

BOLDINOVÉ ALKALOIDY A PERSPEKTIVY JEJICH VYUŽITÍ

ANNA HOŠTÁLKOVÁ^a, TOMÁŠ SIATKA^a,
JAKUB CHLEBEK^a, LUBOMÍR OPLETAL^a,
PAVEL DRAŠAR^b a LUCIE CAHLÍKOVÁ^a

^a Katedra farmaceutické botaniky a ekologie, skupina ADINACO, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^b Ústav chemie přírodních látek, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6
opletal@faf.cuni.cz

Klíčová slova: aporfinové alkaloidy, boldinový typ, biologická aktivita, perspektivy

Obsah

1. Úvod
2. Struktura boldinových alkaloidů a jejich izolace
3. Rozšíření v rostlinách
4. Biologická aktivita
 - 4.1. Antioxidační aktivita
 - 4.2. Antiinvazní aktivita
 - 4.3. Ovlivnění zánětlivých procesů a imunity
 - 4.4. Vliv na centrální nervový systém
 - 4.5. Interakce s adrenergními receptory
 - 4.6. Ovlivnění kardiovaskulárního systému
 - 4.7. Vliv na trávicí ústrojí a diabetes mellitus
 - 4.8. Zásah do metabolismu xenobiotik, chemoprotektivita, genotoxicita
5. Perspektivy praktického využití
6. Závěr

1. Úvod

Isochinolinové alkaloidy představují hned po alkaloidech indolových druhou největší skupinu těchto látek ve vyšších rostlinách. O jejich významu není pochyb: v ČR existuje tradice studia těchto sloučenin a je jim věnována pozornost i v poslední době např. separaci kvartérních benzo[c]fenanthridinových alkaloidů z *Macleaya cordata* (sanguinarin a chelerythrin jsou součástí aditivních přísad do krmiva hospodářských zvířat)¹. Jsou také diskutovány z hlediska využití při terapii onkologických onemocnění (zejména alkaloidy jednoděložných rostlin)^{2,3}. Neméně důležitý je zájem o stanovení jejich obsahu v tak důležité surovině, jako je makovina⁴.

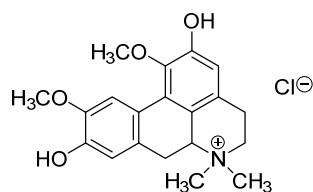
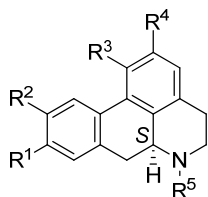
Tyto alkaloidy zahrnují několik strukturálních typů;

jedním z nich jsou aporfinoidy, které jsou děleny do několika podtypů. Aporfinové baze jsou současně jednou z početných skupin látek v rámci isochinolinových alkaloidů, bylo jich izolováno více než 500. Tyto sloučeniny, vycházející ze základní struktury 6-methyl-5,6,6a,7-tetrahydro-4H-dibenzo[de,g]chinolinového skeletu, by se mohly zdát (až na výjimky) méně atraktivními než např. skupiny alkaloidů morfinanového, protoberberinového nebo bisbenzylisochinolinového typu. Je pravdou, že jim byla věnována pozornost spíše z čistě chemického hlediska, než z hlediska detailní biologické aktivity na rozdíl od alkaloidů např. morfinanových. V posledních 15 letech však začíná být i této skupině věnována pozornost v oblasti biologických účinků. Výpis účinků by překračoval rámcem tohoto sdělení a bude mu proto věnována pozornost jinde, zajímavé je však uvést alespoň rámcově jejich aktivitu z hlediska vlivu na CNS. Disponují určitými dopaminergními⁵, noradrenergními^{6–9} a serotoninovými účinky¹⁰, resp. antagonizují adrenergní receptory a působí anti-serotoninově. Zdá se, že by se mohly uplatnit také u některých neurodegenerativních onemocnění, protože působí navíc antioxidačně a protizánětlivě. Při sledování jejich dopaminergního účinku se vyskytla úvaha o možném ovlivnění Parkinsonovy choroby. Z hlediska ovlivňování neurodegenerativních procesů při Alzheimerově chorobě lze pokládat za zajímavé ty studie, které hovoří o oxoisoaporfinových derivátech ovlivňujících acetylcholinesterasu a agregaci β -amyloidu. Tento typ látek byl také sledován z hlediska enzymového duálního účinku – inhibice acetylcholinesterasy/butyrylcholinesterasy¹¹. Je zřejmé, že se jedná o perspektivní skupinu látek, která může přinést mnohá poznání v oblasti biologických účinků využitelných při léčbě chorob.

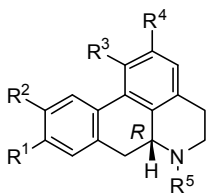
2. Struktura boldinových alkaloidů a jejich izolace

(+)-Boldin je významným aporfinovým alkaloidem, jehož reálná využitelnost je nesporná. Z jeho struktury vychází několik dalších blízkých sloučenin, kterým je v tomto přehledu věnována pozornost; výraz „boldin“ tvoří součást jejich názvu, případně je jejich strukturální podobnost zřejmá (tab. I).

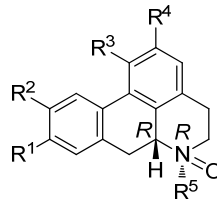
Ačkoliv za poslední půl století existuje řada metod pro izolaci látek tohoto typu, je nutné říci, že hlavní metodou je příprava primárního extraktu z vegetabilního materiálu ethanolem nebo methanolem, po odpaření rozpouštědla extrakce bází z odparku zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (pH 2–3), odstranění balastních látek nejčastěji chloroformem (nebo dichlormethanem), alkalizace na pH ~ 10 roztokem Na₂CO₃ nebo koncentrovaným roztokem NH₄OH a vytřepání uvolněných bází uvedenými

*S*-(+)-boldin-methochlorid (2)

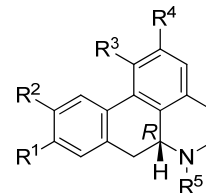
(1,4-8,11,12,15)



(3)



(9)



(10,14)

Tabulka I
Boldinové alkaloidy

	Název ^a	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	(<i>S</i>)-(+)-boldin	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	CH ₃
3	(<i>S</i>)- <i>N</i> -acetyl-(+)-laurolitsin	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	COOCH ₃
4	(<i>S</i>)-(+)- <i>N</i> -methyl-laurotetanin [(<i>S</i>)-(+)-2- <i>O</i> -methylboldin]	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃
5	(+)-predicentrin [(<i>S</i>)-(+)-9- <i>O</i> -methylboldin]	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH	CH ₃
6	(<i>S</i>)-(+)-isoboldin	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	CH ₃
7	(±)-isoboldin	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	CH ₃
8	<i>O,O</i> -dimethyl-(<i>S</i>)-(+)-isoboldin	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃
9	(<i>R,R</i>)-(+)-isoboldin-β- <i>N</i> -oxid	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	CH ₃
10	(<i>R</i>)-(-)-norboldin	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	H
11	(+)-laurolitsin [(<i>S</i>)-(+)-norboldin]	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	H
12	(<i>S</i>)-(+)-norboldin-acetát	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCOCH ₃	H
13	(<i>S</i>)-(+)- <i>N</i> -kyanomethylnorboldin	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	CH ₂ CN
14	(<i>S</i>)-(+)-laurotetanin	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
15	(<i>S</i>)-(+)- <i>N</i> -norisoboldin	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	H

^a Dehydroisoboldin není v tomto přehledu uveden, protože jeho struktura je nekompletní a nedisponuje žádnými popisovacími biologickými účinky

chlorovanými uhlovodíky. Na rozdíl od jiných typů isochinolinových alkaloidů se neosvědčilo pro vytřepání použití diethyletheru (ačkoliv jsou tak obecně získávány výtřepky s menším množstvím balastních látek a separace je následně snazší). Je to z důvodu nižší rozpustnosti těchto

aporfinů oproti chloroformu.

Dělení alkaloidních koncentrátů je prováděno nejčastěji na silikagelu; neutrální oxid hlinitý byl použit jen v omezeném počtu případů, ačkoliv je jinak běžným adsorbentem pro dělení alkaloidů. Existují také jiné metody

(např. chromatografie na Amberlite XAD-2, Sephadexu LH-20, nebo iontově-párová chromatografie), z celkového pohledu preparativní metodiky je však lze pokládat za spíše okrajové.

3. Rozšíření v rostlinách

Z hlediska výskytu jsou aporfinové alkaloidy rozšířeny v poměrně úzké skupině taxonomických jednotek, náležejících pouze do dvou podtříd. První jednotkou jsou zástupci podtřídy Magnoliidae, resp. řádu Annonales, čeledi Annonaceae (*Alphonsea*, *Annona*, *Anomianthus*, *Cardiopetalum*, *Desmos*, *Duguetia*, *Fissistigma*, *Guatteria*, *Mitrephora*, *Monodora*, *Orophea*, *Polyalthia*, *Trivalvaria*, *Xylopia*) a řádu Laurales, čeledi Atherospermataceae (*Dryadodaphne*, *Laurelia*, *Nemuaron*), Hernandiaceae (*Hernandia*, *Sparattanthelium*), Lauraceae (*Actinodaphne*, *Alseodaphne*, *Aniba*, *Beilschmiedia*, *Cassytha*, *Cryptocarya*, *Dehaasia*, *Lindera*, *Litsea*, *Machilus*, *Nectandra*, *Neolitsea*, *Ocotea*, *Persea*, *Phoebe*, *Sassafras*), Monimiaceae (*Hedycarya*, *Monimia*, *Palmeria*, *Peumus*) a Siparunaceae s rodem *Siparuna*; a řádu Magnoliales, čeledi Magnoliaceae (*Liriodendron*). V druhé jednotce, třídě Ranunculidae, jsou to řády: Berberidales s čeleděmi Berberidaceae (*Berberis*, *Nandina*) a Menispermaceae (*Cocculus*, *Stephania*), Papaverales, s čeleděmi Fumariaceae (*Corydalis*, *Fumaria*), Papaveraceae (*Eschscholzia*, *Glaucium*, *Papaver*, *Sarcocapnos*, *Stylophorum*) a Ranunculales zahrnující zde čeledi Helleboraceae (*Aconitum*, *Consolida*, *Delphinium*) a Ranunculaceae (*Thalictrum*). Zcela osamoceně byly tyto látky nalezeny v podtřídě Rosidae, resp. řádu Rhamnales, čeledi Rhamnaceae (*Phyllica*, *Retanilla*) a řádu Capparales, v čeledi Brassicaceae (*Diceratella*).

Je pochopitelné, že metabolická cesta (+)-boldinu – zde nejdůležitějšího alkaloidu – zahrnuje celou skupinu intermediátů, a proto se v rostlinách vyskytují boldinové alkaloidy prakticky vždy ve směsi obsahující další typy aporfinů.

Tyto alkaloidy byly nalezeny v následujících rodech^{12,13}:

(+)-boldin (1): *Actinodaphne*, *Beilschmiedia*, *Cassytha*, *Cryptocarya*, *Dehaasia*, *Desmos*, *Hedycaria*, *Laurelia*, *Lindera*, *Litsea*, *Machilus*, *Nectandra*, *Neolitsea*, *Ocotea*, *Peumus*, *Phoebe*, *Retanilla*, *Siparuna*,

(+)-boldin-methochlorid (2): *Cocculus*,

N-acetylaurolitsin (3): *Litsea*,

(+)-2-O-methylboldin (4) (syn. (+)-*N*-methylaurolitetanin): *Annona*, *Cassytha*, *Corydalis*, *Cryptocarya*, *Desmos*, *Diceratella*, *Duguetia*, *Guatteria*, *Hernandia*, *Lindera*, *Liriodendron*, *Litsea*, *Monimia*, *Nemuaron*, *Neolitsea*, *Palmeria*, *Phyllica*, *Sarcocapnos*, *Siparuna*, *Thalictrum*, *Stephania*,

(+)-9-O-methylboldin (5) (syn. (+)-predicentrin): *Annona*, *Desmos*, *Glaucium*,

(+)-isoboldin (6): *Aconitum*, *Annona*, *Anomianthus*, *Berberis*, *Cardiopetalum*, *Cocculus*, *Consolida*, *Corydalis*, *Cryptocarya*, *Delphinium*, *Desmos*, *Guatteria*, *Laurelia*, *Litsea*, *Macrantha*, *Machilus*, *Monodora*, *Nectandra*, *Neolitsea*, *Orophea*, *Papaver*, *Persea*, *Polyalthia*, *Sarcocapnos*, *Sassafras*, *Stephania*, *Thalictrum*, *Xylopia*,

(±)-isoboldin (7): *Cocculus*, *Glaucium*,

O,O-dimethyl-(+)-isoboldin (8) (syn. (+)-glaucin): *Berberis*, *Corydalis*, *Sarcocapnos*, *Thalictrum*, *Xylopia*,

(+)-isoboldin-β-N-oxid (9): *Cryptocarya*, *Litsea*,

(-)-norboldin (10): *Dehaasia*, *Lindera*, *Phoebe*,

(+)-laurolitsin (11) (syn. (+)-norboldin): *Actinodaphne*, *Alseodaphne*, *Beilschmiedia*, *Cryptocarya*, *Dehaasia*, *Lindera*, *Litsea*, *Machilus*, *Nectandra*, *Neolitsea*, *Phoebe*, *Sassafras*, *Siparuna*, *Trivalvaria*,

(+)-norboldin-acetát (12): *Lindera*,

(+)-N-kyanomethylnorboldin (13): *Alseodaphne*,

(+)-laurotetanin (14): *Actinodaphne*, *Alphonsea*, *Annona*, *Beilschmiedia*, *Cassytha*, *Corydalis*, *Cryptocarya*, *Dehaasia*, *Dryadodaphne*, *Eschscholzia*, *Guatteria*, *Hedycarya*, *Hernandia*, *Laurelia*, *Lindera*, *Litsea*, *Machilus*, *Monimia*, *Nectandra*, *Nemuaron*, *Neolitsea*, *Palmeria*, *Peumus*, *Phoebe*, *Siparuna*, *Sparattanthelium*, *Xylopia*,

(+)-N-norisoboldin (15): *Annona*, *Cocculus*, *Litsea*.

4. Biologická aktivita

Ačkoliv čítá okruh základních boldinových alkaloidů 15 sloučenin, je z literatury patrné, že největší pozornost z hlediska biologického studia i praktické použitelnosti je věnována (+)-boldinu. Obecně vzato, je u perspektivních látek nutné vzít v úvahu možnost jejich reálného získání z rostlinného materiálu a v tomto ohledu se nabízí využití ideální suroviny – „Boldo“, tj. listů boldovníku vonného (*Folium boldo*; *Peumus boldus* Mol., Monimiaceae). Listy tohoto neopadavého stromu z Chile a Peru jsou dostupné v libovolném množství a mohou tak tvořit základ využitelné suroviny. Obsahují ~ 0,4–0,5 % alkaloidů (z toho tvoří (+)-boldin ~ 0,1 %); alkaloidní frakce je tvořena kromě (+)-boldinu (+)-laurolitsinem, (+)-laurotetaninem, (+)-2-O-methylboldinem, (+)-norisokorydinem a (+)-isokorydinem; velmi diskutabilní je přítomnost chinolizidinového (-)-sparteinu¹². Kromě alkaloidů hraje významnou roli v účinku sumárního extraktu obsah silice (min. 2 %) představovaná směsí *p*-cymolu (~ 30 %), cineolu (~ 30 %) a askaridolu (~ 40 %) a malým množstvím eugenolu, α-pinenu a terpineolu. V listech jsou přítomny také glykosidy isorhamnetinu a kempferolu¹². Biologický účinek listů boldo je cholagogní, což je způsobeno přítomností silice a (+)-boldinu, a antioxidační (působí také jako scavenger volných radikálů). (+)-Boldin je alkaloidem známým více než 80 let; popis jeho struktury byl proveden v roce 1925 (cit.¹⁴) a 1933 (cit.¹⁵). O biosyntéze bylo referováno zhruba před 40 roky¹⁶ a krystalografické analýze byl podroben kolem roku 1996 (cit.¹⁷). Spolu s ostatními výše jmenovanými alkaloidy blízké struktury vytváří zajímavou skupinu látek s perspektivou praktického využití,

zahrneme-li do ní i určité polosyntetické deriváty.

V rámci rozboru biologických účinků boldinových alkaloidů má smysl opírat se pouze o údaje získané ze studií, v nichž byly použity čisté látky. Studie s definovanými sumárními alkaloidními frakcemi pro tento účel význam nemají, a proto zde nebyly až na výjimky uvedeny, ačkoliv po porovnání s účinky čistých látek, podporují často jejich biologickou aktivitu.

Za zajímavé lze pokládat výsledky, dosažené s analogy některých boldinových alkaloidů. Zdá se, že tyto „lead structures“ jsou vhodným startovním materiálem pro získání sloučenin s potenciální biologickou aktivitou určující je k dalšímu studiu.

4.1. Antioxidační aktivita

Pozornost z hlediska tohoto efektu byla věnována především (+)-boldinu. (+)-Boldin je bifenolický aporfin, přičemž obě fenolické skupiny jsou chráněny methoxy-skupinou v *ortho* poloze, což je výhodná strukturální vlastnost, často spojovaná s antioxidační aktivitou¹⁸. Anti-radikálová aktivita látky byla prokázána v DPPH testu. Významné je zjištění jeho schopnosti bránit peroxidaci lipidů a poškození proteinů či vykonávat scavengerovou aktivitu. Na hipokampálních řezech za pomoci TRAP metody se ukázalo, že je ~ 3× účinnější než 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-karboxylová kyselina, ve vodě rozpustný derivát vitamínu E (Trolox[®]), který funguje jako scavenger peroxylového radikálu. Kromě toho působí alkaloid proti zvýšení hladin peroxidovaných lipidů v průběhu ischemie, ale jeho vysoké hladiny mohou naopak potencovat ischemický proces¹⁹. Při analýze jeho účinku jako funkce inkubační doby se ukázalo, že metabolity, vycházející z interakce látky s volnými radikály vykazují rovněž antioxidační aktivitu, a to s vyšší účinností než v případě účinku (+)-boldinu v homogenátu mozkové tkáně ponechané autooxidaci. (+)-Boldin působí preventivně v kultuře lidských jaterních buněk proti mikrosomální peroxidaci lipidů, není však schopen zabránit inaktivaci a destrukci CYP2E1 vyvolanou CCl₄, nicméně lze jej pokládat za účinný antioxidant a hepatoprotektivní agens²⁰. Inhibuje mikrosomální peroxidaci lipidů v játrech potkana; výsledky pokusů naznačují, že by mohl být použit jako klinicky využitelný antioxidant²¹. Při srovnávání antioxidační aktivity některých isochinolových alkaloidů (také (+)-boldinu a (+)-glaucinu) se ukázalo, že (+)-boldin účinkuje v průběhu procesu peroxidace lipidů jako antioxidant rozvolňující řetězce²². Inhibici neenzymové peroxidace lipidů vykazují kromě (+)-boldinu a (+)-glaucinu také (+)-isoboldin, přičemž aktivita (+)-glaucinu je spojována se schopností se snadno oxidovat na dehydroaporfin nebo oxoaporfin¹⁸.

Inaktivace lysozymu indukovaná volnými radikály (navozená AAPH), která je spojena s tvorbou karbonylových residuí, reaguje rozdílně na dva dále uvedené antioxidanty. (+)-Boldin a Trolox[®] plně chrání proteiny před časnou inaktivací, ale zvýšení obsahu karbonylových reaktivních residuí není Troloxem[®] ovlivněno²³. (+)-Glaucin

a (+)-boldin mají scavengerovou aktivitu vůči hydroxylovému radikálu a jsou také aktivní v Fe³⁺ redukčním testu (Fe³⁺ + EDTA + H₂O₂). Oba alkaloidy brání autooxidaci na modelu mozkového homogenátu. (+)-Glaucin jako nefenolový alkaloid inhibuje inaktivaci lysozymu navozenou AAPH; kvarternizací dusíku (*N*-methylací) se ochranný antioxidační efekt snižuje 2–3× (cit.¹⁸).

Je známo, že oxidační stres hraje významnou roli v patogenezi a progresi postižení pankreatické tkáně a urychluje vývoj diabetu. (+)-Boldin může také zpomalit vývoj STZ diabetu u potkana a zpomalit tak patogenezi tohoto onemocnění²⁴. (+)-Boldin vykazuje také ochranný účinek na erytrocyty vůči hemolytickému poškození indukovanému AAPH (cit.²⁵).

O (+)-boldinu se rovněž uvažuje jako o látce využitelné v potravinářství: studie s jeho využitím pro ochranu sójového oleje a zábraně vzniku cholesterolových oxidačních produktů však nepřinesly prakticky využitelný výsledek. Při srovnání aktivity některých antioxidantů na stabilitu rybího oleje se však ukázalo, že vliv alkaloidu je v tomto případě srovnatelný s antioxidačním účinkem kvercetinů a jeho efekt je vyšší než v případě DL- α -tokoferolu a některých syntetických antioxidantů²⁶. Antioxidační aktivita extraktů z listů boldovníku je z hlediska její praktické využitelnosti (využití v potravinářském sektoru) velmi zajímavá. Je však jisté, že je způsobena nejen (+)-boldinem, ale také katechinem; obě dvě sloučeniny jsou doporučeny jako markery pro posuzování kvality rostlinné suroviny z hlediska přípravy extraktů s antioxidační aktivitou²⁷. (+)-Boldin, který je v současnosti pokládán za účinný a reálně využitelný alkaloid, inhibuje nejen oxidaci LDL *in vitro*, ale u experimentálních zvířat brzdí také nástup aterosklerózy *in vivo*; existuje názor, že může představovat atraktivní alternativu k vitamínu E (cit.²⁸).

4.2. Antiinvazní aktivita

Tímto pojmem je označován účinek všech látek, které brání diseminaci živých organizovaných (buněčných nebo orgánových) struktur do lidského nebo zvířecího organismu. Jedná se především o viry, bakterie, prvoky, červy a metastázy zhoubných nádorů.

Výskyt studií o antivirovém účinku aporfinových alkaloidů není v literatuře nijak četný. Některé alkaloidy ze skupiny (+)-boldinu byly sledovány spolu s dalšími aporfiny *in vitro* na lidský *Poliiovirus*. Jako aktivní se ukázaly (+)-glaučin, (+)-*N*-methylaurotetanin, (+)-isoboldin. Substituenty v poloze C-1 a C-2 na isochinolinovém skeletu hrají významnou roli z hlediska aktivity vůči viru; SAR studie ukázala důležitost jak methoxyskupiny na C-2 z hlediska zvýšení aktivity, tak i vliv methylenedioxysestupu (snížení aktivity)²⁹.

Při studiu vlivu na HSV-1 virus se studované alkaloidy [(+)-boldin, (+)-isoboldin, (+)-*N*-methylaurotetanin] neukázaly jako výrazně účinné; v diskusi této práce byly předloženy názory, týkající se vztahu struktury a účinku aporfinů³⁰. Tyto výsledky však lze pokládat

za fragmentární, protože byla sledována série nepříliš široké skupiny aporfinových alkaloidů.

(+)-Glaucin byl použit pro přípravu skupiny cinnamoyl- a hydroxycinnamoylderivátů, u nichž byla zjišťována antivirová aktivita. Látky mají vyšší scavengerovou aktivitu než výchozí sloučenina, ale nižší antioxidační efekt než samotné hydroxyskořicové kyseliny. Některé z nově syntetizovaných sloučenin vykázaly antivirovou aktivitu, zejména proti replikaci HRV-14 (cit.³¹).

Antimikrobiální aktivitu (vůči *Staphylococcus aureus*) vykazují některé deriváty (+)-laurolitsinu, resp. *N*-acetyl-(+)-laurolitsin; při srovnání s rifampicinem však není významná. (+)-Isoboldin-*N*- β -oxid byl vůči uvedené bakterii zcela neaktivní³².

Isochinolinové alkaloidy izolované z rodů *Fumaria* a *Corydalis* (33 látek, z boldinového typu zastoupen pouze (+)-isoboldin), nevykázala významný antimikrobiální efekt (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), ale byly účinné antifungálně (*Candida albicans*)³³.

(+)-Boldin byl podroben zajímavé spektroskopické studii z hlediska interakcí s promastigoty *Leishmania mexicana* za účelem zjištění mechanismu možného biologického účinku. Poprvé tak byly popsány fluorescenční vlastnosti alkaloidu na promastigoty uvedeného parazita³⁴, které mohou být využity v dalším studiu.

(+)-Glaucin, (+)-predicentrin a (+)-boldin byly sledovány na účinek vůči růstu epimastigotům Tulahuen, LQ kmenům a DM 28c klonu *Trypanosoma cruzii*. IC₅₀ v případě kmenu Tulahuen byly: 29 μ M [(+)-glaucin], 90 μ M [(+)-predicentrin] a 85 μ M [(+)-boldin]. Zdá se, že trypanocidní aktivita těchto alkaloidů koreluje s jejich aktivitou antioxidační³⁵.

Byl také sledován účinek (+)-norisoboldinu a (+)-isoboldinu na promastigota některých kmenů rodu *Leishmania* (*L. braziliensis* 2903, *L. amazonensis* PH-8, *L. donovani* HS-70); IC₁₀₀ byla $\geq 100 \mu\text{g ml}^{-1}$ (referenční pentamidin 1 $\mu\text{g ml}^{-1}$)³⁶.

(+)-Laurolitsin má vysokou inhibiční aktivitu na růst *Plasmodium falciparum* 3D7 klonu³⁷.

Cytotoxická aktivita je jednou z významných oblastí, které je věnována při studiu isochinolinových alkaloidů pozornost. (+)-Boldin a (+)-glaucin inhibují TPA indukovanou downregulaci gap junction funkce (v závislosti na jejich struktuře); látky se mohou uplatnit jako antitumorová agens pro další biologické studium v rámci mezibuněčné komunikace³⁸. Z těchto důvodů byly podrobeny dalšímu studiu. Velmi zajímavá přehledová studie byla publikována v r. 2005: zahrnuje řadu pohledů na aporfinové alkaloidy, především biosyntézu, strukturu a antikancerogenní vlastnosti. Představuje zajímavý přínos oxo-, proa dehydroaporfinů z hlediska jejich potenciální antitumorové aktivity. Z boldinových alkaloidů je zde pozornost věnována především (+)-glaucinu (inhibice Epstein-Baarové viru, růstu HeLa buněk). Tento účinek je vázán především na enzymy, ovlivňující DNA (polymerasy, topoisomerasy). Ve skupině zhruba 50 *N*-oxidů isochinoli-

nových alkaloidů připravených polosynteticky byla sledována cytotoxicita na liniích neoplastických buněk A549, HCT-8, KB, P-388 a L-1210. Mezi těmito látkami byly také *N*-oxid (+)-boldinu a (+)-glaucinu. Biologická aktivita obou derivátů uvedených alkaloidů však nebyla významná³⁹.

Zdá se, že i v této oblasti je neaktivnější látkou opět (+)-boldin. Je silně a specificky cytotoxicky aktivní na karcinom lidského hrtanu (HEp-2)⁴⁰. Ukázal se jako nová, potenciálně antiproliferativní látka vůči buněčným liniím gliomu (U138-MG buňky); vůči normálním buňkám je netoxický a je nesporně kandidátem pro další studium⁴¹. Kromě (+)-boldinu vykázaly antitumorovou aktivitu vůči buněčným liniím sarkomu 180 a Ehrlichově karcinomu (+)-laurolitsin, (+)-laurotetanin a (+)-isoboldin⁴², první zmíněný i vůči Hep-2 liniím⁴³. (+)-Laurotetanin také vykazoval určitou antitumorovou resp. antimetastázovou aktivitu⁴⁴. (+)-Laurotetanin, (+)-*N*-methylaurotetanin a (+)-glaucin jsou cytotoxicky aktivní vůči buněčným liniím A549, SK-OV-3, SK-MEL-2 a HCT15, přičemž byla v této studii sledována větší cytotoxická aktivita aporfinového typu isochinolinových alkaloidů než u typu tetrahydroprotoberberinového⁴⁵. Tato skutečnost je zajímavá i s ohledem na vysokou aktivitu berberinu, isochinolinového alkaloidu protoberberinového typu, který má protinádorový účinek *in vitro* – inhibuje aktivační protein 1, klíčový transkripční faktor karcinogeneze v nádorových buňkách, a DNA topoizomerasu II (cit.⁴⁶).

(+)-Boldin se stal také základní strukturou pro přípravu některých polosyntetických derivátů; některé fosfínylderiváty vykázaly vysokou toxicitu na buněčné linie MCF-7 a MDA-MD-231 (linie karcinomu prsu)⁴⁷.

4.3. Ovlivnění zánětlivých procesů a imunity

Imunita, zánět a alergie jsou tři vzájemně se prolínající fenomény, které lze od sebe jen velmi obtížně oddělit. I v těchto případech hraje významnou roli (+)-boldin. Makrofágy jsou buňky odpovědné za vývoj imunitní odpovědi; uvolňují více než 100 sloučenin do extracelulárního prostředí, resp. organismu (cytokiny, produkty vznikající v důsledku působení NO a H₂O₂). Tyto látky koordinují postup biochemických reakcí označovaných jako oxidační vzplanutí (oxidative burst). (+)-Boldin patří mezi přírodní látky, které mají v tomto směru schopnost silné imunologické modulace v ochraně organismu⁴⁸. Jeho protizánětlivý a antipyretický účinek, jehož intenzita je závislá na dávce, byl prokázán v karrageenanovém testu na morčeti⁴⁹. Snižuje v závislosti na dávce blastogenezi u normálních lidských subjektů a u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií, u pacientů s nádory prsu dochází ke snížení blastogeneze jen ve vysoké koncentraci. Aktivita NK není ovlivňována u zdravé kontroly, ale je-li tato aktivita snížena, dochází k jejímu zvýšení (např. u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií)⁵⁰. (+)-Boldin je rovněž účinný u experimentální kolitidy pro svůj cytoprotektivní a protizánětlivý účinek⁵¹. Zasahuje do metabolismu angiotenzinu II, který disponuje prozánětlivou aktivi-

to, dále tento enzym může vyvolávat různá onemocnění ve spojitosti s kardiovaskulárním systémem. Zdá se, že má určitou terapeutickou hodnotu v ovlivnění neutrofilů, které hrají významnou roli v zánětu spojeném se zvýšenou hladinou angiotenzinu II (cit.⁵²). Při studiu scavengerové aktivity alkaloidů z kořenů *Lindera angustifolia* se ukázalo, že (+)-boldin a (+)-lauroolsin vykazují zároveň antinociceptivní aktivitu využitelnou u zánětlivých procesů k mírnění bolesti⁵³. Polosyntetické deriváty (+)-boldinu mají schopnost inhibovat tvorbu ROS a jsou vhodné pro další výzkum především zánětlivých onemocnění, u nichž tvorba ROS hraje významnou roli.

(+)-Glaucin a (+)-isoboldin patří mezi látky, které mohou inhibovat proliferaci T- a B-lymfocytů a mohou být použity pro další studium v rámci tkáňových poškození nebo infekcí, vycházejících z autoimunitních onemocnění⁵⁴. V případě (+)-isoboldinu však existuje údaj o tom, že brzdí fagocytózu myšího peritoneálního makrofágu⁵⁵.

Zajímavé účinky má také (+)-norisoboldin: protizánětlivé, analgetické a antimikrobiální. Zdá se, že by mohl být potenciálním léčivem pro revmatoidní artritidu a regulovat abnormální imunitní odpověď⁵⁶. Inhibuje aktivaci makrofágu a následně tvorbu prozánětlivých cytokinů cestou snížení aktivace MAPKs signální cesty snáze než NF- κ B (cit.⁵⁷). (+)-Norisoboldin je součástí patentového spisu, který navrhuje jeho využití pro léčbu autoimunitních onemocnění (revmatoidní artritida, roztroušená mozkomíšní skleróza, systémový lupus erythematosus, ulcerózní kolitida ad.)⁵⁸.

4.4. Vliv na centrální nervový systém

(+)-Boldin ovlivňuje aktivitu 5-HT_{2A} receptorů prostřednictvím kompetitivní vazby podle podmínek buď jako agonista, nebo antagonisty¹⁰. Nevykazuje účinnou centrální dopaminergní antagonistickou aktivitu *in vivo* navzdory své vazebné aktivitě na D₁ a D₂ receptory, zatímco (+)-glaucin, ačkoliv je méně efektivní *in vitro*, vykazuje dopaminergní aktivitu *in vivo*⁵. Při studiu jeho vlivu na cholinergní synapse CNS hmyzu se ukázalo, že látka interaguje s nikotinovými cholinergními receptory jako antagonisty, aniž by vykazovala efekt na muskarinové a GABAergní receptory. Může tedy fungovat jako specifický nikotinový antagonisty v mozku hmyzu¹¹. (+)-Boldin, sekoboldin, (+)-isoboldin a (+)-laurotetanin inhibují lidskou acetylcholinesterasu, čímž rovněž stimulují cholinergní systém⁵⁹. Podle údajů z nedávné doby však ovlivnění lidských cholinesteras (erytrocytární a sérové) (+)-boldinem a (+)-laurotetaninem nebylo tak vysoce významné⁶⁰; studie však nejsou jednoznačně uzavřeny.

(+)-Boldin byl také studován z hlediska protektivního účinku na dopaminem indukovanou permeabilitu membrán v mitochondriích mozkových buněk. Může zmírnit dysfunkci mitochondrií mozkových buněk podmíněnou katecholaminy a snížit případy dopaminem indukované smrti experimentálních buněk svojí scavengerovou aktivitou, inhibicí tvorby melaninu a zábranou oxidace thiolů⁶¹. V případě studia kvarterních dusíkatých bazí byly kromě

methojodidu (+)-boldinu sledovány účinky těchto derivátů na neuronální nikotinové acetylcholinové receptory (rekombinantní lidské α_7 a $\alpha_4\beta_2$) u (+)-glaucinu a (+)-predicentrinu. Účinek klesal v pořadí: (+)-predicentrin, (+)-boldin, (+)-glaucin⁶².

Zajímavé mohou být některé polosyntetické deriváty (+)-boldinu: některé halogenované deriváty (chlor, brom, jod) vykazují zvýšenou selektivitu vůči monoaminovým receptorům; studie vazby radioligandů těchto látek ukázaly, že deriváty halogenované v poloze C-3 mají zvýšenou afinitu vůči D₁ receptorům oproti receptorům D₂. Hodnoty IC₅₀ se pohybují v některých případech v nanomolárních koncentracích (např. u 3-iodoboldinu)⁶³. Halogenované deriváty byly také připraveny od (+)-predicentrinu a (+)-glaucinu a sledován u nich vztah struktury a afinity vůči D₁ a D₂ receptorům. Podobně jako v předcházející studii s (+)-boldinem ukazují získané výsledky, že hydroxyskupina na C-2 aporfínového skeletu může ovlivnit způsob vazby na receptory – upřednostnit vazbu na D₁ před vazbou na D₂ receptory se zvýšenou afinitou, je-li poloha C-3 halogenována⁶⁴.

4.5. Interakce s adrenergními receptory

U (+)-boldinu byla nalezena schopnost blokovat vápníkové kanály na α_1 -adrenoreceptorech⁶. Vykazuje zajímavé vlastnosti z hlediska blokády α_1 -adrenoreceptorů v hladké svalovině cév a působí v tomto ohledu jako kompetitivní antagonisty⁷.

(+)-Boldin a (+)-glaucin vystupují jako parciální agonisté, případně antagonisty s určitými neuroleptickými, antikonvulzivními a antinociceptivními účinky v důsledku interakce s adrenergními receptory⁸. Každá z látek má mechanismus účinku na těchto receptorech odlišný než některé jiné aporfíny: nevykazují přímý vliv na α -adrenoreceptory (vas deferens); (+)-glaucin a (+)-isoboldin mají inhibiční efekt na aktivitu adenylátcykly v CNS (cit.⁹).

U halogenovaných derivátů (+)-boldinu (substituce v poloze C-3) byla zjištěna významná specifická aktivita vůči α_{1A} -adrenoreceptorům a snížená afinita pro benzodiazepinové vazebné místo ve vápníkovém kanálu⁶⁵.

Účinek (+)-isoboldinu na potkaní dělohu (zvířata nebyla březí) je výrazně antagonizován propranololem, ale inhibice neproběhla po podání moupinamidu, což naznačuje, že látka působí relaxací svalstva mechanismy závislémi i nezávislémi na β -adrenergních receptorech⁶⁶.

4.6. Ovlivnění kardiovaskulárního systému

V případě (+)-boldinu, který byl sledován z hlediska účinku na α_1 - a α_2 -adrenoreceptory bylo zjištěno, že má zhruba 50× slabší aktivitu než diltiazem (blokátor vápníkového kanálu používaný u hypertenze, angina pectoris a některých typů arytmií)⁶⁷. V této souvislosti je nutné zmínit se o vasorelaxační a antitrombocytární aktivitě této látky. (+)-Boldin a (+)-lauroolsin inhibují tvorbu TXA₂

a navozují tak určitý antitrombocytární účinek⁶⁸. Kromě (+)-boldinu vykazovaly silnou inhibiční aktivitu agregace destiček vyvolanou kyselinou arachidonovou i *N*-acetyl-(+)-laurolitsin a (+)-*N*-methyl-laurotetanin; (+)-*N*-methyl-laurotetanin rovněž agregaci vyvolanou kolagenem. (+)-Laurotetanin a (+)-boldin mají vasorelaxační účinky na krysí aortu⁶⁹, přičemž u (+)-laurotetaninu jsou také zprostředkovány blokadou vápníkového kanálu (jak napětově řízenou, tak prostřednictvím receptorů)⁷⁰. (+)-Laurotetanin také snižuje krevní tlak u normálních krys a vykazuje velmi nízkou toxicitu⁷¹.

(+)-Boldin je schopen modulovat expresi adinopektinu a jeho regulátorů v 3T3-L1 buňkách a má potenciální, velmi příznivý účinek v případě kardiovaskulárních onemocnění spojených s obezitou⁶⁸.

Z polosyntetických derivátů má význam *N*-allyl-sekoboldin, který disponuje antiarytmickými účinky⁷². Tato sloučenina má také účinky vasorelaxační⁷³ a derivát (+)-laurotetaninu připravený *N*-alkylací (R = Bu) vykazoval antiarytmické vlastnosti⁷⁴.

4.7. Vliv na trávicí ústrojí a diabetes mellitus

Alkaloidům z *Peumus boldus* byla věnována pozornost z hlediska jejich účinku na procesy v GIT více než 50 let; je u nich popisována řada farmakologických účinků, které zde už byly jmenovány. Významnou složkou různých typů extraktů je především (+)-boldin. Kromě jiných účinků zvyšuje sekreci žluči⁷⁵, má hepatoprotektivní účinek⁷⁶, chrání žaludeční mukózu před jejím poškozením (podobně jako (+)-laurolitsin); obě látky mají určitý prokinetický účinek⁷⁷. (+)-Boldin, (+)-glaucin, (+)-*N*-methyl-laurotetanin, (+)-predicentrin a některé jejich polosyntetické deriváty mají schopnost snižovat glykémii u diabetických potkanů (STZ)⁷⁸. Velmi příznivě hypoglykemicky působí také některé deriváty (+)-boldinu a sekoboldinu⁷⁹.

4.8. Zásah do metabolismu xenobiotik, chemoprotektivita, genotoxicita

Znalost všech těchto tří uvedených faktorů, uplatňujících se při podávání určité látky v širším rozsahu, resp. ve formě doplňků stravy, je velmi důležitá. Ačkoliv se při využívání těchto látek nahlíží k historické zkušenosti (a listy „boldo-de-Chile“ jsou bez problému podávány v Evropě prakticky celé století), je nutné těmto faktorům věnovat velkou pozornost.

(+)-Boldin přítomný ve vodném extraktu z listů boldovníku výrazně snižuje peroxidaci lipidů indukovanou cisplatinou v hepatocytech myši. Zdá se, že může být v tomto ohledu použit jako chemoprotektivní látka při chemoterapii zhoubných nádorů⁸⁰. Má také chemoprotektivní efekt vůči působení chloridu cínatého; může s ním reagovat a působit preventivně proti vzniku ROS a následné toxicitě⁸¹. Nabízí se úvaha, že alkaloid může podobně reagovat s jinými bivalentními kationty a ovlivňovat tak jejich toxicitu. Byla u něho prokázána nejen antioxidační,

ale také cytoprotektivní aktivita v kultuře izolovaných hepatocytů⁸².

Při studiích (+)-boldinu *in vitro* z hlediska interakcí mikrosomálního cytochromu P 450 nebyl zjištěn žádný vliv látky na dealkylační reakce⁸³. Vykázal inhibiční aktivitu na jaterní mikrosomální CYP1A-dependentní 7-ethoxyresorufin *O*-deethylasu a CYP3A-dependentní testosteron 6 β -hydroxylasu a stimuloval aktivitu glutathion *S*-transferasy v buňkách Hepa-1. Je zřejmé, že snižuje metabolickou aktivaci také některých chemických mutagenů⁸⁴.

Při sledování genotoxického, mutagenního a rekombinogenního účinku (+)-boldinu na některé prokaryotní a eukaryotní organismy (*Salmonella typhimurium* TA100, TA98, TA102, *Saccharomyces cerevisiae*) byly zjištěny jen velmi nepatrné cytoplazmatické mutace v haploidních buňkách kvasinky⁸⁵. V SOS-Chromotestu nebyla genotoxicita (+)-boldinu prokázána⁸⁶. Při sledování genotoxického potenciálu (+)-boldinu na savčí buňky *in vitro* i *in vivo* nebyl prokázán žádný klastogenní efekt (lidské periferní krevní lymfocyty, sledování SCEs) a zdá se, že tato látka je zcela bezpečná⁸⁷.

5. Perspektivy praktického využití

Je nepochybné, že (+)-boldin, resp. boldinové alkaloidy přítomné ve směsi v sumárních extraktech z listů boldovníku jsou vhodné pro použití jako netoxické látky při onemocnění GIT. Ukáže-li se však perspektivnost čistého (+)-boldinu, a to nejen jako látky samé, ale především některých jeho derivátů, pak se může stát sloučeninou komerčně zajímavou. Jeho základ účinku tvoří nesporně široká scavengerová a antioxidační aktivita, na níž se rozvíjí další účinky.

Z farmaceutického hlediska byly u řady aporfinových alkaloidů boldinové skupiny připraveny polosyntetické deriváty, které se mohou uplatnit jako inhibitory metalloproteinas [(+)-boldin, (+)-glaucin]⁸⁸, jako látky při léčbě mozkových ischemických onemocnění (apoplexie, trombóza, embolií, hypoxické encefalopatie), ischemií srdečních, ischemické enteropatie a chorob souvisejících s metabolickým syndromem, především cévních onemocnění v důsledku diabetes mellitus [(+)-boldin, (+)-isoboldin, (+)-laurolitsin, (+)-*N*-methyl-laurotetanin]⁸⁹. Některé deriváty (+)-boldinu a (+)-glaucinu působí proti vývoji chorob, jejichž iniciátorem je oxidační stres a mají antihiperglykemický účinek⁹⁰. Spektrum použití v důsledku antioxidační aktivity těchto látek je však podstatně širší: nezahrnuje jen onemocnění kardiovaskulárního systému, diabetes mellitus, ale může se uplatnit také při poruchách apoptózy (zrychlené stárnutí) a Alzheimerově chorobě⁹¹.

Z hlediska využití v nefarmaceutické oblasti však existují dva překvapující fakty: (+)-boldin a jeho deriváty (o dalších boldinových alkaloidech nejsou zmínky) nejsou součástí žádného dosud vyráběného doplňku stravy, který by v nich disponoval nejen antioxidačními účinky, ale řadou dalších protektivních efektů, ačkoliv vykazují vyu-

žitelnou aktivitu a jsou prakticky netoxické. Druhým faktem je skutečnost, že (+)-boldin bude mít patrně velkou naději pro externí dermatologické využití s různým profilem účinku. Má protektivní účinek na kultury enterobakterií exponované UV zářením⁹² a při studiích na lidské pokožce bylo zjištěno, že optimálním polosyntetickým derivátem je (+)-diacetylboldin. Tento LUMISKIN ovlivňuje aktivitu tyrosinasy dvěma klíčovými faktory: influxem vápníkových iontů a stabilizací aktivní formy tyrosinasy⁹³. (+)-Diacetylboldin je spolu s dalšími látkami (extrakty) z *Aspalathus linearis*, *Arctostaphylos uva-ursi*, *Equisetum arvense* a produktů ze žraloka součástí přípravku vhodného při odstraňování dermatologických symptomů spojených se stářím (alopecie, keratózy, fotopoškození, psoriáza a různé typy ekzémů)⁹⁴.

V případě nativních alkaloidů, resp. sumárního extraktu z listů boldovníku, bylo prokázáno, že (+)-boldin působí preventivně proti destrukci buněk, která byla navozena UV zářením a NO mediovaným poškozením DNA a snižuje expresi Hsp70 proteinu v buněčné linii melanomu⁹⁵. Je také údajně schopen působit při odstraňování celulitidy, pro odstranění nežádoucího tuku pod pokožkou (slimming) a k tonizaci pokožky⁹⁶.

6. Závěr

(+)-Boldin je jednoznačně nejvýznamnějším alkaloidem boldinové skupiny alkaloidů. Studie provedené od 90. let minulého století prokázaly, že je jedním z nejsilnějších přírodních antioxidantů; jeho účinky se významně projevují v oblasti ochrany buněk, má rovněž určité antitumorové, protizánětlivé, antidiabetické a antiaterogenní účinky. Může se také uplatnit jako vasorelaxační a trypanocidní agens, imuno- a neuromodulátor a v neposlední řadě jako látka s cholagogní aktivitou. Pole výzkumu zůstává v tomto případě otevřené v oblasti některých jeho polosyntetických derivátů.

Seznam zkratk

AAPH	2,2'-azobis-2-methyl-propanimidamid-dihydrochlorid
CNS	centrální nervový systém
DPPH	1,1'-difeny-2-pikrylhydrazyl radikál
EDTA	ethylendiaminotetraoctová kyselina
Gap junction	představuje mezibuněčné spoje, umožňující přímou komunikaci cytosolem sousedních buněk
GIT	trávicí ústrojí
HRV-14	kmen rodu <i>Rhinovirus</i>
HSV-1	Herpes simplex virus typ 1
5-HT _{2A}	5-hydroxytryptaminové 2A receptory
MAPKs	mitogen-activates protein kinases
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
NO	oxid dusnatý
ROS	reactive oxygen species

SAR	structure activity relationship
scavenger	zametač
SCEs	sister-chromatid exchanges
STZ	streptozotocin
TXA ₂	tromboxan A ₂
TPA	12- <i>O</i> -tetradekanoylforbol-12-acetát
TRAP	total antioxidant potential

Práce vznikla za podpory grantu Univerzity Karlovy č. 17/2012/UNCE, SVV 260 184 a Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky. TEAB, registrační číslo projektu: CZ.1.07/2.3.00/20.0235.

LITERATURA

- Vičar J., Soral M., Hlaváč J.: Chem. Listy 104, 51 (2010).
- Cibíková P., Šturdíková M., Maruna M.: Chem. Listy 104, 12 (2010).
- Dalecká M., Havelek R., Královec K., Brůčková L., Cahlíková L.: Chem. Listy 107, 701 (2013).
- Laryšová N., Endlová L., Vrbovský V., Navrátilová Z.: Chem. Listy 109, 229 (2015).
- Asencio M., Delaquerriere B., Cassels B. K., Speisky H., Comoy E., Protais P.: Pharmacol. Biochem. Behav. 62, 7 (1998).
- Ivorra M. D., Chulia S., Lugnier C., D'Ocon M. P.: Eur. J. Pharmacol. 231, 165 (1993).
- Chulia S., Moreau J., Naline E., Noguera M. A., Ivorra M. D., D'Ocon J. P., Advenier C.: Brit. J. Pharmacol. 119, 1305 (1996).
- Zetler G.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 296, 255, (1988).
- De las Heras B., Rios J. L., Martinez-Mir I., Rubio E.: Pharmazie 45, 443 (1990).
- Chung L. Y., Lo M. W., Mustafa M. R., Goh S. H., Imiyabir Z.: Phytother. Res. 23, 330 (2009).
- Hue B., Le Corronc H., Kuballa B., Anton R.: Pharmac. Pharmacol. Lett. 3, 169 (1994).
- Hager Archiv 4.0664, v databázi: *HAGER ROM 2010: Hager's Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen* (Blaschek W., Hilgenfeldt U., Holzgrabe U., Reichling J., Ruth P., Schluz V., eds), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2010.
- Dictionary of Natural Products on CD-ROM, version 6:2, Chapman and Hall 1998.
- Warnat K.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. [Abteilung] B: Abhandlungen 58B, 2768 (1925).
- Spath E., Tharrer K.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. [Abteilung] B: Abhandlungen 66B, 904 (1933).
- Tewari S., Bhakuni D. S., Kapil R. S.: J. Chem. Soc. D 22, 940 (1974).
- Asencio M., Cassels B. K., Manriquez V., Boys D.: Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. 52C(6), 1581 (1996).
- Cassels B. K., Asencio M., Conget P., Speisky H., Videla L. A., Lissi E. A.: Pharmacol. Res. 31, 103 (1995).

19. Konrath E. L., Santin K., Nassif M., Latini A., Henriques A., Salbego Ch.: *NeuroToxicol.* 29, 1136 (2008).
20. Kringstein P., Cederbaum A. I.: *Free Rad. Biol. Med.* 18, 559 (1995).
21. Cederbaum A. I., Kukielka E., Speisky H.: *Biochem. Pharmacol.* 44, 1765 (1992).
22. Ubeda A., Montesinos C., Paya M., Terencio C., Alcaraz M. J.: *Free Rad. Res. Commun.* 18, 167 (1993).
23. Jimenez I., Lissi E. A., Speisky H.: *Arch. Biochem. Biophys.* 381, 247 (2000).
24. Jang Y. Y., Song J. H., Shin Y. K., Han E. S., Lee Ch. S.: *Pharmacol. Res.* 42, 361 (2000).
25. Jimenez I., Garrido A., Bannach R., Gotteland M., Speisky H.: *Phytother. Res.* 14, 339 (2000).
26. Valenzuela A., Nieto S., Cassels B. K., Speisky H.: *J. Am. Chem. Soc.* 68, 935 (1991).
27. Quezada N., Asencio M., Del Valle J. M., Aguilera J. M., Gomez B.: *J. Food Sci.* 69, C371 (2004).
28. Santanam N., Penumetcha M., Speisky H., Parthasarathy S.: *Atherosclerosis* 173, 203 (2004).
29. Boustie J., Stigliani J.-L., Montanha J., Amoros M., Payard M., Girre L.: *J. Nat. Prod.* 61, 480 (1998).
30. Montanha J. A., Amoros M., Boustie J., Girre L.: *Planta Med.* 61, 419 (1995).
31. Spasova M., Philipov S., Nikolaeva-Glomb L., Galabov A. S., Milkova T., Bioorg. Med. Chem. 16, 7457 (2008).
32. Feng T., Xu Y., Cai X. H., Du Z. Z., Luo X. D.: *Planta Med.* 75, 76 (2009).
33. Orhan I., Ozcelik B., Karaoglu T., Sener B.: *Z. Naturforsch.* 62C, 19 (2007).
34. Hung J., Castillo J., Jimenez G., Hasegawa M., Rodriguez M.: *Spectrochim. Acta* 59A(13), 3177 (2003).
35. Morello A., Lipchenca I., Cassels B. K., Speisky H., Aldunate J., Repetto Y.: *Comp. Biochem. Physiol., Part C: Pharmacol., Toxicol. Endocrinol.* 107C, 367 (1994).
36. Fournet A., Ferreira M. E., Rojas de Arias A., Guy I., Guinaudeau H., Heinzen H.: *Fitoterapia* 78, 382 (2007).
37. Omar H., Elya B., Nafiah M. A., Awang K., Mukhtar M. R., Hadi A. H. A.: *Kamphaengsaen Int. Nat. Prod. Symp: The relationship between living organisms and Environment*, Proc. Book, 1st, Bangkok, Oct. 23-24, 2010, 191; *Chem. Abstr.* 154, 454041 (2010).
38. Hu J., Speisky H., Cotgreave I. A.: *Biochem. Pharmacol.* 50, 1635 (1995).
39. Wu Y. C., Liou Y. F., Lu S. T., Chen C. H., Chang J. J., Kee K. H.: *Planta Med.* 55, 163 (1989).
40. Rahman P., Muhammad I., Choudhury M., Jabbar A.: *Bangl. J. Bot.* 17, 25 (1988).
41. Gerhardt D., Horn A. P., Gaelzer M. M., Frozza R. L., Delgado-Canedo A., Pelegrini A. L., Henriques A. T., Lenz G., Salbego Ch.: *Investigat. New Drugs* 27, 517 (2009).
42. Moreno P. R. H., Von Poser G. L., Rates S. M. K., Yoshida M., Gottlieb O. R., Souza I. A., Henriques A. T.: *Int. J. Pharmacogn.* 31, 189 (1993).
43. Nguyen V. H., Nguyen V. T.: *Tap Chi Hoa Hoc* 42, 205 (2004); *Chem. Abstr.* 143, 189911 (2005).
44. Wang R., Tang S., Zhai H., Duan H.: *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 36, 1032 (2011); *Chem. Abstr.* 157, 420189 (2011).
45. Kim, K. H., Piao C. J., Choi S. U., Son M. W., Lee K. R.: *Planta Med.* 76, 1732 (2010).
46. Cibíková P., Šturdíková M., Maruna M.: *Chem. Listy* 104, 12 (2010).
47. Thomet F. A., Pinol P., Villena J., Revenco P. G.: *Molecules* 16, 2253 (2011).
48. Moreira R. G. D., Carlos I. Z., Vilegas W.: *Biol. Pharm. Bull.* 24, 201 (2001).
49. Backhouse N., Delporte C., Givernau M., Cassels B. K., Valenzuela A., Speisky H.: *Agents Action* 42, 114 (1994).
50. Gonzales-Cabello R., Speisky H., Bannach R., Valenzuela A., Feher J., Gergely P.: *J. Investigat. Alergol. Clin. Immunol.* 4, 139 (1994).
51. Gotteland M., Jimenez I., Brunser O., Guzman L., Romero S., Cassels B. K., Speisky H.: *Planta Med.* 63, 311 (1997).
52. Estelles R., Milian L., Abu N., Yafa N., Mateo T., Cerda-Nicolas M., Losada M., Ivorra M. D., Issekutz A. C., Cortijo J., Morcillo E. J. et al.: *J. Leucocyt. Biol.* 78, 696 (2005).
53. Zhao Q., Zhao Y., Wang K.: *J. Ethnopharmacol.* 106, 408 (2006).
54. Hu L., Zuo J., Zheng Z., Zhou Y., Zhong X.: *Faming Zhuanli Shenqing CN 1923813* (2007); *Chem. Abstr.* 146, 365149 (2007).
55. Ivanovska N., Philipov S.: *Phytother. Res.* 10, 62 (1996).
56. Luo Y., Liu M., Xia Y., Dai Y., Chou G., Wang Z.: *Phytomedicine* 17, 726 (2010).
57. Luo Y., Liu M., Dai Y., Yao X., Xia Y., Chou G., Wang Z.: *Inflammation* 33, 389 (2010).
58. Dai Y., Xia Y., Liu M., Chou G., Wang Z.: *Faming Zhuanli Shenqing CN 101375850 A 20090304* (2009); *Chem. Abstr.* 150, 298895 (2009).
59. Mollataghi A., Coudiere E., Hadi A. H. A., Mukhtar M. R., Awang K., Litaudon M., Ata A.: *Fitoterapia* 83, 298 (2012).
60. Hostalkova A., Opletal L., Kunes J., Novak Z., Hrabínova M., Chlebek J., Cegan L., Cahlikova L.: *Nat. Prod. Commun.* 10, 577 (2015).
61. Youn Y. Ch., Kwon O. S., Han E. S., Song J. H., Shin Y. K., Lee Ch. S.: *Biochem. Pharmacol.* 63, 495 (2002).
62. Iturriaga-Vasquez P., Perez E. G., Slater E. Y., Bermudez I., Cassels B. K.: *Bioorg. Med. Chem.* 15, 3368 (2007).
63. Sobarzo-Sanchez E. M., Arbaoui J., Protais P., Cassels B. K.: *J. Nat. Prod.* 63, 480 (2000).
64. Asencio M., Hurtado-Guzman C., Lopez J. J., Cassels B. K., Protais P., Chagroui A.: *Bioorg. Med. Chem.*

- 13, 3699 (2005).
65. Martinez S., Madrero Y., Elorriaga M., Noguera M. A., Cassels B., Sobarzo E., D'Ocon P., Ivorra M. D.: *Life Sci.* **64**, 1205 (1999).
 66. Lemos V. S., Thomas G., Barbosa F. J. M.: *J. Ethnopharmacol.* **40**, 141 (1993).
 67. Eltze M., Grebe T., Michel M. C., Czyborra P., Ullrich B.: *Eur. J. Pharmacol.* **443**, 151 (2002).
 68. Yu B., Cook C., Santanam N.: *J. Med. Food* **12**, 1074 (2009).
 69. Chen K.-S., Ko F.-N., Teng C.-M., Wu Y.-C.: *Planta Med.* **62**, 133 (1996).
 70. Chen W.-Y., Ko F.-N., Wu Y.-C., Lu S.-T., Teng C. M.: *J. Pharm. Pharmacol.* **46**, 380 (1994).
 71. Schmeda-Hirschmann G., Loyola J. I., Rodriguez J., Dutra-Behrens M.: *Phytother. Res.* **8**, 49 (1994).
 72. So M., Don T., Ri S.: *Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 07053480* (1995); *Chem. Abstr.* **122**, 291255 (1995).
 73. Yu S. M., Lee S. S., Hou Y. S., Teng Ch. M.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **349**, 637 (1994).
 74. Leboeuf M., Cave A., Provost J., Tiberghien R., Forgacs P.: *Ann. Pharm. Franc.* **38**, 537 (1980).
 75. Borkowski B., Desperak-Naciazek A., Obojska K., Szmalski Z.: *Diss. Pharm. Pharmacol.* **18**, 455 (1966).
 76. Lanhers M. C., Joyeux M., Soulimani R., Fleurentin J., Sayag M., Mortier F., Younos C., Pelta J. M.: *Planta Med.* **57**, 110 (1991).
 77. Ishihara R., Takamatsu A., Norito M., Irino M., Takiguchi Y.: *Kenkyu Hokoku – Wakayama-ken Kogyo Gijutsu Senta* **2010**, 23; *Chem. Abstr.* **154**, 149943 (2010).
 78. Chi T. Ch., Lee S. S., Su M. J.: *Planta Med.* **72**(13), 1175 (2006).
 79. Lee S. S., Su M. J.: *PCT Int. Appl.*, WO 206136063 (2006).
 80. Fernandez J., Lagos P., Rivera P., Zamorano-Ponce E.: *Phytother. Res.* **23**, 1024 (2009).
 81. Wanke R. I., Ribeiro da Silva C., Felzenswalb I., Carlos Pelielo de Mattos J., Fonseca de Oliveira D., Jose da Silva Jantas F., Bezerra R. J. A. C., Caldeira de Araujo A., Bernardo-Filho, M.: *J. Ethnopharmacol.* **68**, 345 (1999).
 82. Bannach R., Valenzuela A., Cassels B. K., Nunez-Vergara L. J., Speisky H.: *Cell Biol. Toxicol.* **12**, 89 (1996).
 83. Peebles A., Dalvi R. R.: *J. Appl. Toxicol.* **2**, 300 (1982).
 84. Kubinova R., Machala M., Minksova K., Neca J., Suchy V.: *Pharmazie* **56**, 242 (2001).
 85. Moreno P. R. H., Vargas V. M. F., Andrade H. H. R., Henriques A. T., Henriques J. A. P.: *Mut. Res. Gen. Toxicol. Test.* **260**, 145 (1991).
 86. Henriques J. A., Moreno P. R., Von Poser G. L., Querol C. C., Henriques A. T.: *Memor. Instit. Oswaldo Cruz* **86**, Suppl. 2, 71 (1991).
 87. Tavares D. C., Takahashi C. S.: *Mut. Res. Gen. Toxicol.* **321**, 139 (1994).
 88. Krell H. L., Grams F., Brunner A.: *PCT Int. Appl.* WO 9916441 (1999).
 89. Lee S. S., Su M. J.: *PCT Int. Appl.*, WO 2007134485 (2007).
 90. Fan Ch. T., Lai Ch. S., Lin M. J.: *U.S. Pat. Appl. Publ.*, US 20090318488 (2009).
 91. Fan Ch. T., Lai Ch. S., Lin M. J.: *U.S. Pat. Appl. Publ.* US 20090318489 (2009).
 92. Hidalgo M. E., Gonzales I., Toro F., Fernandez E., Speisky H., Jimenez I.: *Cosmet. Toilet.* **113**, 59 (1998).
 93. Lintner K.: *Res. Disclosure RD* 480011, 2040410 (2004).
 94. Christensen F. K.: *PCT Int. Appl.*, WO 2005041854 (2005).
 95. Russo A., Cardile V., Caggia S., Gunther G., Troncoso N., Garbarino, J.: *J. Pharm. Pharmacol.* **63**, 1219 (2011).
 96. Lintner K.: *PCT Int. Appl.*, WO 2002066000 (2002).

A. Hošťálková^a, T. Siatka^a, J. Chlebek^a, L. Opletal^a, P. Drašar^b, and L. Cahliková^a (^a*Department of Pharmaceutical Botany and Ecology, ADINACO Research Group, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové,* ^b*Department of Chemistry of Natural Compounds, University of Chemistry and Technology, Prague*): **Boldine Alkaloids and Prospects of Their Utilization**

The review deals with boldine-type of alkaloids, their distribution in plants and their biological activities including antioxidant and anti-invasive effects as well as with their influence on the inflammatory intervention in metabolism of xenobiotics, genotoxicity, chemoprotective effects and application the alkaloids and their derivatives.