

ABSTRAKT

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMAKOGNOSI A FARMACEUTICKÉ BOTANIKY

KANDIDÁT: Kristýna Králová

ŠKOLITEL: prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

KONZULTANT: Mgr. Filip Pidaný

NÁZEV DIPLOMOVÉ PRÁCE: Amaryllidaceae alkaloidy jako inspirace pro přípravu selektivních inhibitorů butyrylcholinesterasy II

Rostliny čeledi Amaryllidaceae jsou významným zdrojem biologicky aktivních látek, které jsou označovány jako Amaryllidaceae alkaloidy (AAs). Tyto přírodní produkty vykazují širokou škálu biologických vlastností, pro které jsou také intenzivně studovány. Mezi jejich významné biologické účinky patří antivirová, antibakteriální, protiplísňová, protizánětlivá, antiparazitární a cytotoxická aktivita. Jejich další důležitou vlastností je schopnost inhibovat obě cholinesterázy: acetylcholinesterázu (AChE) a butyrylcholinesterázu (BuChE). Inhibice AChE se využívá v terapii Alzheimerovy choroby (AD). V současné době se v léčbě příznaků tohoto onemocnění používá jeden AA, galanthamin. Nedávno byl izolován nový strukturní typ nazvaný karltoninový. Sloučeniny patřící do tohoto strukturního typu byly izolovány z rostliny *Narcissus pseudonarcissus* cv. Carlton. Tyto látky vykazovaly významný inhibiční účinek vůči BuChE a staly se inspirací pro syntézu selektivních inhibitorů BuChE. V rámci aktuální studie bylo připraveno 20 látek, které rozšiřují portfolio syntetických sloučenin strukturně inspirovaných těmito minoritními přírodními sloučeninami a prohlubují znalosti o vztahu struktury a účinku ve skupině selektivních inhibitorů BuChE. U všech nově syntetizovaných sloučenin byla stanovena jejich inhibiční aktivita vůči AChE a BuChE a bylo vypočteno jejich skóre BBB (schopnost pronikat přes HEB). Látky **FC030** ($IC_{50} = 0,171 \pm 0,06 \mu\text{M}$, inhibice BuChE $96,66 \pm 0,31 \%$) a **FC030-1** ($IC_{50} = 0,167 \pm 0,02 \mu\text{M}$, inhibice BuChE $94,85 \pm 1,05 \%$) vykazovaly nejvyšší aktivitu. Tyto dvě látky byly dále testovány na cytotoxicitu proti neuroblastomové buněčné linii SH-SY5Y a hepatocelulární buněčné linii HepG2, kde v účinných koncentracích nevykazovaly žádnou toxicitu.

Klíčová slova: Amaryllidaceae alkaloidy, Alzheimerova choroba, karltoniny, acetylcholinesteráza, butyrylcholinesteráza, syntéza