

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Študent/ka: Miriama Hutníková

Školitel': prof. PharmDr. Petr Pávek, PhD.

Názov diplomovej práce: Skrining aktivity vybraných alkaloidov z čeľadí *Fumariaceae* a *Amaryllidaceae* na Farnezoidný X receptor a Receptor žľčových kyselín spojený s G proteínom 1

Farnesoidní X receptor (FXR) a receptor žlučových kyselin spojený s G proteínom 1 (TGR5) výrazně ovlivňují metabolické děje v lidském organismu. Byla objevena i role FXR při neuronální apoptóze u Alzheimerovy choroby (AD). Možná strukturní podobnost malých lipofilních molekul vážících se na tyto receptory a alkaloidů vyskytujících se v rostlinách *Corydalis cava* a *Narcissus pseudonarcissus*, a zároveň bohaté využití těchto rostlin v lidové medicíně, představuje potenciální terapeutický cíl těchto molekul. V našich skriningových metodách jsme provedli testy pomocí luciferázové genové reportérové eseje na určení schopnosti zkoumaných alkaloidů interagovat s FXR a TGR5 receptory v buněčné linii HepG2. Mnoho derivátů prokázalo silnou schopnost antagonizovat FXR a TGR5 aktivovaný kyselinou obeticholovou (OCA), resp. lithocholovou (LCA) v této eseji. Naopak některé testované látky prokázaly schopnost potencovat účinky OCA nebo LCA. Testy na cytotoxicitu byly provedeny k vyloučení cytotoxických účinků zkoumaných látek na živé buňky. Na základě těchto testů se potvrdila cytotoxicita nebo vliv na viabilitu mnoha derivátů, které jsme z následného zkoušení vyloučili. Dále jsme u FXR provedli bezbuněčný test TR-FRET (časově rozlišený fluorescenční rezonanční přenos energie), abychom určili schopnost alkaloidů vázat se přímo na doménu vážící ligand rekombinantního FXR. I tímto experimentem jsme potvrdili antagonistické vlastnosti (-)-kanadinu a (+)-korydalinu, ze kterých jsme následně vyhodnotili jejich IC<sub>50</sub> (střední inhibiční koncentraci) na základě CRC (křivky závislé na koncentraci). U hippeastrinu, který byl schopen potencovat účinky LCA v genové reportérové eseji jsme provedli zkoušky na určení těchto schopností i u dalších derivátů žlučových kyselin a navrhli následní postupy jeho zkoušení. Tyto údaje vyžadují další studie, které by potvrdily možné potenciální léčebné využití.