

Abstrakt

Fejtková Martina: Biologická aktivita alkaloidů z *Peganum harmala* L. a jejich semisynteticky připravených derivátů II. Diplomová práce 2022. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakognozie a farmaceutické botaniky.

Tato diplomová práce se věnuje přípravě semisyntetických derivátů alkaloidu harminu a studiu jejich biologické aktivity. Z podfrakce PH-F1 alkaloidního extraktu byl izolován a pomocí preparativní tenkovrstvé chromatografie dočištěn alkaloid harmin. Inkorporací různých substituentů do polohy N^9 harminu byla chemickou reakcí připravena řada semisyntetických derivátů. Pro účely této diplomové práce bylo připraveno 17 derivátů, které byly následně identifikovány na základě LC-MS, ESI-HRMS a NMR analýzy. Po ověření totožnosti a čistoty derivátů byla studována jejich biologická aktivita. U připravených látek byl testován jejich inhibiční vliv vůči lidské acetylcholinesterase (AChE), lidské butyrylcholinesterase (BuChE), glykogen syntase kinase 3β (GSK- 3β) a dále byla měřena jejich cytotoxická aktivita na vybraných nádorových a leukemických liniích a jedné zdravé buněčné linii.

Některé připravené deriváty vykázaly zajímavý selektivní inhibiční potenciál vůči lidské BuChE, nejaktivnějším derivátem byl 9-*N*-(4-isopropylbenzyl)harmin (IC_{50} BuChE $2,50 \pm 0,78 \mu M$). Harmin ani žádný jeho derivát nevykazovaly výraznější inhibiční aktivitu vůči AChE nebo GSK- 3β . Ze screeningu cytotoxické aktivity vyšly nejaktivnější deriváty 9-*N*-(3-methylbenzyl)harmin, 9-*N*-(2-chlorobenzyl)harmin, 9-*N*-(3-methoxybenzyl)harmin a 9-*N*-(3,5-dimethoxybenzyl)harmin, jejichž cytotoxická aktivita byla nejvyšší na nádorovou linii Jurkat (akutní leukemie T-lymfocytů). Nejaktivnějším derivátem byl 9-*N*-(3,5-dimethylbenzyl)harmin, který vykázal významný cytotoxický potenciál hned na několika nádorových liniích, a to Jurkat (viabilita po 48 hodinách 5 %), MOLT-4 (akutní lymfoblastická leukémie) (viabilita 20 %) a HeLa (adenokarcinom děložního čípku) (viabilita 38 %). Mnoho připravených derivátů tak projevilo určitou biologickou aktivitu a můžeme tedy konstatovat, že harmin představuje zajímavý cíl s vysokým potenciálem pro další studium.

Klíčová slova: *Peganum harmala*, harmalové alkaloidy, harmin, Alzheimerova demence, AChE, BuChE, GSK- 3β , cytotoxicita