

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakognozie a farmaceutické botaniky

Kandidát: **Mgr. Rudolf Vrabec**

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

Název disertační práce: **Alkaloidy *Vinca minor* L. a jejich biologická aktivita**

Klíčová slova: *Vinca*, indolové alkaloidy, Alzheimerova choroba, AChE, BuChE, POP, GSK-3 β , cytotoxicita, dockingová studie

Z nati *Vinca minor* L. (Apocynaceae) bylo chromatografickými metodami vyizolováno 23 monoterpenových indolových alkaloidů různých strukturních typů, které byly identifikovány pomocí kombinace analytických technik (NMR, MS, HRMS, optická otáčivost). Mezi izolovanými látkami se nacházela i dosud nepopsaná alkaloidní struktura, která byla pojmenovaná vinkaminorudein. Celkem 11 alkaloidů bylo v tomto rostlinném druhu identifikováno poprvé. Látky, které byly získány v dostatečném množství, byly podrobeny testům vůči inhibici *h*AChE, *h*BuChE, POP, a GSK-3 β – enzymům hrající klíčovou roli v patogenezi Alzheimerovy choroby. Z testovaných alkaloidů byl nejaktivnější (–)-2-ethyl-3[2-(3-ethylpiperidinyl)-ethyl]-1*H*-indol (VR-19) s $IC_{50} = 0,65 \mu M$ pro *h*BuChE, a $IC_{50} = 58 \mu M$ pro POP. Z dalších alkaloidů významnou inhibici vůči *h*BuChE ($IC_{50} < 30 \mu M$) vykazovaly vinkaminorein, minovin, 16-methoxyminovin, vinkorin a tubotaiwin. Žádný z alkaloidů nebyl významně aktivní vůči *h*AChE. Nejaktivnější alkaloid VR-19 byl podroben farmakokinetické studii, jež odhalila, že se jedná o reverzibilní kompetitivní inhibitor s $K_i = 55 \text{ nM}$ vůči *h*BuChE. Dockingová studie následně objasnila strukturní aspekty zodpovědné za tuto vysokou inhibiční aktivitu. Podle *in vitro* studie je látka schopná i přestupu přes hematoencefalickou bariéru. U většiny izolovaných alkaloidů byla zhodnocena i cytotoxicita na panelu deseti různých buněčných linií. Kromě eburnamoninu látky nevykazovaly významnou cytotoxicitu.