

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Katedra farmaceutické botaniky a ekologie

Kandidát **Mgr. Andrea Krejčí, roz. Kulhánková**

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

Název disertační práce **Alkaloidy vybraných druhů čeledi Amaryllidaceae, jejich toxicita a biologická aktivita (in vitro studie) I.**

Cibule rostlin *Zephyranthes robusta* a *Chlidanthus fragrans* byly vybrány pro fytochemické práce na základě rozsáhlé bio-guided studie za využití spektrofotometrické Ellmanovy metody a GC-MS analýz alkaloidních extraktů jako zdroj biologicky aktivních Amaryllidaceae alkaloidů. Cibule byly extrahovány ethanolem a sumární extrakt byl separován pomocí sloupcové chromatografie za využití Al_2O_3 jako stacionární fáze a stupňovité eluce chloroform – ethanol. Sloupcová chromatografie, preparativní TLC a krystalizace vedly k izolaci čistých látek. Chemická struktura těchto látek byla určena na základě MS a 1D- a 2D-NMR analýz. Z čerstvých cibulí *Chlidanthus fragrans* bylo izolováno 11 alkaloidů, z nichž deoxypretazzetin, belladin, 3-epimakronin, ismin, undulatin, buphanisin a ambellin byly z rodu *Chlidanthus* izolovány poprvé. Látky byly testovány na schopnost inhibovat lidskou AChE, BuChE a POP. Z cibulí *Zephyranthes robusta* bylo izolováno 14 alkaloidů různých strukturálních typů. Galanthamin, 3-epimakronin, hippeastidin, lykoramin, galanthin, tazettin, vittatin, 11-hydroxyvittatin, hammayn, 8-O-demethylmaritidin a 9-O-demethylgalanthin byly izolovány poprvé z tohoto druhu, alkaloidy 3-epimakronin, hippeastidin, 8-O-demethylmaritidin a 9-O-demethylgalanthin byly získány poprvé z rodu *Zephyranthes*. Látky byly testovány na jejich schopnost inhibice lidské AChE a BuChE, 9-O-demethylgalanthin také na inhibici POP.

Cholinesterázová inhibiční aktivita byla stanovena in vitro spektrofotometrickou modifikovanou Ellmanovou metodou. Inhibice POP byla stanovena za využití Z-Gly-Pro-p-nitroanilidu jako substrátu. Z testovaných látek je možné za zajímavé považovat vedle galanthaminu, který je již v terapii AD využíván, undulatin, 8-O-demethylmaritidin, galanthin a 9-O-demethylgalanthin. Undulatin, alkaloid krininového strukturálního typu, inhiboval AChE v koncentraci $IC_{50} = 23,2 \pm 1,1 \mu M$ a 8-O-demethylmaritidin, alkaloid stejného strukturálního typu, v koncentraci $IC_{50} = 28,8 \pm 0,9 \mu M$. Bohužel, žádný z testovaných alkaloidů nevykazoval zajímavou aktivitu vůči BuChE. Slibné výsledky byly zaznamenány v případě inhibice POP. Nejaktivnější byly undulatin ($IC_{50} = 1,96 \pm 0,12 mM$) a dva alkaloidy lykorinového strukturálního typu: galanthin ($IC_{50} = 1,49 \pm 0,14 mM$) a 9-O-demethylgalanthin ($IC_{50} = 0,15 \pm 0,02 mM$), který vykázal 4x vyšší inhibici, než použitý standard baikalin ($IC_{50} = 0,61 \pm 0,021 mM$).