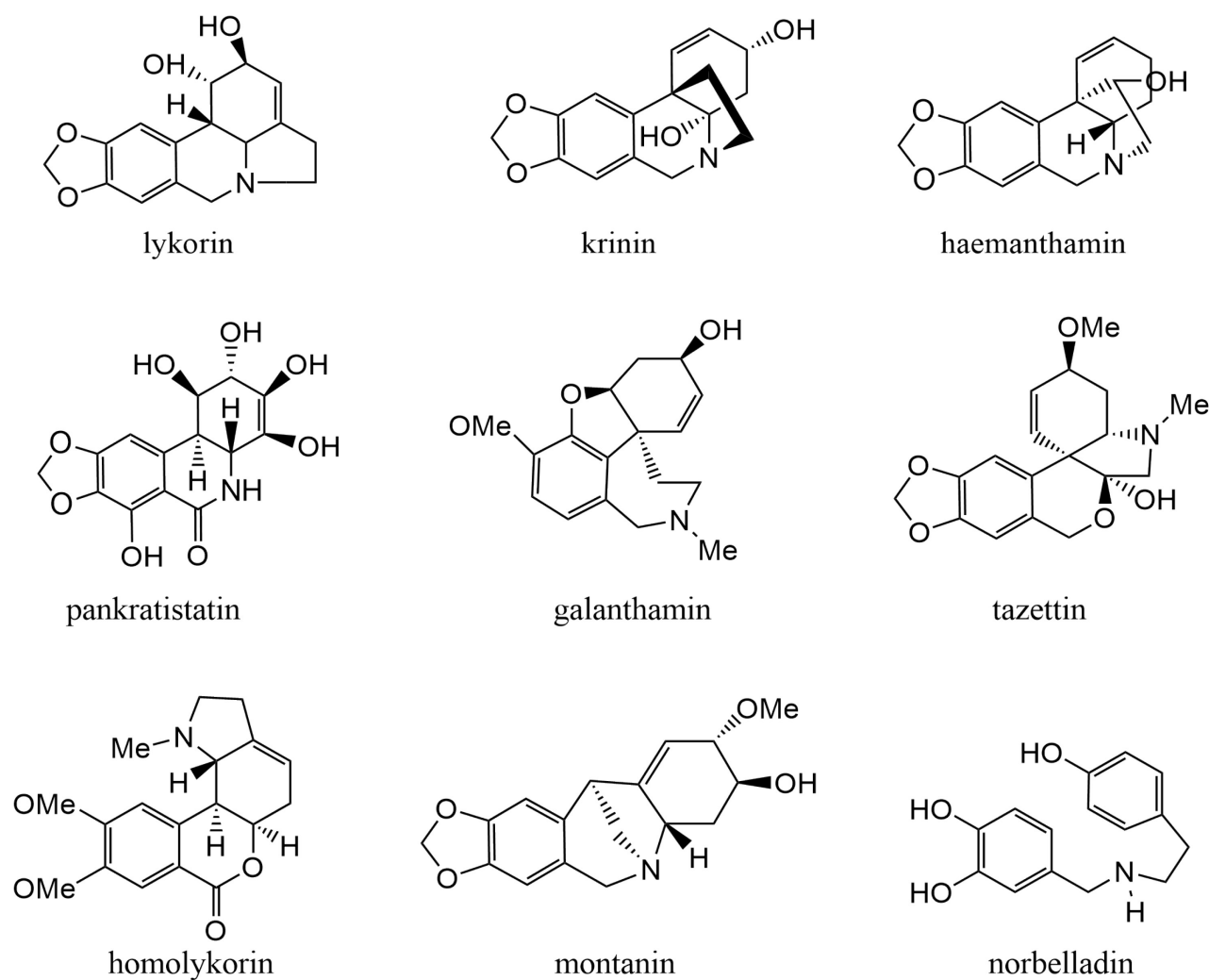


Obr. 2 Zleva: Sněženka podsněžník (*Galanthus nivalis*)¹³, Bledule jarní (*Leucojum vernum*)¹⁴, Bledule letní (*Leucojum aestivum*)¹⁵, Narcis žlutý (*Narcissus pseudonarcissus*)¹⁶, Narcis bílý (*Narcissus poeticus*)¹⁷

3.2. Alkaloidy čeledi *Amaryllidaceae* a jejich biosyntéza

3.2.1. Základní strukturní typy alkaloidů *Amaryllidaceae*

I přes výslednou strukturní rozdílnost jednotlivých alkaloidů (isochinolinového typu), probíhá jejich biosyntéza v rámci čeledi *Amaryllidaceae* ze stejných prekurzorů.¹⁸ Dle struktury je tedy lze rozdělit do devíti základních skupin. Každý strukturní typ je pojmenován po hlavním zástupci, a to jsou: lykorin, krinin, haemanthamin, pankratistatin, galanthamin, tazettin, homolykorin, montanin a norbelladin. (Obr. 3)¹⁹



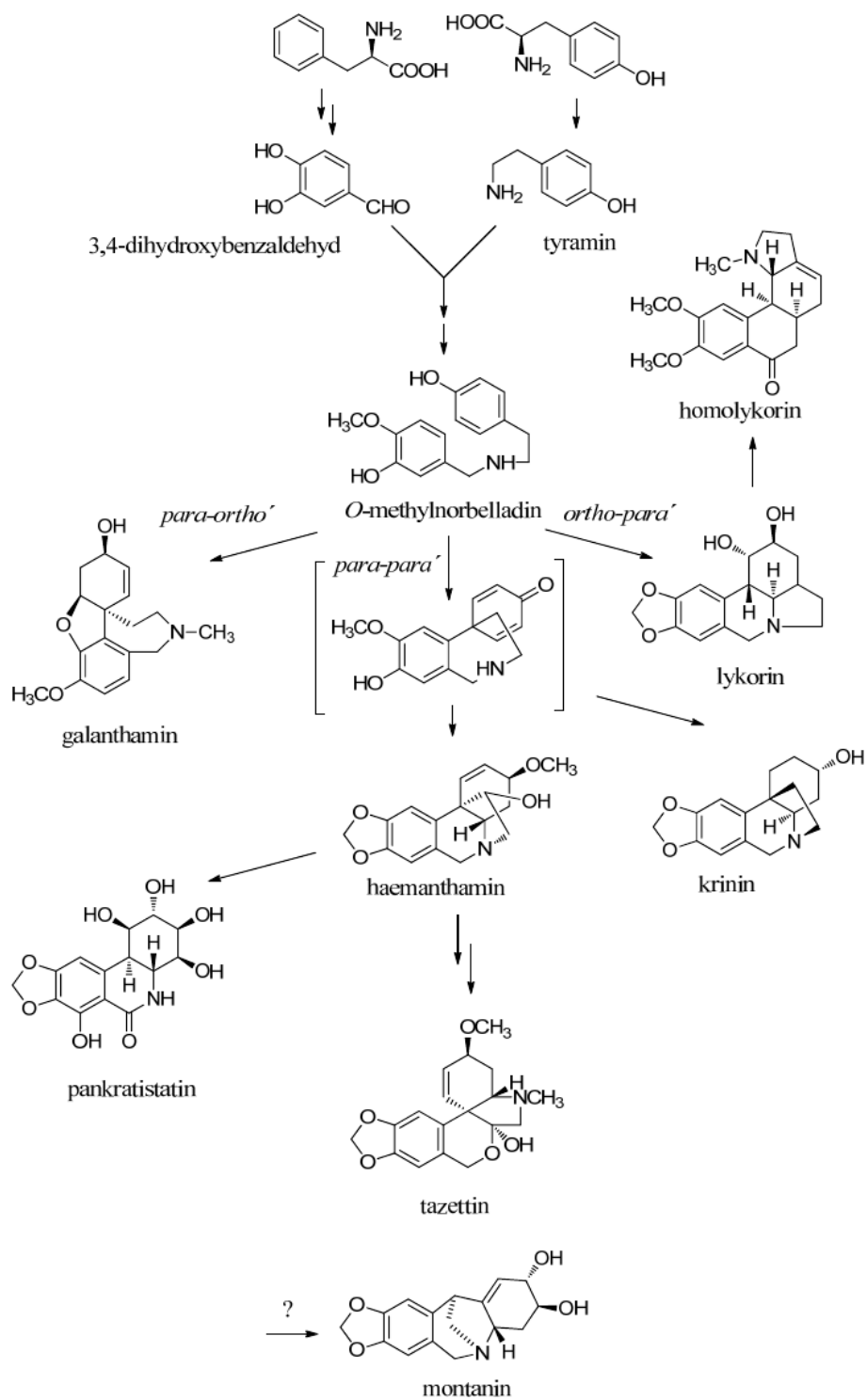
Obr. 3 Základní struktury alkaloidů *Amaryllidaceae*¹⁸

3.2.2. Biosyntéza základních alkaloidů čeledi *Amaryllidaceae*

Specifickou biosyntetickou cestou amaryllkovitých alkaloidů je tzv. norbelladinová cesta, která vychází z *L*-fenylalaninu a *L*-tyrosinu.⁵ Alkaloidy se dají zařadit i mezi alkaloidy isochinolinového strukturního typu, protože vycházejí ze stejných prekurzorů, samotná biochemická cesta je ale odlišná.

Prekurzorem všech strukturních typů je *O*-methylnorbelladin, který vzniká z výše uvedených aminokyselin. Z *O*-methylnorbelladinu je přímo odvozen galanthaminový a lykorinový strukturní typ. Z lykorinového typu se dále vyděluje homolykorinový.

Přes meziprodukt *O*-methylnorbelladinu vznikají postupně další základní strukturní typy-hameanthaminový a krininový. U montaninového strukturního typu nebyla doposud biosyntéza plně objasněna (Obr. 4).¹⁸



Obr. 4 Biosyntetická cesta hlavních strukturních typů amarylkovitých alkaloidů⁵

4. Biologická aktivita a klinické užití vybraných alkaloidů čeledi *Amaryllidaceae*

Mezi jeden z nejdůležitějších účinků patří protinádorová aktivita na principu indukce apoptózy.^{3,20,21} Výhodou amaryllidových alkaloidů je opakovaně potvrzená selektivita působení proti nádorovým buňkám s minimem negativních účinků na zdravé buňky organismu. Naopak limitujícím faktorem pro rozsáhlejší studium alkaloidů s protinádorovým účinkem je náročná izolace z přírodních zdrojů a výskyt některých alkaloidů v minoritních množstvích. Současný výzkum se tedy zaměřuje na přípravu syntetických analogů s terapeuticky podobnými, nebo lepšími vlastnostmi.⁵

Neméně významný je také inhibiční vliv alkaloidů *Amaryllidaceae* na enzymy cholinesterázy, jenž se uplatňuje při léčbě AD.

Mezi další ze širokého spektra biologických aktivit této čeledi patří také doposud experimentálně ověřená aktivita antibakteriální, antimykotická, antiplasmodiální, antiparazitická, antivirová, analgetická a antidepresivní.¹⁰

4.1. Alkaloidy s inhibičním vlivem na cholinesterázy

4.1.1. Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba patří mezi degenerativní onemocnění mozku. Jedná se o postupné odumírání a rozpad nervových buněk, které se zpočátku projevuje jako porucha krátkodobé paměti, ztráta iniciativy, ztráta zájmu o okolí, horší orientace a neschopnost rozhodování. V pozdějších stádiích se může objevit porucha řeči, změny osobnosti a chování, poruchy i dlouhodobé paměti. V poslední fázi onemocnění může dojít i k částečné nebo úplné ztrátě pohybových schopností.

Příčina zatím není přesně známa a stejně tak ani není znám účinný lék. Léčba se dnes tak zaměřuje zejména na zlepšení kognitivních schopností mozku prostřednictvím posílení cholinergního systému, který je v průběhu choroby nejvíce zasažen.²²

Nejpravděpodobnější teorie vedoucí ke vzniku AD jsou tři, a to cholinergní, amyloidní a τ proteinová.

Amyloidní teorie předpokládá nadměrný vznik a ukládání proteinu β -amyloidu, kdy následně dochází k neurodegenerativnímu poškození mozkové tkáně. β -amyloid vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu (APP), který je za normálních podmínek štěpen enzymem α -sekretázou na jednotlivé fragmenty o délce 40 (někdy vyjímečně 42) aminokyselin. Při patologických změnách v mozkové tkáni je však APP štěpen β a γ -sekretázou na delší fragmenty o délce 42 až 43 aminokyselin.²³ Tyto delší nerozpustné fragmenty se dále navzájem spojují v neurotoxické molekuly a dochází ke koagulaci v mozkové kůře. Vznikne patologický β -amyloid, který tvoří základ ložisek neurodegenerace, takzvaný amyloidní plak. V oblasti výskytu plaku pak dochází k řadě patologickým procesům. Například vzniká sterilní zánět, při němž se uvolní působky akutní zánětlivé fáze (interleukiny, cytokiny, volné kyslíkové radikály).²⁴ V současné době probíhají klinické studie řady nových perspektivních léčiv působících mechanismem blokády β a γ -sekretáz, modulací β -sekretáz a ovlivnění polymerace β -amyloidu. Předmětem studií jsou i monoklonální protilátky proti β -amyloidu.

Toxicita β -amyloidu pak pravděpodobně vede k aktivaci enzymu glykogen syntáza kináza 3β , který vede k hyperfosforylaci τ proteinu, který se nachází uvnitř neuronů. Degenerovaný τ protein pak tvoří substrát pro tvorbu patologických neurofibrilárních uzlíků a postižené neurony následně zanikají. V současnosti jsou vyvíjena farmaka ve fázi klinických studií inhibující činnost i tohoto enzymu.²⁵

4.1.2. AChE a její inhibitory

Acetylcholinergní systém, nezbytný pro mechanismy paměti, je postižen již při prvních stádiích nemoci. Snížena je tvorba i uvolnění acetylcholinu (ACh) z presynaptických zakončení. AChE je enzym vyskytující se v mozku, svalech a v malém množství v erytrocytech. Jeho hlavní funkcí je ukončení nervového vzruchu na cholinergních synapsích tím, že rychle hydrolyzuje vyplavený ACh na cholin a acetát. Tím je zastaveno působení ACh na postsynaptických receptorech.

Léčba pomocí inhibitorů AChE spočívá v tom, že snížené množství acetylcholinu je kompenzováno jeho prodlouženým účinkem na postsynaptickém receptoru. U AD se navíc uplatňuje další enzym, který je za normálních podmínek naprosto minoritní, a tím je butyrylcholinesteráza (BuChE). Proto se z hlediska terapie ukazují jako nejúčinnější látky schopné blokovat jak AChE, tak BuChE.

Ve většině zemích světa včetně ČR jsou používány tři látky ze skupiny inhibitorů AChE: donepezil, galanthamin a rivastigmin.²² Mezi nejsilnější AChE inhibitory patří alkaloidy galanthaminového typu (galanthamin, sanguinin) a lykorinového typu (lykoramin, 1-acetyllykorin a assoanin). Zejména alkaloidům lykorinového typu je v dnešní době věnována pozornost z důvodu perspektivy do budoucí terapie.

4.1.2.1 Galanthamin

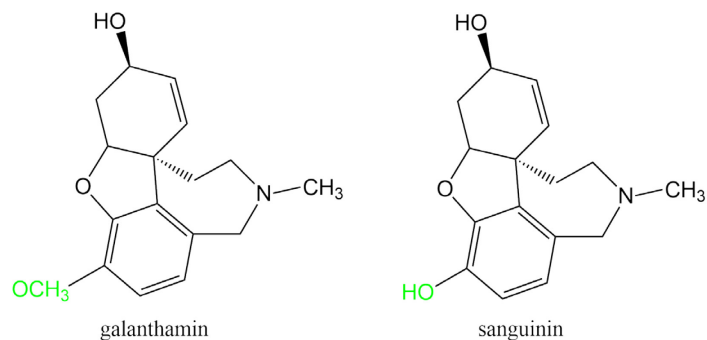
Galanthamin (Obr. 5) je tetracyklický, dlouze působící alkaloid. Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem patří galanthamin do skupiny reverzibilně působících inhibitorů AChE. Jeho účinky jsou podobné jako u fysostigminu a neostigminu. Má však také jedinečné specifické vlastnosti, například vysoce analgetické účinky srovnatelné s morfinem. Jako jedna z prvních látek se uplatnil v terapii dětské obrny a paralytické polyomyelitidy, glaukomu s úzkým úhlem a různých onemocnění nervového systému, jako je například AD.²⁷

Bylo prokázáno, že terapie této neurodegenerativní choroby galanthaminem vede ke zlepšení kognitivních, funkčních i behaviorálních symptomů.⁵ Výhoda galanthaminu oproti ostatním inhibitorům AChE používaným v terapii AD spočívá v jeho schopnosti alostericky modulovat nikotinové receptory²⁷, což zároveň zvyšuje produkci acetylcholinu (ACh). Nevýhodou je velmi malá účinnost proti BuChE.

Dnes patří mezi klinicky využívané léčivo k terapii AD ve formě hydrobromidu a je dostupný nejčastěji pod komerčními produkty *Nivalin*, *Razadyne* a *Reminyl*.⁵ Galanthamin je také ve vědeckých studiích používán jako standard AChE inhibiční aktivity (IC₅₀) a ostatní potenciální léčiva jsou s ním srovnávána (Tab. 1).

4.1.2.2 Sanguinin

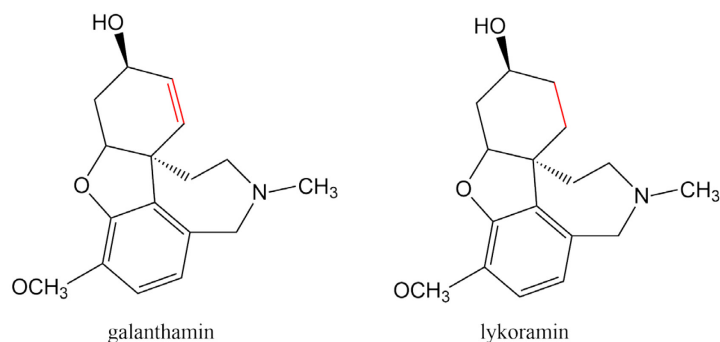
Sanguinin (Obr. 5) nebo-li *O*-demethylgalanthamin patří mezi deriváty galanthaminu. Poprvé byl izolován z rostlin *Eucharis grandiflora* a *Galanthus nivalis*. Vzhledem k tomu, že se vyskytuje jen ve stopových množstvích, byl izolován mnohem později než galanthamin a jeho vlastnosti jsou intenzivně zkoumány až v posledních letech.²² Pozoruhodné bylo, že IC₅₀ sanguininu *in vitro* byla mnohonásobně větší než u galanthaminu (Tab. 1).²⁸ Když porovnáme struktury obou alkaloidů (Obr. 5) můžeme vidět, že se liší pouze v jednom substituentu. Hydroxylová skupina a její silnější interakce s AChE je pravděpodobně důvodem silnější IC₅₀.



Obr. 5 Strukturální rozdíly mezi alkaloidy galanthaminem a sanguininem

4.1.2.3 Lykoramin

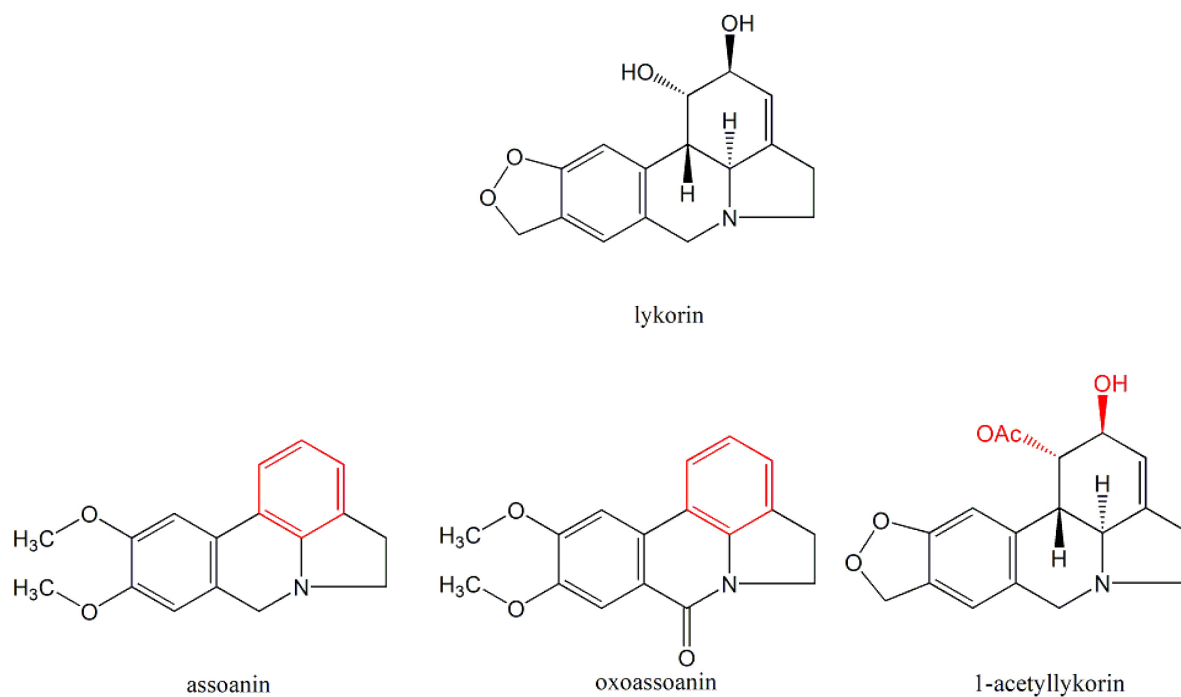
IC_{50} lykoraminu je ve srovnání s galanthaminem a sanguininem daleko menší (Tab. 1). Patrně je to způsobeno absencí dvojné vazby na C-kruhu lykoraminu (Obr. 6).



Obr. 6 Strukturální rozdíly mezi alkaloidy galanthaminem a lykoraminem

4.1.2.4. Assoanin, Oxoassoanin, 1- Acetyllykorin

Assoanin a oxoassoanin ve stejné studii²⁹ s galanthaminem a sanguininem vykazovaly největší AChE inhibiční aktivitu z alkaloidů lykorinového typu (Tab. 1). Předpokládá se, že důvodem inhibice AChE je C-aromatický kruh u assoaninu a oxoassoaninu. V molekule 1-acetyllykorinu se nachází acetoxy-a hydroxylové substituenty na C-1 a C-2, které jsou pravděpodobně důvodem inhibiční aktivity AChE (Obr. 7).³⁰



Obr. 7 Strukturní rozdíly mezi lykorinem, assoaninem, oxoassoaninem a 1- acetyllykorinem

Tabulka 1 Biologická aktivita alkaloidů vyjádřená jako IC_{50} humánní acetylcholinesterázy (HuAChE) a humánní butyrylcholinesterázy (HuBuChE).

Alkaloid	IC_{50} (μM)	IC_{50} (μM)
	HuAChE	BuAChE
Galanthamin ³¹	1.07±0.18	43.30±1.30
Lykoramin ³²	55.30±2.80	NT
Lykorin ³³	> 1000	>1000
Sanguinin ³¹	0.10±0.01	NT
Assoanin ³¹	3.87±0.24	NT
Oxoassoanin ³¹	47.21±1.13	NT
1-Acetyllykorin ³⁴	0.43±0.02	NT

4.2. Alkaloidy s protinádorovou aktivitou

4.2.1. Nádorová onemocnění

Existuje řada definic nádoru. Podle Willise je nádor shluk abnormálních buněk, které rostou odlišně od buněk normálních, a tento růst přetrvává v těle i v době, kdy přestala působit příčina nádor vyvolávající. Jiná definice popisuje nádor jako prakticky nezvratnou změnu tkáně ve smyslu jejího místně neregulovaného růstu o autonomní povaze. Nevratnost (ireverzibilita) je míněna tak, že vzniklý nádor se již nemůže přeměnit v normální tkáň. Autonomní povaha nádoru znamená, že nádor roste bez ohledu na nositele nádoru. Nádorové bujení (až na výjimky) vychází z buněk vlastního těla.

Podstatné pro vznik nádorů je, že se vymykají z kontrolních mechanismů, které řídí růst normálních tkání.

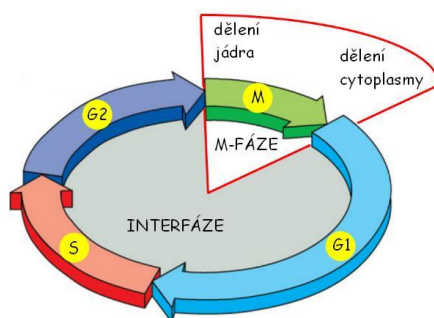
Nádory jsou obecně označovány jako blastomy, neoplazie nebo tumory. Přitom tumor je rámcová klinická diagnóza, užívaná často pro jakékoliv zduření. Mezi lidmi se hojně užívá název karcinom, i když ve skutečnosti mnohdy o žádný zhoubný nádor nejde. Správně se termín karcinom užívá pouze pro zhoubné epitelové nádory. Zaměňováním pojmů, buď z neznalosti, nebo úmyslně, dochází mnohdy k velmi optimistickým závěrům o schopnosti některých laiků nádory vyléčit.

Jednotlivé typy nádorů označujeme názvem tkáně, ze které nádor vychází. Vedle pravých nádorů se vyskytují ještě nádory nepravé (pseudotumory).³⁵

Řada látek z čeledi *Amaryllidaceae* představuje nový možný zdroj léčiv proti rakovině.

4.2.2. Buněčný cyklus, vznik nádorových buněk

Eukaryotní buněčný cyklus je rozdělen do čtyř částí neboli fází (Obr. 8). Při pohledu do mikroskopu jsou nejdramatičtějšími událostmi dělení jádra (proces zvaný mitóza) a dělení buňky v procesu nazývaném cytokineze. Oba procesy spolu tvoří M-fázi buněčného cyklu. Během S-fáze buňka replikuje svoji jadernou DNA, což je základní předpoklad pro buněčné dělení. V G₁-a G₂-fázích buňka roste. Fáze G₁ a G₂ jsou však významné zejména proto, že se v nich nachází hlavní kontrolní body systému regulace buněčného dělení.



Obr. 8 Eukaryotní buněčný cyklus.³⁶

U buněk je nezbytná koordinace buněčného cyklu, která je řízena systémem regulace buněčného cyklu. Tento systém musí ve správném čase aktivovat enzymy a jiné proteiny nezbytné pro provedení každého procesu a po dokončení daného procesu je musí deaktivovat. Musí také zajistit, aby byl každý krok cyklu dokončen dříve, než začne krok následující. Pokud tento systém funguje nesprávně, může to vyústit ve vznik rakoviny.

Systém regulace buněčného cyklu řídí fosforylaci klíčových proteinů, které iniciují nebo regulují replikaci DNA, mitózu a cytokinezi. Fosforylační reakce, které regulují buněčný cyklus, provádí určitá skupina proteinkináz-enzymů, které katalyzují přenos jedné fosfátové skupiny z ATP na určitý postranní řetězec aminokyseliny v cílovém proteinu. Tyto enzymy se nazývají proteinfosfatázy. Proteinkinázy jsou v buňce přítomny po celý buněčný cyklus a jejich aktivitu ovládají proteiny z druhé skupiny regulačního systému-cykliny. Cykliny samy o sobě nemají žádnou enzymovou aktivitu, ale jejich navázání na kinázy buněčného cyklu je nezbytné k enzymové aktivaci těchto kináz. Kinázy systému regulace buněčného cyklu se proto nazývají cyklin-dependentní proteinkinázy (Cdk).

Dalším článkem regulačního systému jsou Cdk-inhibiční proteiny, které blokují sestavení nebo aktivitu jednoho nebo více cyklin-Cdk komplexů. Jeden z nejlépe prostudovaných kontrolních bodů zastavuje buněčný cyklus v G1-fázi v případě, že je poškozena DNA, a zabraňuje tak replikaci poškozené DNA. Zatím neznámým mechanismem indukuje poškození DNA zvýšení jak koncentrace, tak aktivity genového regulačního proteinu nazývaného p53. Pokud je aktivován, stimuluje transkripci genu kódujícího Cdk-inhibiční protein označovaný jako p21. Pokud p53 chybí nebo je defektní, replikace poškozené DNA vede ke vzniku vysokého počtu mutací a produkci buněk směřujících k tomu, že se z nich stanou buňky nádorové. Ve skutečnosti jsou mutace genu p53, které buňce umožňují dělit se i s poškozenou DNA, důležitým faktorem při vývoji většiny lidských rakovin.

Významným faktorem tlumícím buněčný růst je retinoblastomový protein (Rb). Protein Rb se vyskytuje v hojném množství v buněčném jádře u všech obratlovců. Váže se na určité regulační proteiny a zabraňuje jim tak ve stimulaci transkripce genů, které jsou potřebné pro buněčnou proliferaci.

Tyto diskutované úrovně regulace buněčného dělení, do kterých svými účinky zasahují právě alkaloidy *Amaryllidaceae*, vedou ke kaskádě dějů směřujících k apoptóze.³⁷

Apoptóza je programovaná buněčná smrt-buňky umírají uspořádaně bez poškození sousedních buněk a je realizována proteolytickou kaskádou. U mnohobuněčných organismů je programovaná buněčná smrt zcela přirozená, běžná na všech místech a obecně neškodný jev.

Rakovina je výsledkem mutací, které osvobodí buňky od obvyklé regulace buněčného dělení a přežití. Buňka v těle mutuje díky sérii náhodných událostí a získává schopnost proliferovat bez normálních zábrán. Potomstvo této buňky mutace zdědí a vzniká nádor, který může neomezeně růst. Mutace, které způsobují u rakovinných buněk tyto defekty, postihují dvě široké kategorie genů: proliferační geny, které kódují proteiny normálně napomáhající buněčnému dělení, a geny antiproliferační, které kódují proteiny, které napomáhají za normálních okolností uplatňovat brzdy zastavující buněčný cyklus v kontrolních bodech, jak bylo diskutováno dříve.³⁶

V čeledi *Amaryllidaceae* byly objeveny u mnoha alkaloidů protinádorové účinky, které mohou být přínosem pro léčbu tohoto onemocnění do budoucnosti.

4.2.2.1. Lykorin

Lykorin byl vůbec první izolovaný alkaloid čeledi *Amaryllidaceae* (r. 1877) a nyní jde o jeden z nejčastěji se vyskytujících alkaloidů napříč celou čeledí.³⁷ U této látky bylo prokázáno mnoho biologických účinků, z nichž jako nejzajímavější se jeví účinek protinádorový (Tab. 2, Tab. 4) s výhodou selektivního působení na rakovinné buňky a minimálním efektem na buňky zdravé.³⁸ Zároveň patří lykorin mezi jeden z nejprostudovanějších amarylkovitých alkaloidů.

Současné poznatky o apoptotickém působení lykorinu na molekulární úrovni jsou následující. Lykorin indukuje apoptózu vnitřní mitochondriální cestou, kdy dochází k „down“ regulaci proteinu Mcl-1 u nádorových buněk K562, U937 a HL-60.³⁹ Mcl-1, patřící do rodiny proteinů Bcl-2, indukuje u člověka diferenciaci nádorových buněk při onemocnění myeloidní leukémií. Zvýšenou expresí Mcl-1 je zde zajištěna odolnost nádorových buněk vůči apoptóze

vyvolané běžnými chemoterapeutiky, tudíž lze předpokládat dobrou odpověď tohoto typu buněk k působení lykorinu.⁴⁰

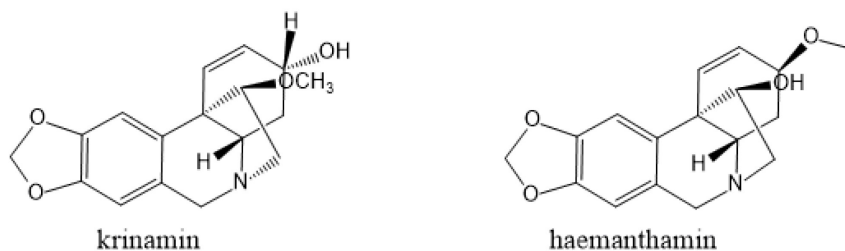
Při studiu působení lykorinu v různých koncentracích na buněčnou linii HL-60 došlo k dávkově závislému zvýšení exprese inhibitoru cyklin-dependentní kinázy (Cdk) a tumor-nekrotizujícího faktoru α (TNF- α). Zároveň došlo ke snížení regulace komplexu proteinů regulujících buněčný cyklus. Buněčná smrt vyvolaná lykorinem následně vedla k masivnímu uvolnění cytochromu C, čímž nelze vyloučit programovanou buněčnou smrt mitochondriální cestou.⁴¹

4.2.2.2. Haemanthamin

Haemanthamin (Obr. 9) je hned po lykorinu druhým nejhojnějším alkaloidem nacházejícím se v rostlinách čeledi *Amaryllidaceae*. Vyskytuje se převážně v cibulích rodu *Haemanthus* a *Narcissus*.⁴²

Přes řadu biologických účinků se jako nejvíce klinicky zajímavá uplatňuje schopnost cytotoxického působení na nádorové buňky (Tab. 2).³ Dále vykazuje např. účinek antimalarický a protivirový.¹¹

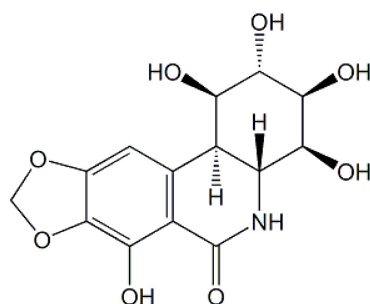
Haemanthamin má schopnost, spolu s dalším strukturně podobným alkaloidem krinaminem (Obr. 9), selektivně iniciovat apoptózu u nádorových buněk potkaního hepatocelulárního karcinomu 5123tc a zároveň nepůsobit cytotoxicky proti lidským buňkám ve stejných koncentracích. Nicméně mechanismus apoptotického účinku haemanthaminu byl doposud prostudován jen minimálně. Předpokládá se že, haemanthamin pravděpodobně inhibuje proteosyntézu tím, že blokuje vznik peptidové vazby v kroku, kdy se peptidyltransferáza váže na 60S podjednotku ribozomu.⁴³ Později byla prokázána inhibice růstu buněk myšího lymfomu L5178 prostřednictvím tvorby komplexu haemanthaminu s RNA.⁴⁴ Dále byla prokázána indukce apoptózy u T-lymfoblastové leukémie. Bližší informace o molekulární podstatě haemanthaminu nejsou doposud známy.



Obr. 9 Struktura krinaminu a haemanthaminu

4.2.2.3. Pankratistatin

Pankratistatin (Obr. 10) je alkaloid s protinádorovou aktivitou odvozený od molekuly fenantridinu. Byl poprvé izolován z cibule havajské lilie *Hymenocallis littoralis*. První poznatky o jeho cytotoxické aktivitě (Tab. 3) byly dokumentovány v roce 1993. Testy byly provedeny na panelu 60 buněčných linií, které zahrnovaly nádorově transformované zástupce buněk derivovaných z tkání plic, střeva, ovárií, ledvin, mozku, melanomu a buněk akutní myeloidní leukémie. Během experimentů bylo prokázáno, že pankratistatin inhibuje růst HeLa buněk, má vysoce cytotoxický vliv proti zástupcům leukemických buněk a je rovněž účinný proti celé řadě dalších typů nádorů. V posledních letech se ukazuje vysoká selektivita působení pankratistatinu. Expozice pankratistatinu v koncentraci 1 μM vedla o 48 hodin později k masivní apoptóze leukemických buněk pacientů nezávisle na typu zkoumané hematologické malignity.⁵ Zároveň ve stejném experimentálním uspořádání pankratistatin nevykazoval cytotoxický efekt na mononukleární buňky periferní krve zdravých dárců.⁴⁵



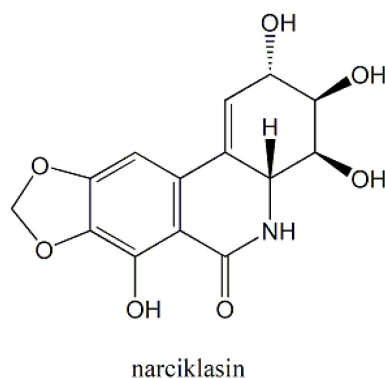
pankratistatin

Obr. 10 Struktura pankratistatinu

4.2.2.4. Narciklasin

Narciklasin (Obr. 11) byl poprvé získán v roce 1967 z cibulí zástupců rodu *Narcissus*. Účinek narciklasinu byl původně popsán jako antimitotický, s efektem na buňky eukaryotních organismů, srovnatelný s působením kolchicinu.⁴⁶ Dalším studiem působení narciklasinu bylo zjištěno, že se váže na ribozomální podjednotku 60S, kde inhibuje peptidyltransferasu, čímž brání vzniku peptidové vazby v nově vznikajícím proteinu.⁴⁷ Stejně jako běžně užívaná cytostatika, tak i narciklasin pravděpodobně interaguje nebo tvoří komplexy s molekulou DNA živočišných buněk.⁴⁸ Studie z nedávné doby pak prokázala indukci apoptózy u buněk

lidského karcinomu prsu MCF-7 (Tab. 3) a buněk karcinomu prostaty PC-3 zprostředkovanou receptory smrti (death receptor 4-DR4), která zároveň byla doprovázena aktivací kaspás -8 a -9. Zajímavostí bylo, že narciklasin byl více než 250krát účinnější k nádorovým buňkám, než k primárním buňkám lidských fibroblastů Ccd-25-Lu.⁴⁹



Obr. 11 Struktura narciklasinu

Tabulka 2 Cytotoxicita lykorinu, haemanthaminu a dalších alkaloidů testovaných proti dvěma liniím rakovinných buněk a jedné linii zdravých gastrointestinálních buněk.³⁸

Alkaloid	Rakovinné buňky		Normální buňky
	Caco-2 IC ₅₀ ^a (μM)	HT-29 IC ₅₀ ^a (μM)	FHs 74 Int IC ₅₀ ^a (μM)
Haemanthamin	0.99 ± 0.14	0.59 ± 0.01	19.50 ± 8.90
Haemanthidin	3.30 ± 0.90	1.70 ± 0.10	11.60 ± 0.90
Lykorin	0.99 ± 0.08	1.20 ± 0.00	22.70 ± 0.10
Vinorelbin ^b	0.03 ± 0.00	NT	4.00 ± 0.30

^a výsledky jsou průměrné hodnoty ± standardní odchylky ze tří nezávislých opakování

^b standard

NT nebylo testováno

IC₅₀ inhibiční koncentrace

Tabulka 3 Cytotoxická aktivita některých *Amaryllidaceae* alkaloidů proti vybraným nádorovým liniím.³⁹

Alkaloid	Rakovinné buňky						
	P388	BXPC3	MCF7	SF268	H460	KM2	Du145
Pankratistatin	0.0520	0.0610	0.0710	0.0430	0.0980	0.0770	0.0460
Narciklasin	0.0420	0.0110	0.0100	0.0100	0.0270	0.0110	0.0110
Lykoricidin	0.0650	0.2400	0.1600	0.4100	0.1800	0.2900	0.1700
<i>trans</i> -Dihydro-narciklasin	0.0078	0.0390	0.0170	0.0650	0.0300	0.0490	0.0210
<i>trans</i> -Dihydro-lykoricidin	0.0990	0.1600	0.1200	0.2000	0.1500	0.1700	0.1400
7-Deoxypankratistatin	1.4200	NT	NT	NT	NT	0.7100	NT
1- <i>O</i> -Benzoyl-Pankratistatin	0.0037	0.0044	0.0072	0.0013	0.0020	0.0080	0.0004
Pankratistatin 4- <i>O</i> -fosfát	0.0420	0.4200	0.4200	0.2800	0.8900	0.5600	2.2000

Hodnoty vyjadřují IC₅₀ v mikromolech.

Tabulka 4 Cytotoxicita lykorinových alkaloidů testovaných proti několika buněčným liniím.⁴¹

Alkaloid	Rakovinné buňky						
	HeLa	U373	HL60	A549	OE21	SKMEL28	B16F10
Lykorin	2.80	1.00	0.60	0.90	5.10	3.70	2.00
Pseudolykorin	2.50	7.80	-	7.50	7.70	>10	7.50
Norpluviin	NT	>10	-	-	>10	>10	>10
Ungeremin	83 ^b	8.30	1.30	1.62	>10	>10	>10
Galanthin	90 ^b	>10	-	-	>10	>10	>10
1- <i>O</i> -Acetylykorin	26 ^b	>10	>20	19.50	>10	>10	>10

Hodnoty vyjadřují IC₅₀ v mikromolech.

Tabulka 5 Zkratky nádorových linií I

Caco 2	epiteliální kolorektální adenokarcinom
HT-29	kolorektální adenokarcinom
FHs 74	epiteliální intestinální buňky
P388	myší leukemické buňky rezistentní na menoragil
BXPC3	adenokarcinom pankreatu
MCF7	adenokarcinom prsu
SF268	gliom a astrocytom
H460	karcinom plic
KM2	karcinom tlustého střeva
Du145	karcinom prostaty
HeLa	epiteliální nádorové buňky
U373	glioblastom a astrocytom
HL60	karcinom prsu
A549	karcinom plic
OE21	karcinom jícnu
SKMEL28	maligní melanom
B16F10	maligní melanom

5. Rod *Zephyranthes*

5.1. Charakteristika rodu *Zephyranthes*

Zephyranthes je rod čítající přibližně 90 druhů cibulových trvalek patřící k čeledi *Amaryllidaceae*, která je dobře známa pro své široké okrasné i léčebné užití. Rostliny tohoto druhu mají atraktivní květy, které obvykle kvetou po vydatných deštích. Alkaloidy nalézající se v rodu *Zephyranthes* jsou klasifikované jako *Amaryllidaceae* alkaloidy s různým typem struktury. Farmakologické studie prokázaly potenciál pro různé biologické aktivity, jako je například protirakovinová, antimykotická, inhibice AChE, protivirová a antibakteriální aktivita.

Jméno rodu *Zephyranthes* je odvozen od slova ‚*Zephyrus*‘ - řecký bůh západního větru, který probudil přírodu každé jaro a konec slova ‚*anthos*‘ - květina.

5.2. Geografické rozšíření

Rod *Zephyranthes* se přirozeně vyskytuje na západní polokouli obvykle ve vyšších nadmořských výškách, jako například v Mexiku, Argentině, kde jsou rostliny schopné odolnosti i nižším teplotám. Rod je dále šlechtěný a pěstovaný pro okrasné účely v místech, jako je Indie, Havaj, Indonésie, Thajsko a další. Existuje široké spektrum druhů od těch velmi rozšířených až po ty, jejichž výskyt je omezen jen na malé zeměpisné oblasti. Rostliny tohoto rodu rostou v oblastech od mírného pásu až po tropický.^{50,51}

5.3. Morfologické a taxonomické znaky

Rostliny rodu *Zephyranthes* od sebe navzájem můžeme odlišit podle velikosti cibule, listů a v poslední řadě podle barvy květů. Tolerují mnoho přírodních stanovišť od vlhkých půd po suché. Cibule jsou pokryty tmavě hnědým až černým obalem a kontraktilními kořeny. V průměru dosahují cibule velikosti od 2,5 do 5 cm.⁵² Listy jsou opadavé s lineární čepelí a podle druhu různé velikosti. Květy trychtýřovitého tvaru s šesti okvětními lístky obvykle

květou na jaře a v létě. Mají tendenci kvést po silném a vydatném dešti, a proto se rostliny tohoto rodu nazývají zjednodušeně dešťové lilie. Na stonku je květ stavěn každý samostatně, odkloněný a přímo směřující směrem nahoru se stejně dlouhými tyčinkami.⁵³ Semena mají tvar písmena D nebo jsou ve tvaru klínu.

Rostliny tohoto druhu mohou kvést několikrát v jednom roce. Listy mohou i nemusí být přítomné během doby kvetení. Barva květu je nejčastěji bílá, žlutá, růžová a někdy obsahuje různé odstíny žluté. Některé druhy mají i sladce vonící květy.⁵⁴

5.4. Užití v tradičním lidovém léčitelství

Rod *Zephyranthes* byl užíván po mnoho let v tradiční lidové medicíně v mnoha zemích. Využívány byly hlavně cibule a listy rostliny pro léčbu různých nemocí.⁵⁵ Například v Peru byl *Z. parulla* používán k léčbě nádorů, v Číně byl *Z. rosea* využíván pro léčbu rakoviny prsu. Listy *Z. candida* byly používány domorodými národy v Africe pro léčbu diabetu. Dále byly odvary z celé rostliny používány při léčbě epilepsie, dětských křečí a tetanu. Také v Indii byly využívány extrakty z cibulí *Z. rosea* a *Z. flava* pro řadu terapeutických účelů, např. léčení diabetu, uší, hrudních onemocnění a proti virovým infekcím.⁵⁶ *Z. carinata* byl používán na různá dermatologická onemocnění, například akné, bradavice, mykózy a další. Dále se uplatnil na virová onemocnění dětského věku, jako jsou neštovice a spalničky nebo při léčbě seborey a alopecie.⁵⁷ V tradiční čínské medicíně se *Z. carinata* používá na léčbu různých otoků, hadích uštknutí a žaludečních krvácivých vředů.⁵⁸

Tradiční využití tohoto rodu je tedy aplikováno na velmi jednoduché zdravotní problémy, jako jsou bolesti hlavy, kašel a nachlazení, až po velmi komplikované onemocnění, jako je rakovina prsu, tuberkulóza a revmatismus.^{59,51}

5.5. Fytochemicky významné druhy rostlin rodu *Zephyranthes*

5.5.1. *Zephyranthes candida* Lindley, Herbert

Zephyranthes candida (Obr. 12) je z fytochemického hlediska nejvíce prostudovanou rostlinou rodu *Zephyranthes* a v současnosti také patří k nejrozšířenějším druhům tohoto rodu. Z této rostliny bylo doposud izolováno více než 40 alkaloidů jak z cibulí, tak ze samotných květů.⁵¹

Přirozenou domovinou tohoto druhu je oblast Jižní Ameriky zahrnující státy Paraguay, Uruguay, Argentinu nebo Brazílii. Dále byl *Zephyranthes candida* také domestikována např. v Číně, Jižní Africe a Koreji. Rostlina dosahuje výšky cca 30-40 cm. Listové čepele jsou lesklé, tmavě zelené asi 3 mm široké a 15-35 cm dlouhé.⁶⁰ Květy, které kvetou obvykle později v srpnu, jsou vzpřímené a někdy narůžovělé zespona.

Nejlépe se jim daří na slunném stanovišti s polostínem a vyžadují středně vlhkou půdu. Rostlina se rozmnožuje nejčastěji pomocí cibulí, výhonků nebo semen.

Zephyranthes candida poprvé popsal John Lindley v roce 1823 jako *Amaryllis candida*⁶¹, což v roce 1826 změnil na současný rod William Herbert.⁶² *Zephyranthes candida* je také znám pod lidovými názvy jako je například: august rain lily, white zephyr lily, white fairy lily, white rain lily, autumn zephyr lily.⁶³



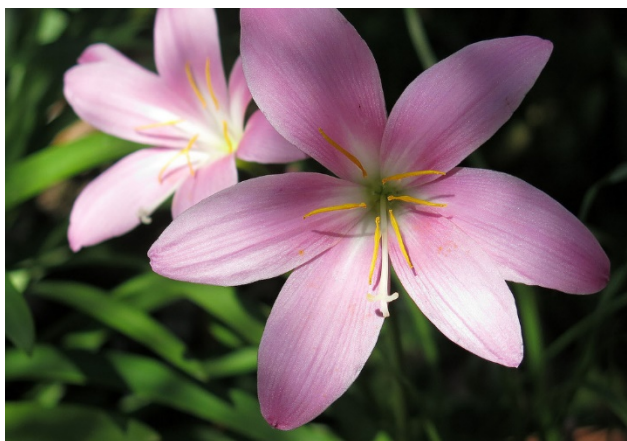
Obr. 12 *Zephyranthes candida*⁶⁴

5.5.2. *Zephyranthes carinata* Herbert

Zephyranthes carinata (Obr. 13) pochází ze států Střední Ameriky, z Mexika a Kolumbie. Dále je široce pěstována v dalších státech jako je například Peru, Argentina, Brazílie a Jižní Afrika. Z tohoto druhu bylo doposud izolováno více jak 14 alkaloidů.⁵¹

Rostlina dorůstá délky 14-30 cm a má kulovité cibule s tmavě červenou pokožkou o průměru asi 2-3 cm. Čárkovité listy jsou v základu načervenalé, poté jasně zelené v délkách, široké 6-8 mm a 20-35 cm dlouhé. Květy jsou mohutné vzpřímené, velké zhruba 10 cm a zpravidla světle růžové barvy. Semena jsou lesklá černá a zploštělá. Nejlépe snáší slunná stanoviště, běžnou nebo smíšenou půdu s přídavkem rašeliny.

Zephyranthes carinata jsou zejména v zahradnictví nesprávně označovány jako *Zephyranthes grandiflora*. Dále je znám pod běžnými názvy jako například: rosepink rain lily, rosepink magic lily, pink rain lilies.^{65,66}



Obr. 13 *Zephyranthes carinata*⁶⁷

5.5.3. *Zephyranthes citrina* Baker

Původní lokalitou *Zephyranthes citrina* (Obr. 14) je Mexiko, poloostrov Yucatán. Doposud bylo z tohoto druhu izolováno více jak 11 alkaloidů.⁵¹ V současné době se nachází v teplých a mírných až tropických oblastech světa. Dosahuje velikosti 10-20 cm. Listy jsou matně zelené, široké 4 mm. Květe jasně žlutými poměrně drobnými 5 cm velkými květy, které se velmi podobají *Z. flavissima*.⁶⁸ Nejvíce se rostlinám daří na přímém slunci ve vlhké písčité hlině.⁶⁹

Zephyranthes citrina má několik synonym, mezi nimi rozšířené jméno *Zephyranthes sulphurea* a *Zephyranthes eggersiana*. Mezi lidové názvy patří například citron zephyrlily, citron-rain lily, yellow rain lily.



Obr. 14 *Zephyranthes citrina*⁷⁰

5.5.4 *Zephyranthes rosea* Lindley

Zephyranthes rosea (Obr. 15) se přirozeně vyskytuje v Peru a Kolumbii. Doposud bylo izolováno z tohoto druhu 6 alkaloidů.⁵¹

Rostlina je menšího vzrůstu, obvykle dosahuje okolo 15-20 cm na výšku. Listů je obvykle 5-6, jsou zploštělé, úzké, široké 3-4 mm a tmavě zelené barvy. Cibule dosahují velikosti 1,5-2,5 cm. Květy rostoucí jednotlivě jsou vztyčené, světle růžové barvy obvykle dosahující pouze 2,5 cm v průměru. *Z. carinata* má na rozdíl od *Z. rosea* mohutnější květy. Semena jsou lesklá černá a zploštělá.

Mezi lidové názvy této rostliny patří např. pink rain lily, Cuban zephyr lily, rosy rain lily, rose fairy lily.⁷¹



Obr. 15 *Zephyranthes rosea*⁷²

5.5.5. *Zephyranthes flavissima* Ravena

Zephyranthes flavissima (Obr. 16) pochází z jižní Brazílie a je téměř nemožné najít rozdíly a odlišit ji od *Z. citrina*. Na odlišení těchto dvou druhů jsou známy některé klíčové charakteristiky. Doposud u tohoto druhu nejsou známy izolace alkaloidů.

Rostliny dorůstají nejčastěji délky 12 cm a obvykle tvoří kobercové porosty. Listy *Zephyranthes flavissima* jsou lesklé, nikoliv matné jako u *Z. citrina*, jasně zelené a široké zhruba 3 mm. Květy jsou jasně světle žluté barvy s mírným oranžovým nádechem. Oproti tomu *Z. citrina* má květy spíše tmavě žluté.

Nejlépe se rostlinám daří v blízkosti řeky s preferencí kyselá půdy. Zásaditou půdu tento druh nesnáší.⁷³

Lidový název pro *Z. flavissima* je například yellow rainy lily.⁷⁴



Obr. 16 *Zephyranthes flavissima*⁷⁵

5.5.6. *Zephyranthes concolor* Lindley, Bentham, Hook

Zephyranthes concolor (Obr. 17) je endemitem Mexika. Do dnešní doby bylo z této rostliny izolováno 6 alkaloidů.⁵¹

Dorůstá obvykle do velikosti 15-30 cm a kvete ve dvou barevných variantách, a to buď v zeleno-žluté nebo růžovo-bílé. Jako běžně známá synonyma *Z. concolor* se užívají *Habranthus concolor* a *Hippeastrum concolor*.⁷⁶



Obr. 17 *Zephyranthes concolor*⁷⁷

5.5.7. *Zephyranthes tubispatha* (L'Her.) Herb. ex Traub.

Domovinou *Zephyranthes tubispatha* (Obr. 18) je Střední a Jižní Amerika. Doposud byly z této rostliny izolovány 4 alkaloidy.⁵¹

Listy jsou dlouhé 12-30 cm a široké 4-7 mm. Celá rostlina dosahuje velikost 12-15 cm. Květy jsou bílé barvy, na některých místech lehce nazelenalé asi 4-5 cm velké. Daří se jim ve vlhkých půdách na slunném stanovišti.⁷⁸

Z. tubispatha je také znám pod synonymy *Habranthus tubispathus* a *Amaryllis tubispatha*.⁶⁶



Obr. 18 *Zephyranthes tubispatha*⁷⁹

5.5.8. *Zephyranthes atamasca* Lindley, Herbert

Zephyranthes atamasca (Obr. 19), znám také jako atamasco-lily pochází původem z jihovýchodní Ameriky.

Rostlina je dorůstá délky 8-15 cm. Obvykle kvete bílými výraznými mohutnými květy v březnu nebo v dubnu. Přes léto poté rostlina odpočívá a jsou vidět pouze listy. Proto se také řadí *Zephyranthes atamasca* mezi jarní druh. Trávovité lesklé úzké listy jsou asi 13 mm široké a 10-15 cm dlouhé. Cibule má průměr cca 2,5 cm.⁸⁰

Roste v bažinatých lesích, na pobřeží prérií a dává přednost kyselé půdě. Preferuje slunná stanoviště s polostínem. *Zephyranthes atamasca* je také znám pod synonymy: *Amaryllis atamasco*, *Atamosco atamasca*, *Zephyranthes atamasco*.⁸¹



Obr. 19 *Zephyranthes atamasca*⁸²

5.5.9. *Zephyranthes drummondii* D. Don

Zephyranthes drummondii (Obr. 20) je znám také pod běžnými jmény jako např. giant prairie lily nebo giant rain lily. Přesné zastoupení alkaloidů v této rostlině není známo. Jeho domovinou je Texas, Nové Mexiko, Mexiko. Velké čistě bílé květy se objevují od jara do léta. Listy jsou šedavě zelené, 8 mm široké. Rostlina dorůstá délky od 30 do 40 cm.

Zephyranthes drummondii preferuje písčité, skalní vápenaté půdy. Mezi známá synonyma patří například *Cooperia Drummondii*.⁸³



Obr. 20 *Zephyranthes drummondii*⁸⁴

5.5.10 *Zephyranthes insularum* H. H. Hume ex Moldenke

Zephyranthes insularum (Obr. 21), známý také jako island zephyr lily pochází z Kuby a je zaznamenán výskyt i na Floridě a v Mexiku. Přesné zastoupení alkaloidů v této rostlině není známo.

Rostlina dosahuje výšky maximálně 30 cm. Listy jsou matně zelené, široké asi 5 mm. Trumpetové květy jsou bledě růžové až bílé. Kvete od června do srpna.

Z. insularum preferuje písčité nebo bahenité půdy poblíž lesů.⁸⁵



Obr. 21 *Zephyranthes insularum*⁸⁶

5.5.11. *Zephyranthes minuta* (Kunth) D. Dietr.

Z. minuta (Obr. 22) bývá velmi často nesprávně označován jako *Z. grandiflora*. Domovinou je Mexiko a Guatemala. Přesné zastoupení alkaloidů v této rostlině není známo.

Rostlina dorůstá délky 23-30 cm. Listy jsou lesklé zelené až 8 mm široké. Květy jsou obvykle sytě růžové až 9 cm velké.⁸⁷

Mezi vědecká synonyma patří např. *Amaryllis minuta* nebo *Zephyranthes palida*⁸⁸

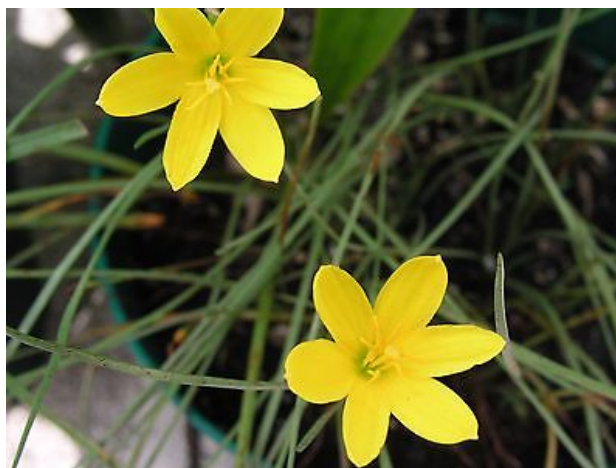


Obr. 22 *Zephyranthes minuta*⁸⁹

5.5.12. *Zephyranthes pulchella* J.G. Sm.

Domovinou *Z. pulchella* (Obr. 23) je Texas. Lesklé zelené listy asi 5 mm široké a dlouhé 20 cm. Přesné zastoupení alkaloidů v této rostlině není známo.

Rostlina dorůstá délky 25 cm. Květy mají jasně žlutou barvu. Kvete ráno na podzim. Mezi běžně užívané názvy patří např. showy zephyrlily.⁹⁰



Obr. 23 *Zephyranthes pulchella*⁹¹

5.6. Přehled struktur alkaloidů izolovaných z rodu *Zephyranthes*

Kompletní přehled alkaloidů nalezených v rostlinách rodu *Zephyranthes* čítá 89 struktur (Tab. 6).

Tabulka 6 Alkaloidy vyskytující se v rostlinách rodu *Zephyranthes*^{10,51,92,93,94,95,96}

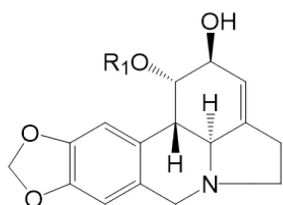
	<i>Z. andersonia</i>	<i>Z. candida</i>	<i>Z. carinata</i>	<i>Z. citrina</i>	<i>Z. concolor</i>	<i>Z. flava</i>	<i>Z. robusta</i>	<i>Z. rosea</i>	<i>Z. texana</i>	<i>Z. tubispatha</i>
Lykorinový typ										
1 lykorin			•	•	•	•	•	•	•	•
2 lykorin 1- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glukosid						•				
3 pseudolykorin						•				
4 pseudolykorin 1- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glukosid						•				
5 galanthin			•	•			•			
6 9- <i>O</i> -demethylgalanthin							•			
7 karinatin			•							

	<i>Z. andersonia</i>	<i>Z. candida</i>	<i>Z. carinata</i>	<i>Z. citrina</i>	<i>Z. concolor</i>	<i>Z. flava</i>	<i>Z. robusta</i>	<i>Z. rosea</i>	<i>Z. texana</i>	<i>Z. tubispatha</i>
8						•				
9						•				
10						•				
11						•				
12						•				
13			•			•				
14						•				
15						•				
16		•								
17			•			•				
18			•							
19			•							
20				•						
21						•				
22						•				
23			•							
Homolykorinový typ										
24				•						
25		•								
26		•								
27		•								
28					•					
29						•				
Tezettinový typ										
30			•							
31		•	•				•			
32		•								
33		•					•			
Pankratistatinový typ										
34		•	•							
35		•								
36			•							
37			•							
38						•				
39						•				
40		•								
41		•								
42		•								
43		•								
44		•								

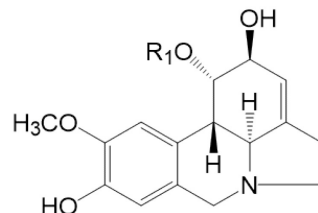
	<i>Z. andersonia</i>	<i>Z. candida</i>	<i>Z. carinata</i>	<i>Z. citrina</i>	<i>Z. concolor</i>	<i>Z. flava</i>	<i>Z. robusta</i>	<i>Z. rosea</i>	<i>Z. texana</i>	<i>Z. tubispatha</i>
45 pratorimin						•				
46 5,6-dihydrobikolorin		•								
47 dihydrobikolorin		•								
48 trisfaeridin		•	•							
Galanthaminový typ										
49 chlidanthin					•					
50 galanthamin	•			•	•		•	•		
51 epinorgalanthamin					•					
52 galanthamin <i>N</i> -oxid					•					
53 lykoramin			•				•			
54 11 β -hydroxylycoramine		•								
55 sanguinin		•								
56 11 β -hydroxygalanthamin		•								
57 <i>O</i> -demethylykoramin		•								
58 lykoramin <i>N</i> -oxid			•							
Krininový typ										
59 hamayn			•				•			
60 zephyramin				•						
61 krinamidin			•							
62 hippeastidin							•			
63 6 α -hydroxyhippeastidin		•								
64 10-deoxy-6 α -hydroxyhippeastidin		•								
65 6 β -hydroxyhippeastidin		•								
66 nerbowdin			•							
67 powellin										•
Haemanthaminový typ										
68 haemanthamin	•	•	•	•		•	•	•		
69 vittatin				•			•			
70 11-hydroxyvittatin							•			
71 haemanthidin		•		•						
72 krinamin						•		•		
73 maritidin				•		•		•		
74 epimaritidin								•		
75 oxomaritidin				•						
76 8- <i>O</i> -demethylmaritidin							•			
77 <i>N</i> -methylhemeanthidin chlorid		•								
78 ambellin			•							
79 dihydrovittatin			•							
80 tubispacin										•
Narciklasinový typ										
81 1- <i>O</i> -(3'-hydroxybutyryl)pankratistatin										
Alkaloidy jiných strukturních typů										

	<i>Z. andersonia</i>	<i>Z. candida</i>	<i>Z. carinata</i>	<i>Z. citrina</i>	<i>Z. concolor</i>	<i>Z. flava</i>	<i>Z. robusta</i>	<i>Z. rosea</i>	<i>Z. texana</i>	<i>Z. tubispatha</i>
82 kalbreklasin						•				
83 <i>trans</i> -dihydronarciklasin		•								
84 nigragillin		•								
85 plikamin		•								
86 obliquin		•								
87 zephykandidin A		•								
89 sekoplikamin		•								

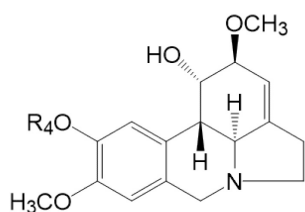
5.6.1 Alkaloidy lykorinového strukturního typu



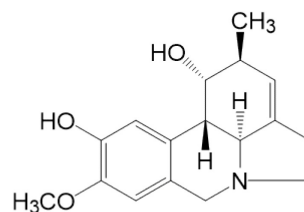
R₁=H **1** lykorin
 R₁=Glc **2** lykorin 1-*O*-β-D-glukosid



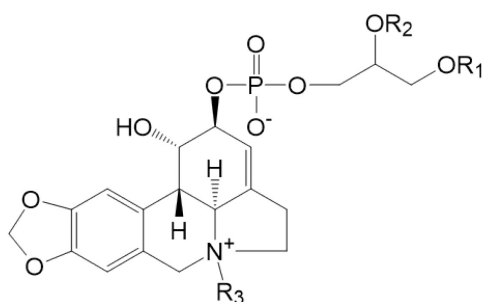
R₁=H **3** pseudolykorin
 R₁=Glc **4** pseudolykorin 1-*O*-β-D-glukosid



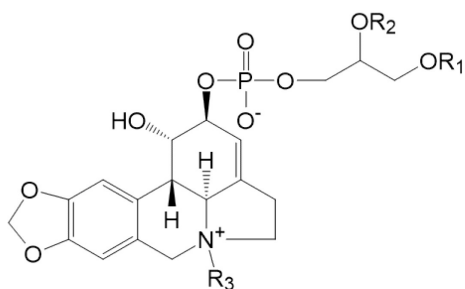
R₄=CH₃ **5** galanthin
 R₄=H **6** 9-*O*-demethylgalanthin



7 karinatin

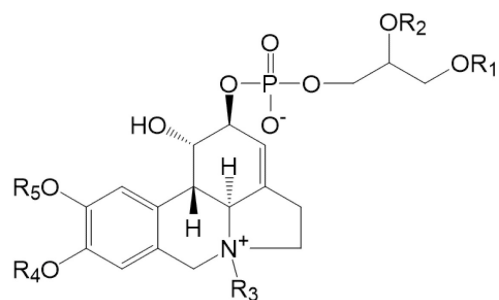


R₁+R₂+R₃=H **8** glycerolphosfolýkorin
 R₁=-palmitoyl, R₂=-stearoyl, R₃=CH₃ **11** fosfotidymethyllykorin



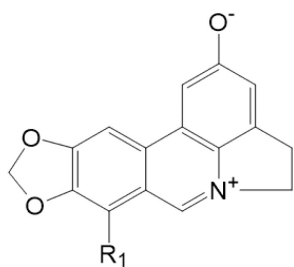
9 fosfotidyllykoriny

R_1 =-palmitoyl, R_2 =-stearoyl, R_3 =H
 R_1 =-palmitoyl, R_2 =-oleoyl

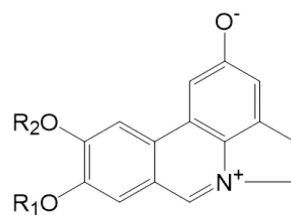


10 fosfotidylpseudolykoriny

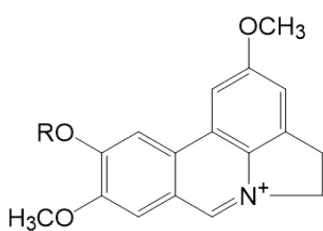
R_1 =-palmitoyl, R_2 =-stearoyl, R_3+R_5 =H,
 R_4 =CH₃
 R_1 =-palmitoyl, R_2 =-oleoyl, R_3+R_5 =H,
 R_4 =CH₃



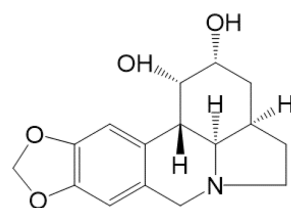
R_1 =H **13** ungeremin
 R_1 =OCH₃ **15** zeflabetain



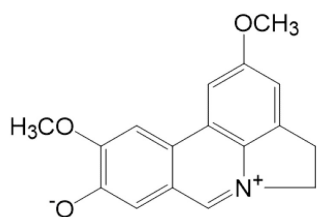
R_2+R_3 =CH₃ **12** kriasbetain
 R_1 =CH₃, R_2 =H **14** zefbetain
 R_1 =H, R_2 =CH₃ **22** *iso*-zefbetain



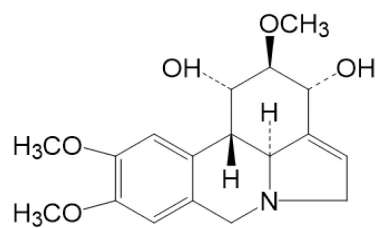
R =CH₃ **17** tortuosin
 R =H **18** 4,5-ethno-2,8-dimethoxy-9-
hydroxyphenanthridin



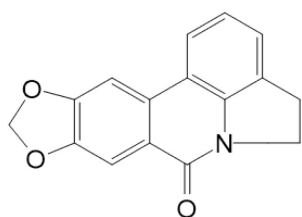
16 zephyranthin



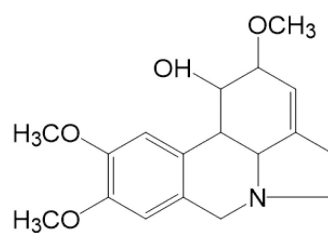
19 zephgrabetain



20 narcissidin

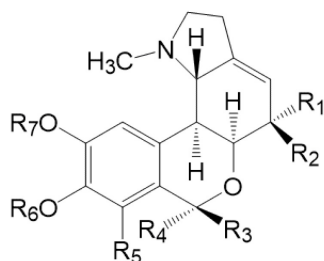


21 kriasiadin



23 zaiden

5.6.2. Alkaloidy homolykorinového strukturného typu



$R_1=R_2=R_3=R_5=H$, $R_4=OH$, $R_6=CH_3$, $R_7=CH_3$

$R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=OH$, $R_5=OCH_3$, $R_6=CH_3$, $R_7=CH_3$

$R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=R_5=OCH_3$, $R_6=CH_3$, $R_7=CH_3$

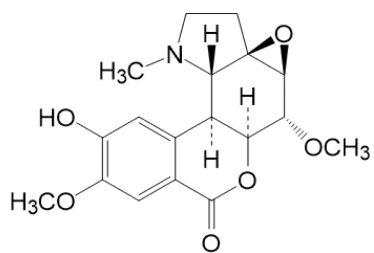
$R_1=H$, $R_2=OH$, $R_3=R_4=O$, $R_5=OCH_3$, $R_6=CH_3$, $R_7=CH_3$

24 lykorenin

25 nerin

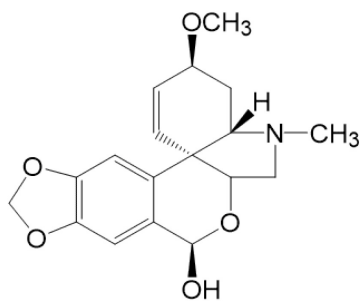
26 *O*-methylnerin

27 2-hydroxyalbomakulin

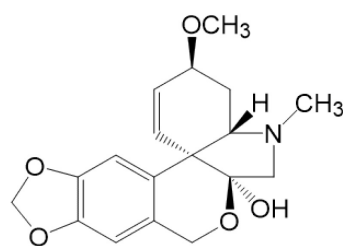


28 galwesiin

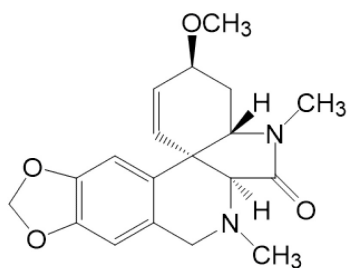
5.6.3. Alkaloidy tazettinového strukturného typu



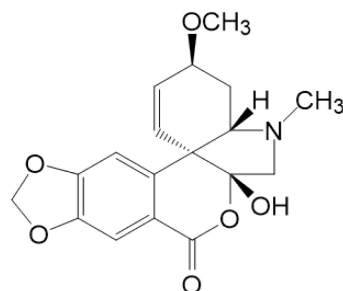
30 pretazettin



31 tazettin

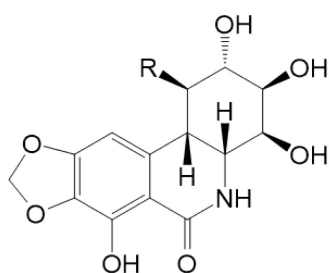


32 *N*-methyl-5,6-dihydroplican



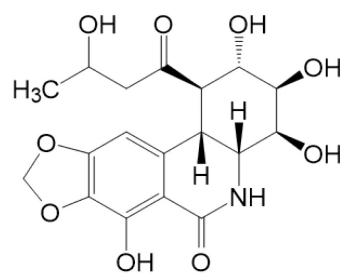
33 3-epimakronin

5.6.4. Alkaloidy pankratistatinového strukturného typu

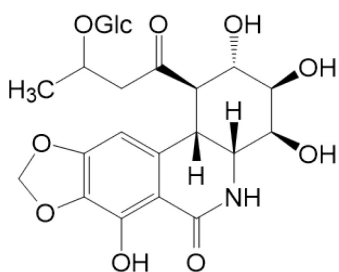


R=OH **34** pankratistatin

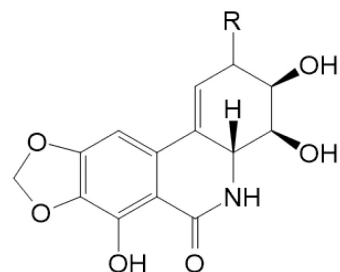
R=H **35** *trans*-dihydronarciklasin



36 1-*O*-(3-hydroxybutyryl)pankratistatin

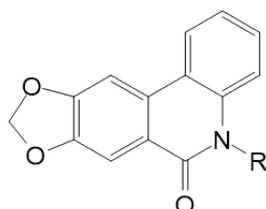


37 1-*O*-(3-*O*- β -*D*-glukopyranosylbutyryl)pankratistatin



R= α -OH **38** narciklasin

R= β -*D*-Glc **39** kalbreklassin



R=CH₃

40 *N*-methylkrinasiadin

R=

41 *N*-isopentylkrinasiadin

R=

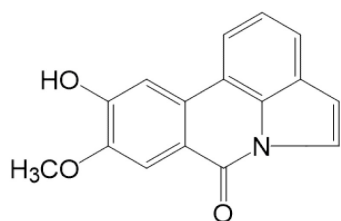
42 *N*-fenylethylkrinasiadin

R=

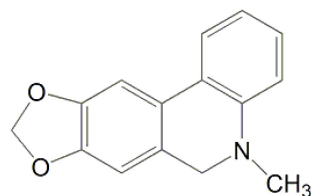
43 *N*-etoxykarbonylethylkrinasiadin

R=

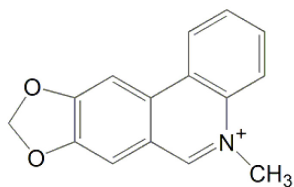
44 *N*-etoxykarbonylpropylkrinasiadin



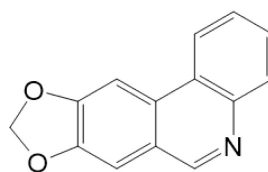
45 pratorimin



46 5,6-dihydrobikolorin

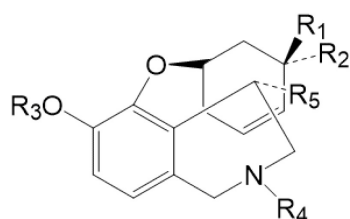


47 dihydrobikolorin



48 trisfaeridin

5.6.5. Alkaloidy galanthaminového strukturního typu



$R_1=OCH_3, R_2=H, R_3=H, R_4=CH_3$ ax, $R_5=H$

$R_1=OH, R_2=H, R_3=CH_3, R_4=CH_3$ eq, $R_5=H$

$R_1=H, R_2=OH, R_3=CH_3, R_4=H, R_5=H$

$R_1=OH, R_2=H, R_3=OH, R_4=CH_3, R_5=H$

$R_1=OH, R_2=H, R_3=CH_3, R_4=CH_3, R_5=OH$

$R_1=H, R_2=H, R_3=H, R_4=CH_3, R_5=H$

49 chlidanthin

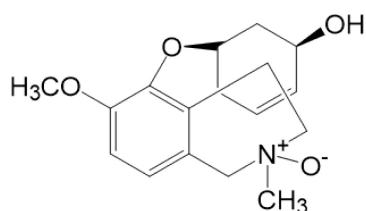
50 galanthamin

51 epinorgalanthamin

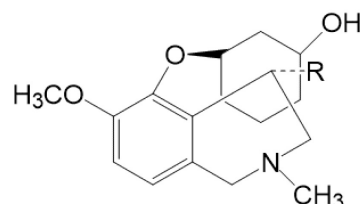
55 sanguinin

56 11 β -hydroxygalanthamin

57 *O*-demethylkoramin

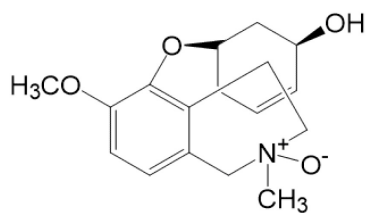


52 galanthamin *N*-oxid



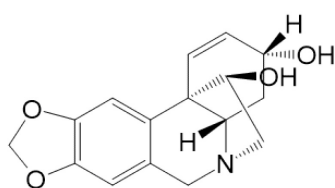
$R_1=H$ 53 lykoramin

$R_1=OH$ 54 11 β -hydroxylykoramine

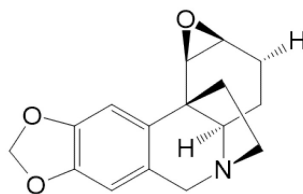


58 lykoramin *N*-oxid

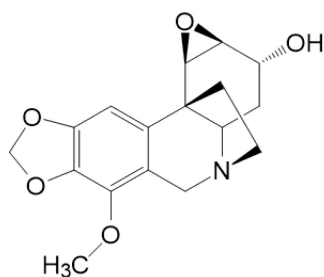
5.6.6. Alkaloidy krininového strukturního typu



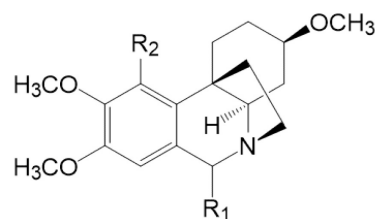
59 hamayn



60 zephyramin



61 krinamidin



62 hippeastidin

$R_1=H, R_2=OH$

$R_1= \alpha-OH, R_2=OH$

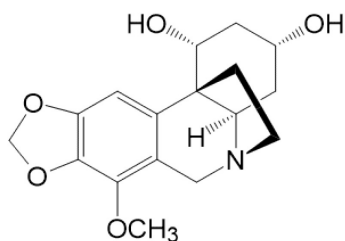
$R_1= \alpha-OH, R_2=H$

$R_1= \beta-OH, R_2=OH$

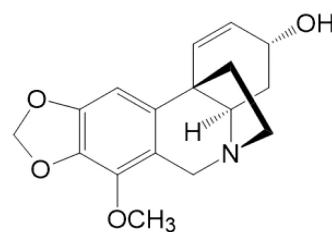
63 6 α -hydroxyhippeastidin

64 10-deoxy-6 α -hydroxyhippeastidin

65 6 β -hydroxyhippeastidin

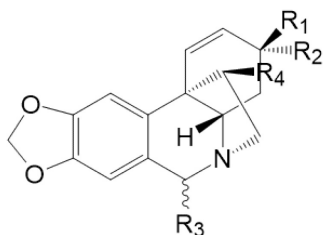


66 nerbowdin



67 powellin

5.6.7. Alkaloidy haemathaminového strukturního typu



$R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$

$R_1 = \text{OH}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$

$R_1 = \text{OH}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$

$R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = R_4 = \text{OH}$

$R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_4 = \text{OCH}_3$

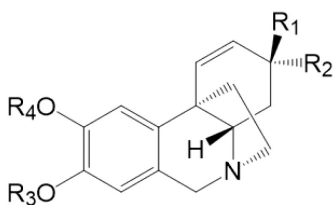
68 haemanthamin

69 vittatin

70 11-hydroxyvittatin

71 haemanthidin

72 krinamin



$R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$

$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$

$R_1 = R_2 = \text{O}$, $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$

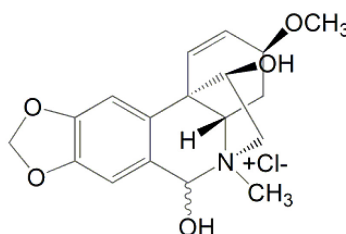
$R_1 = \text{OH}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_3$

73 maritidin

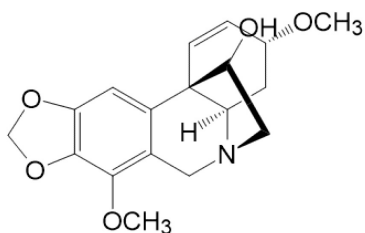
74 epimaritidin

75 oxomaritidin

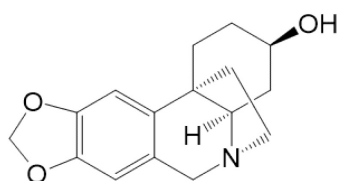
76 8-O-demethylmaritidin



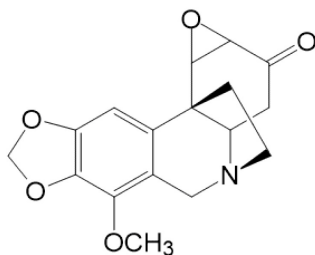
77 *N*-methylhemeanthidin chlorid



78 ambellin

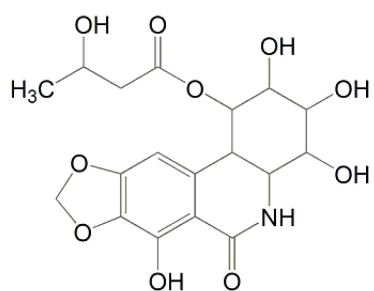


79 dihydrovittatin



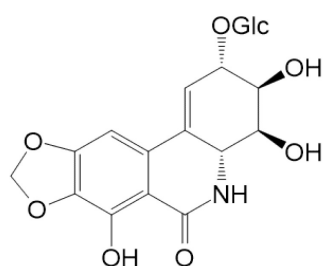
80 tubispacin

5.6.8. Alkaloidy narciklasinového strukturního typu

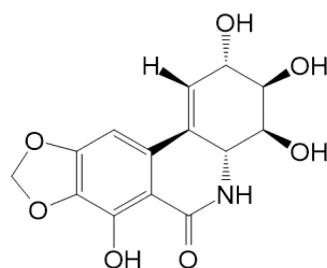


81 1-*O*-(3'-hydroxybutyryl)pankratistatin

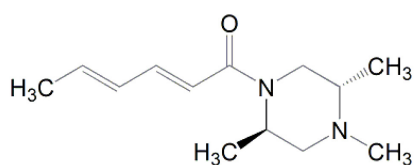
5.6.9. Alkaloidy ostatních strukturních typů



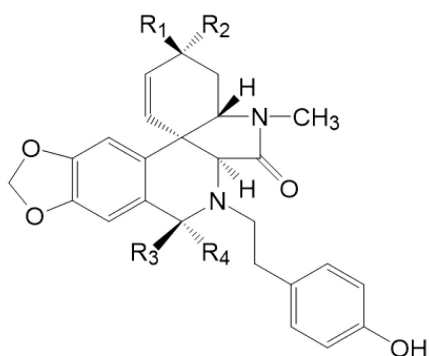
82 kalbreklasin



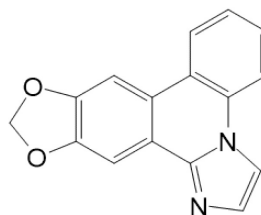
83 *trans*-dihydronarciklasin



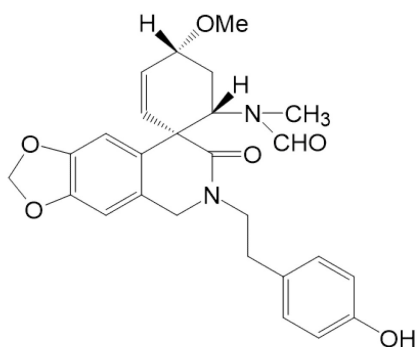
84 nigragillin



$R_1=OCH_3, R_2=R_3=R_4=H$ **86** obliquin
 $R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=R_4=O$ **85** plikamin



87 zephykandidin A



89 sekoplikamin

5.7. Biologická aktivita alkaloidů izolovaných z rodu *Zephyranthes*

Dnes víme na základě mnoha farmakologických studií, že alkaloidy zastoupené v rostlinách rodu *Zephyranthes* vykazují mnoho rozmanitých biologických aktivit. Nejlépe prozkoumaná je protinádorová aktivita a inhibiční aktivita vůči AChE. Velmi zajímavě a s příslibem do budoucna se v posledních letech jeví aktivita antimalarická.

5.7.1 Protinádorová aktivita

5.7.1.1. Lykorinový typ

Nejvíce prozkoumaným zástupcem této strukturní skupiny a současně nejvíce vyskytujícím se alkaloidem napříč čeledí *Amaryllidaceae* je lykorin. Mechanismus účinku spočívající na principu indukce apoptózy je popsán výše (kap. 4.2.2.1) a je popsána cytotoxická aktivita (Tab. 9)

Pseudolykorin (Tab. 9) inhibuje proteosyntézu ve stadiu formace peptidové vazby a jeho účinek je zprostředkován apoptózou.⁵

Ungeremin (Tab. 7) patří také k více prozkoumaným alkaloidům. Cytotoxický mechanismus účinku spočívá ve vazbě na lidskou topoisomerasu I, II α .⁹⁷

Mezi další alkaloidy s nižší cytotoxickou aktivitou dále patří galanthin.

Tabulka 7 IC₅₀ ungereminu potřebná k ovlivnění (relaxaci) vybraných topoisomeras⁹⁸

Topoisomerasa	IC ₅₀ (μ M)
hTopoII α	25.8 \pm 2.3
hTopoI	6.1 \pm 0.4

5.7.1.2. Homolykorinový typ

Lykorenin byl v experimentálních studiích mírně aktivní při inhibici *in vivo* a *in vitro* růstu některých nádorových buněk, např. Molt 4 lymfom, HepG2 lidský hepatom a LNCaP buňky rakoviny prostaty (Tab. 9).⁹ Bohužel vykazuje cytotoxický efekt i na primární nenádorové buňky myších fibroblastů.⁵

5.7.1.3 Haemanthaminový typ

Haemanthamin je druhým nejrozšířenějším alkaloidem vyskytujícím se v čeledi *Amaryllidaceae*. Mechanismus účinku spočívá v iniciaci apoptózy a byl detailněji popsán v úvodu práce (kap. 4.2.2.2).

Kromě nejúčinnějšího heamanthaminu patří do této skupiny také velmi účinný haemanthidin a krinamin (Tab. 11). Působí cytotoxicky na nádorové buňky a nepoškozují buňky zdravé. O protinádorové aktivitě heamathidinu je známo méně. Nedávné studie odhalily slabý cytotoxický účinek vůči buněčným liniím A549 karcinom plic, OE21 karcinom jícnu, Hs683 gliom mozku, SKMEL maligní melanom.⁴⁴

Maritidin vykázal cytotoxickou aktivitu proti buňkám adenokarcinomu tlustého střeva HT29, karcinomu plic a karcinomu ledvinových buněk RXF393.¹⁸

Mechanismem indukce apoptózy působí také ambellin (Tab. 11), *N*-methylhemeanthidin chlorid a *N*-fenylethylkrinasiadin.

5.7.1.4. Tazettinový typ

Pretazettin je biosyntetickým prekurzorem tazettinu a v experimentálních studiích se jeví jako mnohem účinnější. Byl testován proti lidským a myším buňkám lymfomu se zajímavými výsledky (Tab. 10). Patří mezi neaktivnější alkaloidy účinné proti T-lymfoidním buňkám MOLT-4. Pretazettin také vykazoval silnou inhibici růstu rakovinných buněk HeLa.⁵⁶ Zvláště pozoruhodná je aktivita tohoto alkaloidu proti Lewisově plicnímu karcinomu, který je znám pro svou rezistenci vůči standardní chemoterapii.⁹⁹ Největšího účinku pretazettinu na tumory se docílilo synergickým působením s adriamycinem, 5-fluoruracilem, methotrexátem a vinkristinem. Pretazettin s největší pravděpodobností inhibuje proteosyntézu eukaryotních buněk potlačením tvorby peptidové vazby.⁴⁷

5.7.1.5. Pankratistatinový typ

Narciklasin a pankratistatin jsou z této strukturní skupiny nejslibnější látky z pohledu cytotoxicité aktivity (Tab. 12). Podrobněji byly jejich mechanismy účinku vysvětleny výše (kap. 4.2.2.3, 4.2.2.4).

Do této skupiny se řadí také alkaloidy odvozené od narciklasinu, například *trans*-dihydronarciklasin (Tab. 12), který se ovšem vyskytuje v rostlinách v minoritním množství a jeho izolace je velmi náročná.⁹

5.7.1.6 Ostatní typy

Zephykandidin A strukturně patří mezi imidazo[1,2-*f*]fenanthridinové alkaloidy a poprvé byl izolován ze *Z. candida*. Tento alkaloid byl testován proti pěti rakovinným buněčným liniím (Tab. 8) a vykazoval významnou cytotoxicitu. Další studie naznačují, že zephykandidin A indukuje apoptózu u buněčné linie leukemie HL-60 aktivací kaspázy-3. Kaspáza-3 patří mezi kritické efekторы a její aktivace může vést k degradaci poly ADP-ribózy polymerázy (PARP) a následné buněčné smrti.

Tabulka 8 Cytotoxicita zephykandidinu A (vyjádřená jako IC₅₀ v μM) proti pěti lidským rakovinným buněčným liniím.⁹²

Sloučenina	HL-60	A549	MCF7	SW480	SMMC-7721	BEAS-2B
Zephykandinin A	1.98	6.49	3.44	6.27	7.03	20.03
Cis-platina ^a	3.12	8.95	18.48	11.37	9.82	13.30

^acis-platina byla použita jako pozitivní kontrola

Tabulka 9 Biologická aktivita (vyjádřená jako IC₅₀ v μM) alkaloidů lykorinového a homolykorinového strukturního typu vyskytujících se v rostlinách rodu *Zephyranthes*.³⁸

Alkaloid	Buněčná linie								
	HeLa	U373	HL60	A549	OE21	HS683	SKMEL28	B16F10	HepG2
Lykorin	2.80	1.00	0.60	0.90	5.10	0.90	3.70	2.00	-
Pseudolykorin	25.00	7.80	-	7.50	7.70	7.90	>10	7.50	-
Ungeremin	83 ^b	8.30	1.30	1.62	>10	>10	>10	10	-
Galantin	90 ^b	>10	-	-	>10	>10	>10	>10	-
Lykorenin	-	-	-	-	-	-	-	-	1.20

^b procentuální buněčná životaschopnost

Tabulka 10 Biologická aktivita alkaloidu pretazettinu (vyjádřená jako IC₅₀ v μM) vyskytující se ho v rostlinách rodu *Zephyranthes*.¹⁰⁰

Alkaloid	Buněčná linie				
	HeLa	MCF7	A431	L5178 MDR	L5178 PAR
Pretazettin	8.8530	7.8690	5.3730	4.1200	0.7989

Tabulka 11 Biologická aktivita (vyjádřená jako IC₅₀ v μM) alkaloidů haemanthaminového strukturního typu vyskytujících se v rostlinách rodu *Zephyranthes*.³⁸

Alkaloid	Buněčná linie								
	A549	Hs683	U373	HeLa	KB	KBVI	A431	Ln Cap	ZR 75-1
Haemanthamin	4.5	7.0	11.6	4.0	2.3	4.3	4.3	2.0	1.7
Haemanthidin	4.0	4.3	3.8	-	11.4	26.5	9.5	2.2	8.2
Krinamin	52.8	-	3.0	-	3.3	2.0	22.9	5.0	2.7
Ambelin	>10	>10	>10	-	-	-	-	-	-

Tabulka 12 Biologická aktivita (vyjádřená jako IC₅₀ v μM) alkaloidů pankratistatinového strukturního typu vyskytujících se v rostlinách rodu *Zephyranthes*.³⁸

Alkaloid	Buněčná linie						
	P388	BXPC3	MCF7	SF268	H460	KM2OL2	Du145
Pankratistatin	0.052	0.061	0.071	0.043	0.098	0.077	0.046
Narciklasin	0.042	0.011	0.010	0.010	0.027	0.011	0.011
<i>Trans</i> -dihydronarciklasin	0.008	0.039	0.017	0.065	0.030	0.049	0.021

Tabulka 13 Zkratky nádorových linií II

SW480	karcinom tlustého střeva
SMMC-7721	karcinom jater
HepG2	karcinom jater
A431	karcinom kůže
L5178 MDR	myší lymfom
L5178 PAR	myší lymfom
Hs683	gliom mozku
KB	karcinom úst
KBVI	karcinom nosohltanu
Ln Cap	adenokarcinom prostaty
ZR 75-1	karcinom prsu
KM2OL2	karcinom tlustého střeva
BEAS-2B	bronchiální epitel

5.7.2. Inhibiční aktivita vůči AChE a BuChE

5.7.2.1. Lykorinový typ

Alkaloidy lykorinového typu patří mezi méně aktivní inhibitory AChE než alkaloidy galanthaminového strukturního typu. Jejich AChE inhibiční aktivita je spojena se substitucí na C1 a C2.¹⁰¹ Mezi tyto méně aktivní inhibitory AChE patří lykorin, 1-acetyllykorin a ungeremin (Tab. 14).

5.7.2.2. Galanthaminový typ

Nejvíce známým alkaloidem a také doposud jediným používaným v terapii AD je galanthamin. Princip účinku je detailněji popsán výše (kap. 4.1.2.1.). Sangunin, 9-hydroxy analog galanthaminu, se v experimentálních studiích jevil 10x více aktivněji proti AChE než galanthamin. Bohužel je v rostlinách zastoupen minoritně, takže zatím není širší klinické užití možné. Slabší aktivitu vykazují galanthamin *N*-oxid, chlidanthin a lykoramin (Tab. 14).

5.7.2.3. Haemanthaminový typ

Pozoruhodnou aktivitu vůči AChE vykazuje 8-*O*-demethylmaritidin⁵¹ Zajímavé je, že strukturní analog tohoto alkaloidu maritidin nevykazoval žádnou inhibiční aktivitu v *in vitro* studii.¹⁰² Mezi další alkaloidy tohoto strukturního typu s inhibiční aktivitou patří například powellin (Tab. 14).

5.7.2.4. Tazettinový a krininový typ

Mezi tazettinové alkaloidy patří 3-epimakronin vykazující slabší inhibici AChE. Zástupci krininové strukturního typu s velmi slabou AChE inhibiční aktivitou jsou hamayn, krinamidin a hippeastidin (Tab. 14).

5.7.2.5. Ostatní typy

Zephykandidin A vykazuje mírnou inhibiční aktivitu proti AChE (Tab. 14). V experimentálních studiích byla naměřena IC_{50} 127.99 μ M. Galanthamin jako pozitivní kontrola vykazoval hodnotu IC_{50} 1.02 μ M.⁹²

Tabulka 14 Inhibiční aktivity vůči AChE a BuChE (vyjádřené jako IC₅₀ v μM) alkaloidů vyskytujících se v rostlinách rodu *Zephyranthes*.^{32,34}

Alkaloid	HuAChE	BuChE
Galanthamin	2.50±0.10	53.30±1.90
3-Epimakronin	87.70±3.20	452.00±13.00
Hippeastidin	99.70±4.10	900.00±35.00
Lykoramin	55.30±2.80	Na
Galanthin	606.00±15.00	Na
Haemanthamin	Na	Na
Lykorin	Na	Na
11-Hydroxyvittatin	Na	Na
Hamayn	992.70±220.70	472.00±37.00
8- <i>O</i> -Demethylmaritidin	28.00±0.90	Na
Sanguinin	0.10±0.01	Na
Chlidanthin	Na	Na
1-Acetyllykorin	>1000	176.20±14.20
Ungeremin	Na	Na
Galanthamin <i>N</i> -oxid	Na	Na
Zephykandidin A	127.99	Na
Ambellin	169.20±7.40	985.40±25.60
Krinamidin	230.10±9.80	>1000
Powellin	29.10±1.60	394.00±4.80

na-neaktivní

5.7.3. Antibakteriální aktivita

5.7.3.1. Lykorinový strukturní typ

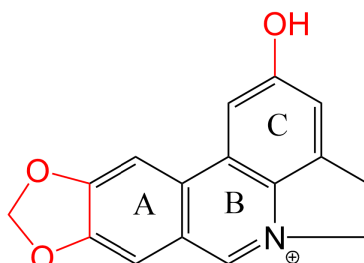
Lykorin má mírnou antibakteriální aktivitu na většinu studovaných kmenů bakterií. Byl testován proti *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Mariniluteicoccus flavus*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* (Tab. 15). V případě *Pseudomonas aeruginosa* je ale lykorin dokonce účinnější než ampicilin či streptomycin.

Tabulka 15 Antibakteriální aktivita lykorinu vyjádřená jako minimální inhibiční koncentrace (MIC) v mg/ml.¹⁰³

Sloučenina	Bakterie						
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>M. flavus</i>	<i>P. aerugin.</i>	<i>En. cloac.</i>	<i>S. typhim.</i>	<i>E. coli</i>
Lykorin	0.24	0.24	0.35	0.24	0.24	0.48	ND
Streptomycin	0.04	0.09	0.17	0.34	0.17	0.17	0.26
Ampicilin	0.25	0.25	0.37	0.74	0.25	0.37	0.37

5.7.3.2. Pankratistatinový strukturní typ

Narciklasin izolován z *Lycoris radiata* (L'Hér) nevykazoval aktivitu proti *Helicobacter pylori*, ale proti *Escherichia coli* a *Streptococcus aureus* vykazoval mírný účinek (Tab. 16).¹⁰⁴ Dále tento alkaloid prokázal baktericidní aktivitu proti *Corynebacterium fascians*.⁵⁶ Ungeremin se prokázal vyšší antibakteriální aktivitou proti *Flavobacterium columnare* než lykorin a jeho analoga (Tab. 16). Zajímavostí je, že další strukturní analoga ungereminu žádnou aktivitu nevykazovala. Pravděpodobně k antibakteriální aktivitě přispívá 1, 3-dioxolový kruh připojený ke kruhu A a substituce hydroxylové skupiny na kruhu C.³⁴



Obr. 24 Struktura ungereminu ve vztahu k antibakteriální aktivitě.

11-hydroxyvittatin a vittatin prokázaly antibakteriální aktivitu proti *Escherichia coli* (Tab. 16).¹⁰⁵

Tabulka 16 Antibakteriální aktivita alkaloidů vyskytujících se v rostlinách rodu *Zephyranthes*.¹⁰³

Alkaloid	Bakterie				
	<i>A. tumefaciens</i>	<i>E. coli</i>	<i>F. columnare</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
Narciklasin	62%	50%	-	-	-
Ungeremin		25-50 ^b	3 ^b	125-250 ^b	-
11-Hydroxyvittatin	-	na	-	na	17 ^c
Vittatin	-	22 ^c	-	-	19 ^c

^ainhibiční procento (při 1mg/ml)

^b-MIC (mg/ml).

^cprůměr inhibiční zóny (v mm) při koncentraci 3mg/ml)

na-nebylo aktivní

5.7.4. Antivirová aktivita

5.7.4.1. Lykorinový strukturní typ

Výraznější antivirovou aktivitu proti několika RNA a DNA virům vykazuje lykorin (IC₅₀ 0.06 mg/ml) a pseudolykorin. Zmíněná aktivita byla pozorována v testech s flaviviry a bunyaviry. Dále byla zjištěna antivirová aktivita proti SARS koronaviru, poliomyelitidě, coxsackie a herpesu typu 1.¹⁰⁶

5.7.4.2. Tazettinový strukturní typ

Pretazettin inhibuje vazbou enzymu aktivitu RNA-dependenční DNA polymerasy u rozdílných typů onkogenních virů a je účinný proti *Herpes simplex* a flavivirům.^{55,107} Některé experimentální studie rovněž popisují inhibici proteosyntézy eukaryotických buněk potlačením tvorby peptidové vazby.¹⁰⁸

5.7.4.3. Pankratistatinový strukturní typ

Narciklasin má antivirotickou aktivitu proti RNA virům hemoragické horečky reprezentovaných flaviviry a bunyaviry.⁵⁶

5.7.5. Antimalarická aktivita

Malárie, způsobena *Plasmodii*, je jedním z nejrozšířenějších a nejvýznamnějších infekčním onemocněním na světě. Výskyt této nemoci přitom stále vzrůstá, což je pravděpodobně způsobeno odolností přenašečů-samic komárů rodu *Anopheles* vůči insekticidům, dále mezinárodním pohybem lidské populace a změnou zemědělských praktik. Stará léčiva jsou všeobecně užívány jako velmi účinná a nová se téměř nezkoumají. Přitom výzkum nových léčiv je dnes velmi důležitý z důvodu stále rostoucí rezistence různých druhů *Plasmodii* na léčbu.¹⁰⁹

Největší aktivitu vůči *P. falciparum* vykazuje lykorin, pseudolykorin, haemanthamin, tazettin a galanthamin. Mírnou antimalarickou aktivitou se také prokázal trisfaedrin a krinamin (Tab. 17).¹¹⁰

Tabulka 17 Antimalarická aktivita alkaloidů (vyjádřená jako IC_{50v} v μM) vyskytujících se v rostlinách rodu *Zephyranthes*.¹⁰⁹

Alkaloid	<i>P. falciparum</i> (T9.96)*	<i>P. falciparum</i> (K1)**
Lykorin	1.026	0.379
Haemanthamin	0.703	0.433
Galanthamine	4.830	15.930
Tazettin	5.420	5.080
Mefloquin***	-	3.940
Chloroquin***	-	6.060

* choloroquin-senzitivní *P. falciparum*

**chloroquin-rezistentní *P. falciparum*

***mefloquin, chloroquin použity jako standardy

5.7.6. Antimykotická aktivita

Narciklasin vykazuje antifungální aktivitu proti *Candida albicans*.⁵ V roce 2010 byly testovány extrakty z rostliny *Z. citrina* proti několika houbovým liniím. Ve velkých koncentracích byla inhibice téměř stoprocentní (Tab. 18).¹¹¹

Tabulka 18 Antimykotická aktivita (vyjádřena v inhibičních procentech) extraktu alkaloidu izolovaného ze *Z. citrina*.¹¹¹

Houba	Koncentrace zkoumaného extraktu (v µg/ml)				
	200	400	600	800	1000
<i>Alternaria solani</i>	7.6	38.3	80.6	97.3	100.0
<i>Cercospora malvacearum</i>	53.0	80.6	100.0	100.0	100.0
<i>Culvularia lunata</i>	78.6	93.3	100.0	96.6	97.6
<i>Erysiphe cichoracearum</i>	61.3	61.0	100.0	100.0	100.0
<i>Fusarium udum</i>	81.3	90.6	100.0	100.0	100.0
<i>Helminthosporium speciferum</i>	63.6	82.2	94.6	95.3	96.3

6. Závěr

Rostliny rodu *Zephyranthes* a jejich obsahové látky jsou představitelem dalšího významného rodu čeledi *Amaryllidaceae*. Do dnešní doby bylo fytochemicky zpracováno 10 druhů rostlin tohoto rodu. Jmenovitě se jedná o *Z. andersonia*, *Z. candida*, *Z. carinata*, *Z. citrina*, *Z. concolor*, *Z. flava*, *Z. robusta*, *Z. rosea*, *Z. texana*, *Z. tubispatha*. Jako jeden z cílů diplomové práce jsem stanovila vypracovat přehled alkaloidů vyskytujících se v těchto rostlinách. Do dnešního dne na základě současných poznatků bylo z rostlin rodu *Zephyranthes* izolováno 89 alkaloidů. Alkaloidy se hojně vyskytují napříč čeledí *Amaryllidaceae*, ale i pouze endemicky v rostlinách *Zephyranthes*. V poslední době zájem o tento fytochemicky pozoruhodný rod stoupá a v následujících letech můžeme očekávat izolaci alkaloidů z dalších druhů rostlin tohoto rodu.

Mezi nejvýznamnější biologické aktivity izolovaných alkaloidů patří aktivita protinádorová, inhibiční aktivita vůči AChE a BuChE, antibakteriální, antimalarická, antivirová a v neposlední řadě, zatím s menším množstvím experimentálních dat, aktivita antimykotická.

Cytotoxicky působí velmi slibně alkaloidy lykorinového strukturního typu v čele, s nejvíce prostudovaným alkaloidem napříč biologických aktivit, lykorinem. Nicméně alkaloidy pankratistatinového typu v čele s *trans*-dihydronarciklasinem, narciklasinem a pankratistatinem vykazují v experimentálních studiích největší aktivitu. Významnou aktivitu vykazují i alkaloidy haemanthaminového strukturního typu, a to především haemanthamin a haemanthidin. Zajímavou aktivitou se také jeví alkaloid zephykandidin A izolovaný ze *Z. candida*. Kromě cytotoxické aktivity vykazuje i tento alkaloid mírnou aktivitu proti AChE a BuChE. Do budoucna bude zajímavé nadále sledovat zephykandidin A, zda nedisponuje i jinými biologickými aktivitami.

Inhibiční aktivita vůči AChE a BuChE je zatím stále nejvyšší u alkaloidů galanthaminového strukturního typu. Hlavním alkaloidem je galanthamin. Sanguinin je sice 10x aktivnější proti cholinesterázám, avšak stopové množství v rostlinách brání jeho většímu klinickému využití. Dalšímu využití také brání konstituce sanguininu, kvůli které neprostupuje hematoencefalickou bariérou.

Antibakteriální a antimykotické aktivity patří mezi méně prozkoumané. Největší antibakteriální aktivitu vykazoval lykorin, narciklasin a ungeremin. Největší antimykotickou aktivitu vykazoval narciklasin. Zatím chybí data k dalším zajímavým alkaloidům.

K antivirovému působení je nejvíce dat opět k alkaloidům lykorinového a

pankratistatinového strukturního typu. Za zmínku také stojí alkaloid tazettinového strukturního typu, pretazettin.

Jako velmi slibnou aktivitou do budoucna se z důvodu stále rozvíjející rezistence na běžnou léčbu jeví aktivita antimalarická. Největší aktivitou se prokazuje lykorin a haemanthamin.

V této diplomové práci jsou shrnuty současné známé poznatky o rostlinách rodu *Zephyranthes* a jejich obsahových látkách. Tento rod se jeví jako velice bohatý zdroj alkaloidů a bylo prokázáno mnoho biologických aktivit, kterých by se dalo využít v současné medicíně a farmacii. Do dnešního dne byla fytochemicky prozkoumána asi jen pětina všech známých druhů rostlin rodu *Zephyranthes*. Další experimentální práce by se tedy měla zaměřit na širší prozkoumání dostupných druhů, jejich sekundárních metabolitů a příslušných biologických aktivit.

7. Literatura

1. Tomko J. *Farmakognózia: učebnica pre farmaceutické fakulty*. Vyd.1. Martin: Osveta 1989; 19-21 s.
2. Spilková J. *Farmakognózie*. Vyd. 1. Praha: Univerzita Karlova v Praze - Nakladatelství Karolinum 2016; 7 s.
3. Van Goietsenoven G., Andolfi A., Lallemand B., Cimmino A., Lamoral-Theys D., Gras T., AbouDonia A., Dubois J., Lefranc F., Mathieu V., Kornienko A., Kiss R., Evidente A.: *Amaryllidaceae alkaloids belonging to different structural subgroups display activity against apoptosis-resistant cancer cells*. J. Nat. Prod. 2010; 73, 1224
4. Zdařilová A., Malíková J., Dvořák Z., Ulrichová J., Šimánek V.: *Kvartérní isochinolinové alkaloidy sanguinarin a chelerythrin. Účinky in vitro a in vivo*. Chem. Listy 2006; 100, 30
5. Dalecká M., Havelek R., Královec K., Brůčková L., Cáhliková L.: *Alkaloidy rostlin čeledi Amaryllidaceae jako potenciální léčiva v terapii nádorových onemocnění*. Chem. Listy 2013; 107, 701-708
6. Greenblatt H. M., Kryger G., Lewis T., Silman I., Sussman J.L.: *Structure of acetylcholinesterase complexed with (-)-galanthamine at 2.3. Å resolution*. FEBS Lett. 1999; 463, 321 s.
7. Maelicke A., Samochocki M., Jostock R., Fehrenbacher A., Ludwig J., Albuquerque E. X., Zerlin M.: *Allosteric sensitization of nictine receptors by galantamine, a new treatment strategy for Alzheimer's disease*. Biol. Psychiatry 2001; 49, 279
8. Chase M. W., Reveal J. L., Fay M. F.: *A subfamilial classification for the expanded asparagalean families Amaryllidaceae, Asparagaceae and Xanthorrhoeaceae*. Bot. J. Linn Soc. 2009; 161, 132
9. Y. Ding et al.: *Phytochemical and biological investigations of Amaryllidaceae alkaloids: a review*. Jour. of Asian Nat. Prod. Res. 2016; 18, 1-48
10. Z. Jin: *Amaryllidaceae and Scelletium alkaloids*. Nat. Prod. Rep. 2007; 24, 886
11. Jin Z., X.-H. Xu.: *Amaryllidaceae alkaloids*. Nat. Prod. 2013; 3, 479
12. Novák J., Skalický M.: *Botanika: cytologie, histologie, organologie a systematika*. Vyd. 3. Praha: Powerprint 2012; 156 s.

13. https://c1.staticflickr.com/4/3248/3361326896_73ccd71846_b.jpg__ Staženo dne: 21. 3. 2017
14. <https://www.flickr.com/photos/131021906@N05/17297151921/> Staženo dne: 2. 8. 2017
15. <http://botany.cz/cs/leucojum-aestivum> Staženo dne: 2. 8. 2017
16. <http://picsr.com/photos/33623636@N08/interesting/page135> Staženo dne: 2. 8. 2017
17. <https://www.flickr.com/photos/61608896@N04/8936332494> Staženo dne: 2. 8. 2017
18. Bastida J., Lavilla R., Viladomat F.: *Chemical and biological aspects of Narcissus alkaloids*. The Alkaloids 2006; 63, 89
19. Van Goietsenoven G., Andolfi A., Lallemand B., Cimmino A., Lamoral-Theys D., Gras T., AbouDonia A., Dubois J., Lefranc F., Mathieu V., Kornienko A., Kiss R., Evidente A.: *Amaryllidaceae alkaloids belonging to different structural subgroups display activity against apoptosis-resistant cancer cells*. J. Nat. Prod. 2010; 73, 1223
20. Evidente A., Kireev A. S., Jenkins A. R., Romero A. E., Steelant W. F., Van Slambrouck S., Kornienko A.: *Biological Evaluation of Structurally Diverse Amaryllidaceae Alkaloids and their Synthetic Derivatives: Discovery of Novel Leads for Anticancer Drug Design*. Planta Med. 2009; 75, 501
21. McNulty J., Nair J. J., Codina C., Bastida J., Pandey S., Gerasimoff J., Griffin C.: *Selective apoptosis-inducing activity of crinum-type Amaryllidaceae alkaloids*. Phytochemistry 2007; 68, 1068
22. Martin J., Kršková Z., Dušek J.: *Huperzin A a jiné přírodní látky v léčbě Alzheimerovy choroby*. Prakt. Léč. 2011; 7(1), 39-41
23. Raboch J., Pavlovský P.: *Psychiatrie*. Vyd. 1., Praha: Galén 2001; 149-150 s.
24. Jiráček R.: *Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby*. Neurol. pro praxi 2008; 9(4), 240-244
25. Jiráček R.: *Terapie Alzheimerovy choroby a příbuzných neurodegenerativních nemocí*. Neurol. pro praxi 2009; 10(6), 384-389
26. Hille T., Hoffmann H.-R., Kreh M., Matusch R.: *Process for the isolation of galanthamine*. 2003
27. Sramek J.J., Frackiewicz J.E., Cutler R.N.: *Review of the acetylcholinesterase inhibitor galanthamine*. Exp. Opin. on Investig. Drugs 2000; 9, 2393–2402

28. López S., Bastida J., Viladomat F., Codina C. *Acetylcholinesterase inhibitory activity of some Amaryllidaceae alkaloids and Narcissus extracts*. Life Sciences 2002; 71, 2521-2529
29. Konrath E.L., Santos Passos C., Klein-Junior L. C., T. Henriques A.: *Alkaloids as a source of potential anticholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease*. Jour. of Pharm. and Pharmacology 2013; 65 (1), 1701-1725
30. Pagliosa L.B. et al.: *Effect of isoquinoline alkaloids from two Hippeastrum species on in vitro acetylcholinesterase activity*. Phytomedicine 2010; 17: 698–701
31. Pulok K. M., Venkatesan K., Mainak M., Houghton P. J.: *Acetylcholinesterase inhibitors from plants*. Phytomedicine 2007; 14 (4), 289-300
32. Kulhánková A., Cahlíková L., Novák Z., Macáková K., Kuneš J., Opletal L.: *Alkaloids from Zephyranthes robusta BAKER and their acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase-inhibitory activity*. Chem. and Biodiver 2013; 10(6), 1120-1127
33. Cahlíková L., Hrabínova M., Krejčí A., Benešová N., Chlebek J., Jun D., Novák Z., Macáková K., Kuneš J., Kůča K., Opletal L.: *Alkaloids from Chlidanthus fragrans and their Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase and Prolyl Oligopeptidase Activities*. Nat. Prod. Comm. 2013; 8, 1541-1544
34. He M., Qu Ch., Gao O., Hu X., Hong X.: *Biological and pharmacological activities of Amaryllidaceae alkaloids*. Royal Soc. of Chem. 2015; 5, 16562-16574
35. Mačák J., Mačáková J.: *Patologie*, Nakladatelství Grada, 1. vydání, str. 123, (2004)
36. Nečas O. a kol. *Obecná biologie pro lékařské fakulty*. Vyd. 3. Jinočany: H&H 2000; 264-284 s.
37. Viladomat F., Bastida J., Codina C., Nair J.J., Campbell W.E.: *Alkaloids of the South African Amaryllidaceae*. Recent Res. Devel. in Phytochem. 1997; 1, 131-171
38. Jerald J. Nair, Van Staden J.: *Cytotoxicity studies of lycorine alkaloids of the Amaryllidaceae*. Nat. Prod. Comm. 2014; 9(8), 1193-1210
39. Liu X. S., Jiang J., Jiao X. Y., Wu Y. E., Lin J. H., Cai Y. M.: *Lycorine induces apoptosis and down-regulation of Mcl-1 in human leukemia cells*. Cancer Lett. 2009; 274, 16

40. Perciavalle R.M., Stewart D. P., Koss B., Lynch J., Milasta S., Bathina M., Temirov J., Cleland M. M., Pelletier S., Schuetz J. D., Youle R.J., Green D.R., Opferman J.T.: *Anti-apoptotic MCL-1 localizes to the mitochondrial matrix and couples mitochondrial fusion to respiration*. Nat. Cell Biol. 2012; 29, 575
41. Liu J., Hu J.L., Shi B.W., He Y., Hu W.X.: *Up-regulation of p21 and TNF- α is mediated in lycorine-induced death of HL-60 cells*. Cancer Cell Int. 2010; 10
42. Polya G.: *Biochemical targets of plant bioactive compounds*. CRC Press, USA 2003, 838 s.
43. Baez A., Vazquez D.: *Binding of [H] narciclasine to eukaryotic ribosomes A study on a structure-activity relationship*. Biochim. Biophys. Acta 1978; 518, 95
44. Hohmann J., Forgo P., Molnár J., Wolfard K., Molnár A., Thalhammer T., Mathé I., Sharples D.: *Antiproliferative amaryllidaceae alkaloids isolated from the bulbs of Sprekelia formosissima and Hymenocallis \times festalis*. Planta Med. 2002; 68, 454
45. Griffin C., Hamm C., McNulty J., Pandey S.: *Pancreatistatin induces apoptosis in clinical leukemia samples with minimal effect on non-cancerous peripheral blood mononuclear cells*. Cancer Cell Int. 2010; 10, 1
46. Cerioti G.: *Narciclasine: an Antimitotic Substance from Narcissus Bulbs*. Nature 1967; 213, 595
47. Jimenez A., Santos A., Alonso G., Vazquez D.: *Inhibitors of protein synthesis in eukaryotic cells: Comparative effects of some Amaryllidaceae alkaloids*. Biochim. Biophys. Acta 1976; 425, 342
48. Dall'acqua F., Rodighiero C.: *Investigations on the mechanism of action of narciclasine*. Farmaco Sci. 1977; 32, 67
49. Dumont P., Ingrassia L., Rouzeau S., Ribaucour F., Thomas S., Roland I., Darro F., Lefranc F., Kiss R.: *The Amaryllidaceae Isocarbostryl Narciclasine Induces Apoptosis By Activation of the Death Receptor and/or Mitochondrial Pathways in Cancer Cells But Not in Normal Fibroblast*. Neoplasia 2007; 9, 766
50. Meerow A.W., Fay M.F., Guy C.L., Li Q.B., Zaman F.Q., et al.: *Systematics of Amaryllidaceae based on cladistic analysis of plastid sequence data*, Am J Bot. 1999; 86, 1325-1345
51. Katoch D., Singh B.: *Phytochemistry and Pharmacology of Genus Zephyranthes*. Med. Aromat. Plants 2015; 4

52. Tapia-Campos E., Rodriguez-Dominguez J.M., Revuelta-Arreola M.M., Van Tuyl J.M., Barbra-Gonzalez R.: *Mexican geophytes II: the genera Hymenocallis, Sprekelia, and Zephyranthes*. Floriculture and Ornamental Biotechnology 2012; 6(1), 129-139
53. Theron K.I., De Hertogh A.A.: *Amaryllidaceae: geophytic growth, development and flowering*. Hort. Rev. 2000; 25, 1-70
54. Fellers J.D.: *A passion for Rain lilies: Cooperia, Habranthus and Zephyranthes*. Herbertia 1996; 51, 78-112
55. Bastida J., Berkov S., Torras L., Pigni N. B., de Andrade J. P., Martínez V., Codina C., Viladomat F.: *Chemical and biological aspects of Amaryllidaceae alkaloids*. Recent Adv. Pharm. Sci. 2011; 2, 65-100
56. Kornienko A., Evidente A.: *Chemistry, biology, and medicinal potential of narciclasine and its congeners*. Chem. Rev. 2008; 108, 1982-2014
57. Martinez G.J., Barboza G.E.: *Natural pharmacopoeia used in traditional Toba medicine for the treatment of parasitosis and skin*. Jour. Of Ethnopharmacology 2010, 132(1), 86-100
58. Zhan G., Zhou J., Liu J., Huang J., Zhang H., Liu R., Yao G.: *Acetylcholinestase inhibitory alkaloids from the whole plants of Zephyranthes carinata*. Jour. Of Nat. Prod. 2017 (12), 2462
59. Quattrocchi U.: *World Dictionary of medicinal and poisonous plants: Common Names, Scientific Names, Eponyms, Synonyms and Etymology*. Vyd. 5., Taylor and Francis CRC Press 2012;4000 s.
60. http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=200028075
Staženo dne: 20.4. 2017
61. Lindley J.: *Amaryllis candida*. Botanical Register 1823; 9, 724
62. Herbert W.: *Zephyranthes candida*. Botanical Magazine 1826; 53, 2607
63. <http://plantnet.rbgsyd.nsw.gov.au/cgi-bin/NSWfl.pl?page=nswfl&lvl=sp&name=Zephyranthes~candida> Staženo dne: 20.1. 2018
64. *Zephyranthes candida* dostupné online z: https://c1.staticflickr.com/5/4124/5082949881_76b67388b9_b.jpg Staženo dne: 20.4. 2017

65. <http://plantnet.rbgsyd.nsw.gov.au/cgi-bin/NSWfl.pl?page=nswfl&lvl=sp&name=Zephyranthes~carinata> Staženo dne: 20.1. 2018
66. Fernández-Alonso J. L., Groenendijk J. P.: *A New Species of Zephyranthes Herb. S. L. (Amaryllidaceae, Hippeastreae), with Notes on the Genus in Colombia.* Rev. Acad. Colomb. Cienc. 2004; 28 (107): 177–186
67. *Zephyranthes carinata* dostupné online z: https://c1.staticflickr.com/4/3886/14424485160_37ecf6f712_b.jpg, Staženo dne: 20.4. 2017
68. <http://www.pacificbulbsociety.org/pbswiki/index.php/Zephyranthes> Staženo dne 21.4. 2017
69. http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=242102081 Staženo dne: 21.4. 2017
70. *Zephyranthes citrina* dostupné online z: https://c1.staticflickr.com/8/7436/9194776182_e18c058e90_b.jpg Staženo dne: 21.4. 2017
71. <https://www.inaturalist.org/taxa/170422-Zephyranthes-rosea> Staženo dne 20.1. 2018
72. *Zephyranthes rosea* dostupné online z http://farm6.static.flickr.com/5594/15100644920_607e895390.jpg Staženo dne 21.4.
73. <http://www.pacificbulbsociety.org/pbswiki/index.php/Zephyranthes> Staženo dne 21.1.2018
74. <http://ghplantlist.wikidot.com/perennial:zephyranthes-flavissima-yellow-rain-lily> Staženo dne 21.1.2018
75. *Zephyranthes flavissima* dostupné online z https://farm9.staticflickr.com/8558/8699827862_07eddc7284.jpg Staženo dne: 21.4. 2017
76. http://www.wikiwand.com/es/Zephyranthes_concolor Staženo dne: 21.4.2017
77. *Zephyranthes concolor* dostupné online z http://lh5.ggpht.com/hq6Y1DbKg9wJM_Z9KKFjmHbJchWfk53RSLthFrVLF8ZkuYAY2YDFFv2_MqxSE6yLEz2ls8CvSS56OrDN1zO4xA=s580 Staženo dne: 21.4. 2017

78. <http://encyclopaedia.alpinegardensociety.net/plants/Zephyranthes/tubispatha>
Staženo dne: 21.4.2017
79. *Zephyranthes tubispatha* dostupné online z
<http://www.imageria.com/datapics/jpg600/089411.jpg> Staženo dne: 22.4.2017
80. <https://floridata.com/Plants/Amaryllidaceae/Zephyranthes%20atamasca/1012>
Staženo dne: 2.2. 2018
81. Flagg R. O., Smith G. L.: *Delineation and Distribution of Zephyranthes Species (Amaryllidaceae) Endemic to the Southeastern United States*, Castanea 2008; 73 (3), 216
82. *Zephyranthes atamasca* dostupné online z
https://farm3.staticflickr.com/2222/2378623247_c0126124b2_b.jpg Staženo dne 22.4. 2017
83. http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=242102082
Staženo dne 22.4. 2017
84. *Zephyranthes drummodii* dostupné online z
https://neardark.s3.amazonaws.com/catalog/product/cache/1/image/9df78eab33525d08d6e5fb8d27136e95/z/e/zephyranthes_drummondii_1.jpg Staženo dne 22.4.2017
85. http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=242102083
Staženo dne 2.2.2018
86. *Zephyranthes insularum* dostupné online
https://farm6.staticflickr.com/5561/14699168436_07335b0c65_b.jpg Staženo dne 22.4.2017
87. http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=1&taxon_id=200028076
Staženo dne 2.2. 2018
88. Lindley J.: *Zephyranthes grandiflora*, Large-flowered Zephyranthe, Botanical Register 1925; 11, 902
89. *Zephyranthes minuta* dostupné online
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/fl/Zephyranthes_grandiflora01.JPG/1200px-Zephyranthes_grandiflora01.JPG Staženo dne 22.4.2017
90. <http://www.rareplants.co.uk/product/zephyranthes-pulchella/> Staženo dne 22.4.2017

91. *Zephyranthes pulchella* dostupné online
[http://i.ebayimg.com/00/s/MTIwMFgxNjAw/z/EJ4AAOSwEzxYPjVi/\\$_1.JPG](http://i.ebayimg.com/00/s/MTIwMFgxNjAw/z/EJ4AAOSwEzxYPjVi/$_1.JPG)
 Staženo dne 22.4.2017
92. Zhan G, Qu X, Liu J, et al.: *Zephycandidine A, the First Naturally Occurring Imidazo[1,2-f]phenanthridine Alkaloid from Zephyranthes candida, Exhibits Significant Anti-tumor and Anti-acetylcholinesterase Activities*. Scientific Reports 2016; 6, 33990
93. Keisuke K, Motoh M., Makoto I., Yukio O.: *Two alkaloids from Zephyranthes carinata*. Phytochemistry 1998; 48(7), 1199-1202
94. Katoch D., Kumar S., Kumar N., Singh B.: *Simultaneous quantification of Amaryllidaceae alkaloids from Zephyranthes grandiflora by UPLC–DAD/ESI-MS/MS*. Jour. of Pharm. and Biomed. Analysis 2012; 71, 187-192
95. Gianqun Z., Junfei Z., Rong L., Tingting L., Guoli G., Jianping W., Ming X., Yongbo X., Zengwei L., Yonghui Z., Guangmin Y.: *Galanthamine, Plicamine, and Secoplicamine Alkaloids from Zephyranthes candida and Their Anti-acetylcholinesterase and Antiinflammatory Activities*. Jour. of Nat. Prod. 2016; 79(4), 760-766
96. Shitara N., Hirasawa Y., Hasumi S., Sasaki T., Matsumoto M., Wong C. P., Asakawa Y.: *Four new Amaryllidaceae alkaloids from Zephyranthes candida*. Jour. of Nat. Med. 2014; 68(3), 610-614
97. Casu L., Cottigla F., Leonti M., De Logu A, Agus E., Tse-Dinh Y. C., Lombardo V., Sissi C.: *Ungeremine effectively targets mammalian as well as bacterial type I and type II topoisomerases*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 7041
98. Furusawa E., Sokugawa L.: *Therapeutic activity of pretazettine, standard drugs, and the combinations on intraperitoneally implanted Lewis lung carcinoma in mice*. Chemotherapy 1983; 29, 294–302
99. Zupkó I., Réthy B., Hohmann J., Molnár J., Ocsovszki I., Falkay G.: *Antitumor activity of alkaloids derived from amaryllidaceae species*. In Vivo 2009; 23 (1), Vol. 23 (1), 41-48
100. López S., Bastida J., Viladomat F., Codina C.: *Acetylcholinesterase inhibitory activity of some Amaryllidaceae alkaloids and Narcissus extracts*. Life Sci. 2002; 71, 2521.
101. Elgorashi E.E., Stafford G.I., Staden.J. van: *Acetylcholinesterase enzyme inhibitory effects of amaryllidaceae alkaloids*. Planta Med. 2004; 70, 258.

102. Bendaif H., Melhaoui A., Ramdani M., Elmsellem H., Douez C., El Ouadi Y.: *Antibacterial activity and virtual screening by molecular docking of lycorine from *Pancreaticum foetidum* Pom (Moroccan endemic Amaryllidaceae)*. Mic. Pathog. 2018; 115, 138-145
103. Nair J.J., Wilhelm A., Bonnet S.L., Staden van J.: *Antibacterial constituents of the plant family Amaryllidaceae*. Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2017; 27(22), 4943-4951
104. Evidente A., Andolfi A., Abou-Donia A. H., Touema. S. M., Hammouda H. M., Shawky E., Motta, A.: *(-)-Amarbellisine, a lycorine-type alkaloid from *Amaryllis belladonna* L. growing in Egypt*. Phytochemistry 2004; 65, 2113
105. Li S.Y., Chen C., Zhang H.Q., Guo H.Y., Wang H., Wang L., Zhang X., Hua S.N., Yu J., Xiao P.G., Li R.S., Tan X.: *Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human*. Antivir. Res. 2005; 67, 18
106. Oluyemisi O.O., Oriabure A.E., Adekunle A.J., Ramsay K.S., Shyyaula S.: *Bioassay-guided isolation of Poliovirus-inhibiting constituents from *Zephyranthes candida**. Pharm Biol 2015; 53, 882-887
107. Ghosal S., Saini K. S., Razdan S.: *Crinum alkaloids: their chemistry and biology*. Phytochem. 1985; 24, 2141
108. Cordell G. A.: *Introduction to Alkaloids: A Biogenetic Approach*. 1981; Wiley, New York
109. Şener, B.; Orhan, I.; Satayavivad, J.: *Antimalarial activity screening of some alkaloids and the plant extracts from Amaryllidaceae*. Phyt. Res. 2003; 17(10), 1220-1223
110. Likhitwitayawuidm K., Angerhofer C.K, Chai H., Pezzuto J.M., Cordell G.A., Ruangrunsi N.: *Cytotoxic and Antimalarial Alkaloids from the Bulbs of *Crinum amabile**. J. Nat. Prod. 1993; 56 (3), 1331-1338
111. Singh U. P., Gohain L., Maurya S., Singh A., Vidya B.: *Antifungal activity of two alkaloids of *Z. citrina* and their field efficacy against powdery mildew (*Erysiphe cichoracearum*) of balsam*. Arch. of Phyt. and Plant Protect. 2010; 43 (3), 302-311

Abstrakt

Autor: Lucie Jánská

Název: Alkaloidy čeledi *Amaryllidaceae*: rod *Zephyranthes*

Diplomová práce

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakognozie

2018, 75 s.

Cílem této diplomové práce bylo shrnout všechny doposud známé poznatky o alkaloidech izolovaných z rostlin rodu *Zephyranthes* čeledi *Amaryllidaceae*. Byl vytvořen podrobný přehled a botanická charakteristika fytochemicky zpracovaných rostlin rodu *Zephyranthes*. Dále byl sestaven soubor alkaloidů izolovaných z těchto rostlin a popsána jejich biologická aktivita.

V rámci rodu *Zephyranthes* bylo fytochemicky zpracováno a prozkoumáno 10 druhů. Celkem bylo izolováno 89 alkaloidů. Alkaloidy pocházející z rostlin rodu *Zephyranthes* jsou rozděleny do několika strukturních typů. Nejpočetněji se vyskytují napříč celým rodem *Zephyranthes* alkaloidy lykorinového, haemanthaminového, galanthaminového a pankratistatinového strukturního typu. U alkaloidů byla pozorována aktivita vůči enzymu acetylcholinesteráze (AChE), protinádorová, antimalarická. Nejvýraznější aktivita vůči AChE byla pozorována u alkaloidů galanthaminového typu. Protinádorovou aktivitu nejvíce vykazovaly alkaloidy lykorinového, pankratistatinového a haemanthaminového strukturního typu. Antimalarická aktivita byla pozorována u alkaloidů lykorinového a haemanthaminového strukturního typu.

Klíčová slova:

Zephyranthes, *Amaryllidaceae*, alkaloidy, protinádorová aktivita, inhibitory cholinesteráz, Alzheimerova choroba, antimalarická aktivita

Abstract

Author: Lucie Jánková

Název: Alkaloids of family *Amaryllidaceae*: genus *Zephyranthes*

Diploma thesis

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Pharmacognosy

2018, 75 p.

The aim of this diploma thesis was to summarize all knowledge about alkaloids isolated from *Zephyranthes* plants of *Amaryllidaceae* family. It contains a detail overview of botanical characteristics of phytochemically studied plants of the genus *Zephyranthes*. Also the overview of alkaloids with biological activity was described.

Within the genus *Zephyranthes* 10 species were studied phytochemically and 89 alkaloids were isolated from these plants. These alkaloids are divided into several structural groups. The lycorine-, haemanthamine-, galanthamine- and pancratistatine-type alkaloids occur most frequently. Acetylcholinesterase-inhibitory, anticancer and antimalarial activity of the alkaloids was described like the most important. The most significant acetylcholinesterase-inhibitory activity was observed in alkaloids from galanthamine structural type. Anticancer activity was found most in lycorine-, pancratistatine- and haemanthamine- type alkaloids. The most notable antimalarial activity was observed in lycorine- and haemanthamine- type alkaloids.

Keywords

Zephyranthes, *Amaryllidaceae*, alkaloids, anticancer activity, cholinesterase inhibitors, Alzheimer's disease, antimalarial activity