

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakognózie a farmaceutické botaniky

Kandidát: MSc. Abdullah Al Mamun

Školitel: Prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Název disertační práce: Amaryllidaceae alkaloidy rodu *Narcissus* a jejich biologická aktivita.

Narcissus pseudonarcissus cv. Carlton byl vybrán pro fytochemický výzkum na základě screeningové studie. Z 30 kg čerstvých cibulí byl připraven surový alkaloidní extrakt (485 g). Opakovaná extrakce kapalina-kapalina poskytla 187 g koncentrovaného alkaloidního extraktu, který byl následně separován sloupcovou chromatografií (CC, Al₂O₃; 5800 g), opakovanou CC, preparativní TLC, a krystalizací. Bylo izolováno třináct dříve popsaných alkaloidů spolu se čtyřmi novým sloučeninami, které byly pojmenované karltonin A, B, C a narciabduliin. Všechny sloučeniny byly identifikovány a charakterizovány spektrometrickými technikami (1D a 2D NMR, CD a HRMS) a srovnáním s údaji v literatuře. Alkaloidy izolované v dostatečném množství byly použity pro screeningové testování jejich inhibiční aktivity vůči lidské acetylcholinesteráze (*hAChE*), butyrylcholinesteráze (*hBuChE*) a prolyloligopeptidáze (POP). Alkaloidy karltonin A a B prokázaly slibnou inhibiční aktivitu vůči enzymu *hBuChE* s hodnotami IC₅₀ 913 ± 20 nM a 31 ± 1 nM, v daném pořadí. Oba alkaloidy vykazovaly výraznou selektivitu vůči *hBuChE*. Karltonin A inhiboval i POP (IC₅₀ = 143 ± 12 μM). Nový alkaloid narcikachninového typu narciabduliin prokázal vyváženou inhibiční aktivitu proti *hAChE* a *hBuChE* s hodnotami IC₅₀ 3.24 ± 0.73 μM a 3.44 ± 0.02 μM.

V rámci navazujících studií byla připravená pilotní série sloučenin strukturně inspirovaných karltoninem A a B (**1-20**). Nově syntetizované sloučeniny byly testovány na jejich inhibiční aktivitu vůči *hAChE/hBuChE*. Sedm sloučenin (**1-4**, **6**, **14** a **20**) vykazovalo inhibiční aktivitu *hBuChE* s hodnotami IC₅₀ nižšími než 1 uM. Sloučenina **6** byla nejsilnějším inhibitorem *hBuChE* s hodnotou IC₅₀ 0.07 ± 0.01 uM. Kromě toho byla dostupnost CNS **6** zhodnocena výpočtem jejich skóre BBB.

Klíčová slova: *Narcissus pseudonarcissus* cv. Carlton, Amaryllidaceae, alkaloidy, biologická aktivita, acetylcholinesteráza, butyrylcholinesteráza, prolyloligopeptidase.