

Alkalóíðar úr íslenskum jöfnum

Elín Soffía Ólafsdóttir og Elsa Steinunn Halldórsdóttir

Lyfjafræðideild Háskóla Íslands

Vefútgáfa: 21. nóvember 2006

Ágrip – Lýkópódíum alkalóíðar eru efnasambönd einangruð úr jöfnum, sem eru flokkur fornra gróplantna. Lýkópódíum alkalóíðar, og þá sérstaklega huperzine A, hafa vakið athygli hin síðari ár vegna sterkrar andkólínesterasavirkni sem hugsanlegt er að nýta í læknisfræðilegum tilgangi gegn sjúkdómum s.s. Alzheimer. Á Íslandi vaxa 5 tegundir jafna. Markmið rannsóknarinnar var tvíþætt. Í fyrsta lagi að rannsaka alkalóíðainnihald íslenskra jafnategunda, bera þekktu byggingu saman við það sem fundist hefur í erlendum rannsóknum og greina byggingu nýrra alkalóíða. Í öðru lagi að kanna andkólínesterasavirkni þessara alkalóíða og skoða samband á milli byggingar og virkni. Í greininni verður lýst niðurstöðum rannsókna varðandi tvær íslenskar jafnategundir *Huperzia selago* (skollafingur) og *Lycopodium annotinum* (lyngjafni). Við byggingargreiningu nýrra og þekktra alkalóíða var aðallega stuðst við ^1H - og ^{13}C -NMR kjarnsegulgreiningu auk HRMS massagreiningar fyrir ný efnasambönd. Úr skollafingri var einangraður, auk hinna þekktu huperzine A og serratidine, nýr alkalóíði sem nefndur var selagoline. Lyngjafni inniheldur a.m.k. 12 mismunandi alkalóíða og búið er að einangra og auðkenna alkalóíðana annotine og annotinine. Alkalóíðar úr báðum jafnategundunum sýndu andkólínesterasavirkni í einföldu TLC prófi þ.á.m. annotine.

1. Inngangur

Plöntur eru afkastamiklar efnaverksmiðjur og framleiða ýmiss konar efnasambönd, sem ekki taka þátt í grundvallarlífefnaferlum plöntunnar. Þessi efnasambönd, sem oft eru kölluð annars stigs efnasambönd, eru yfirleitt talin gegna e.k. varnarhlutverki í plöntunni. Ótrúleg fjölbreytni er í efnabyggingu þessara efna, og hafa ensímkerfi sem sjá um lífmmyndun þeirra þróast í milljónir ára með þróun plönturíkisins. Maðurinn hefur sótt í plönturíkið frá örófi alda eftir lyfjum til að lækna og líkna og náttúru efni, sem oft á tíðum eru annars stigs plöntuefni, eru virku efnin eða fyrirmyndir virkra efna í u.þ.b. þriðjungi allra vestrænna lyfja á markaðnum í dag. Leitin að virkum lyfjasameindum í náttúrunni er ein af meginstöðum lyfjafræðinnar og forsenda fyrir uppgötvun og framleiðslu margra nýrra lyfja.

Alkalóíðar mynda flokk annars stigs náttúru efna sem innihalda basískt köfnunarefni, og eru þekkt í lyfjafræðinni fyrir að telja mörg lífvirk efnasambönd. Nægir að nefna efni eins og morfín, kódeín, efedrín og nikótín í því sambandi [1].

Lýkópódíum alkalóíðar eru efnasambönd einangruð úr jöfnum, en jafnar eru flokkur fornra gróplantna. Eitt sinn uxu mun fleiri tegundir jafna á jörðinni en nú, og voru sumar þeirra á við stærðar tré og mynduðu mikla skóga [2]. Jafnar teljast til byrkninga og nú vaxa um 500 tegundir á heimsvísu en aðeins um 40 tegundir hafa verið rannsakaðar efnafræðilega. Úr þeim hefur verið lýst á annað hundrað byggingum alkalóíða [3]. Fyrsti lýkópódíum alkalóíðinn var einangraður árið 1881 og kallaður lycopodine, en ekki byggingargreindur fyrr en löngu seinna [3,4]. Á árunum 1950-1970 voru birtar nokkrar vísindagreinar sem lýstu nýjum efnabyggingum í þessum flokki einangruðum úr jöfnum, en það var ekki fyrr en upp úr 1990 að áhugi vísindamanna á lýkópódíum alkalóíðum fór að aukast verulega. Það má rekja til þess að kínveskir vísindamenn uppgötvuðu að alkalóíðinn huperzine A [5,6], sem einangraður var úr kínveska jafnanum *Huperzia serrata*, er sterkur kólínesterasahemill og því hugsanlega hægt að nýta þetta náttúru efni sem lyf við Alzheimers sjúkdómi [5,7]. Einkenni hins illvíga heilahrönnunarsjúkdóms Alzheimers, er m.a. of lágur styrkur á boðefninu acetylchólini í heila,

og því er hægt að slá á einkenni sjúkdómsins með því að hemja niðurbrot acetýlkólíns. Nokkur lyf eru nú þegar á markaði við einkennum Alzheimers sjúkdóms: donepezil (Aricept®), rivastigmine (Exelon®), galantamine (Reminyl®) og memantine (Ebixa®) og eru þau öll kólnesterasahemlar nema memantine sem er veikur NMDA antagónisti (NMDA: N-methyl-D-aspartate) og hindrar taugaskemmdir af völdum of mikillar glútamátvirkni í heila, sem einnig er fylgiskur Alzheimers sjúkdóms [7, 8]. Rannsóknir hafa sýnt að huperzine A og ýmsar afleiður þess hafa marga kosti umfram þau lyf sem á markaði eru s.s. minni aukaverkanir, gott aðgengi, mikla og sérhæfða verkun og líklega verkar það bæði sem kólnesterasahemill og hindrar taugaskemmdir af völdum ofvirkni glútamats [7]. Í Kína er huperzine A nú þegar á markaði sem lyf við Alzheimers sjúkdómi. Í Bandaríkjunum er það nú þegar notað sem fæðubótaefni (neutraceutical), en í apríl 2004 var farið af stað með fasa II klíníska tilraun sem styrkt er af National Institutes of Health (NIH) í Bandaríkjunum á 150 Alzheimerssjúklingum, sem áætlað er að verði lokið í desember 2006 [9]. Það má því búast við huperzine A á markað sem skráðu lyfi í Bandaríkjunum og Evrópu innan fárra ára ef fram fer sem horfir.

Huperzine A hefur líka vakið athygli vísindamanna sem mögulegt móteitur við taugagas-eitrunum. Taugagas er eitt þeirra eitrefna sem menn óttast að verði beitt í efnahernaði og hryðjuverkum. Það binst óafturkræft við kólnesterasa og veldur allt of háum styrk acetýlkólíns í blóði. Huperzine A er afturkræfur kólnesterasahemill sem kemst auðveldlega yfir blóðheilahemil og binst sterkt við viðtakann og keppir því við eitrið um bindistaði [10].

Það er því ljóst að lýkópódíum alkalóíðar eru áhugaverður efnaflokkur hvað varðar lífvirkni. Á Íslandi vaxa 5 tegundir jafna: *Huperzia selago* (skollafingur, mynd 1), *Lycopodium annotinum* (lyngjafni), *Lycopodium alpinum* (litunarjafni), *Selaginella selaginoides* (mosajafni) og *Lycopodium clavatum* (burstajafni), þar af er burstajafninn friðaður. Höfundur hóf að rannsaka íslenska jafna í haustið 2001 í samvinnu við danska samstarfsaðila, og hafa nokkrir lyfjafraeðinemar bæði hér og í Danmörku unnið að afmörkuðum hlutum þess [11–13]. Markmiðið með rannsóknunum er tvíþætt. Í fyrsta lagi að rannsaka alkalóíða-innihald allra íslenskra jafnategunda (þó ekki burstajafna), bera þekktu byggingu sam-



Mynd 1. *Huperzia selago* L. (myndin er tekin af Dr. Herði Kristinssyni)

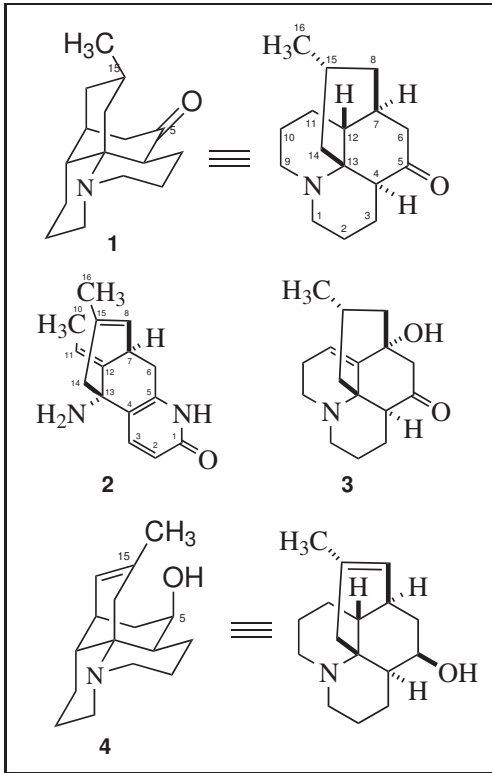
an við það sem fundist hefur í erlendum rannsóknum og greina byggingu nýrra alkalóíða. Í öðru lagi að kanna andkólnesterasavirkni þessara alkalóíða og skoða samband á milli byggingar og virkni. Í því verkefni sem hér um ræðir verður lýst einangrun og byggingargreiningu nýrra og þekktra lýkópódíum alkalóíða úr íslenskum skollafingri og lyngjafna og andkólnesterasavirkni þeirra skoðuð.

2. Niðurstöður og umræða

Úrhlutun jafnanna fór fram með því að 0,5–1 kg af plöntuefni var affitað með petróleum eter í Soxhlet búnaði í 18 klst. og síðan úrhluð með MeOH/CH₂Cl₂ (1:1). Inngufuð extrókt voru þáttuð niður eftir skautunareiginleikum með vökvagreiningu á kísilgeli og alkalóíðarnir síðan fullhreinsaðir með preparatífri HPLC skiljun eða á SPE súlum (Si-1 STRATA Giga tubes). Einangrunarferlinu var fylgt með þunnlagsgreiningu (Kísilgel-60 álplötur og ferðafasi: CH₂Cl₂/MeOH/ammoníakvatn, 90:9:1). Plöturnar voru framkallaðar með því að dífa þeim í Dragendorffs reagent, sem gefur appelsínugula bletti með alkalóíðum. Við byggingargreiningu var fyrst og fremst stuðst við kjarnsegulgreiningu en einnig HR-massagreiningu fyrir ný efni.

2.1. *Huperzia selago* (skollafingur)

Úr skollafingri höfum við einangrað eftirfarandi þekktu alkalóíða: huperzine A, lycopodine, lycodoline, isolycopodine og serratidine. Fyrstu fjórum hefur verið lýst úr erlendum skollafingri, en serratidine hefur

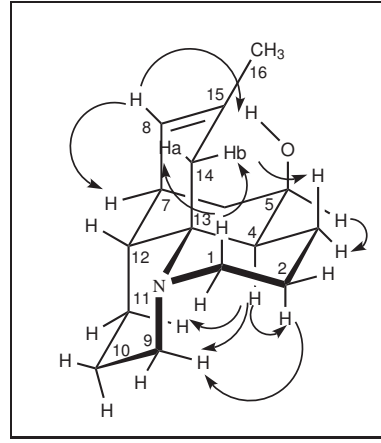


Mynd 2. Bygging fjögurra lýkópódíum alkalóíða sem einangraðir voru úr skollafingri. (1) lycodoline, (2) huperzine A, (3) serratidine og (4) selagoline.

ekki fundist í þessari plöntutegund áður. Auk þessara þekktu efna var einangrað nýtt náttúru efni, selagoline, sem er alkalóíð með spennandi nýja byggingu, og hefur tvítengi á milli kolefna í stöðu 8 og 15 eins og huperzine A [14]. Mynd 2 sýnir efnabyggingu þessara efna fyrir utan lycodoline og isolycodoline, en það eru afleiður af lycodoline (1) með ýmist áslægan (axial) eða þverlægan (equatorial) hýdroxýlhóp í stöðu 12.

Efnabygging þekktra efna var greind með kjarnsegulgreiningu og borin saman við þekkt gildi úr heimildum, sem mun ekki rakið frekar hér. Byggingargreiningu selagoline (4) verður aftur á móti lýst í þessari grein. Selagoline reyndist hafa brúttóformúlu $C_{16}H_{25}NO$ skv. HR-massagreiningu og m/z : 248.20099 (MH^+). Gildi fyrir 1H - og ^{13}C -NMR kjarnsegulgreiningu er að finna í töflu 1 [14].

Prótónurófið var mælt á 800 MHz tæki og gaf því mjög góða upplausn, sem ekki veitir af þar sem selagoline (4) hefur flókin kúplunarmynstur í 1H NMR



Mynd 3. NOE áhrif á milli prótóna fyrir selagoline (600 MHz NOESY).

kjarnsegulrófi. ^{13}C rófið ásamt DEPT135 mælingum sýnir að í sameindinni eru átta methýlen kolefni, tvö fjörgild kolefni og engin karbonýl hópur. Í prótónurófinu má sjá að aðeins er um eina olefínska prótónu að ræða við δ 5.88, sem hjálpar við að staðsetja methýl hópin (δ 1.69) á tvítengiskolefninu C-15. H-5 kúplar við skarpt gildi frá hýdroxýlprótónu við δ 2.40, sem staðsetur hýdroxýlhópin á C-5.

Til að ákvarða endanlega stöðu tvítengis- og hýdroxýlhóps auk þrívíddarbyggingar sameindarinnar, var keyrt NOSEY róf, sem mælir svokölluð NOE (Nuclear Overhauser effect) áhrif sem segja til um nálægð prótóna í rúmi. Á mynd 3 má sjá helstu NOE áhrif í selagoline (4). NOE á milli H-1ax og H-14 prótóna, á milli H-7 og H-8 og á milli OH og H-8 sanna að tvítengið er á milli C-8 og C-15 en ekki á milli C-14 og C-15. NOE frá H-9ax til H-2ax og H-4 og frá H-11ax til H-4 sanna stöðu við C-12. Einnig var hægt að staðsetja prótónurnar á C-14 rúmfræðilega þar sem H-3ax sýndi NOE við H-14b en ekki H-14a. Þannig geta NOSEY róf, í viðbót við hefðbundna 1D og 2D NMR greiningu, gefið mikilvægar upplýsingar um innbyrðis afstöðu hópa og þrívíddarbyggingu sameinda [14].

Auk ofangreindra efnabygginga fundust þrjár nýjar *N*-oxíð afleiður af alkalóíðum í skollafingri, β -lycodoline *N*-oxíð, β -isolycodoline *N*-oxíð og α -isolycodoline *N*-oxíð og var bygging þeirra greind með kjarnsegulgreiningu [11, 12].

Tilvist serratidine í skollafingri auk huperzine A staðfestir enn frekar skyldleika skollafingurs og kínverska jafnans *Huperzia serrata*, en úr honum

Tafla 1. ^1H - (800 MHz) og ^{13}C - (100 MHz) NMR gildi (hliðrun/ppm), multip., kúplingsfasti/Hz fyrir selagoline (**4**) í CDCl_3

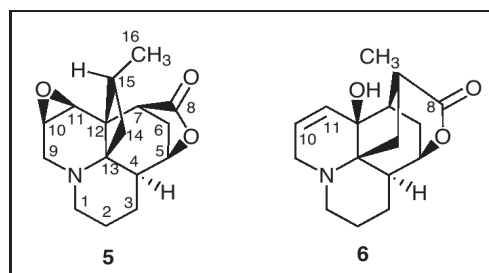
Staða	^{13}C	^1H
1	47.76	ax: 3.28 (td, 13.5, 3.5); eq: 2.59 (dm, 13.5)
2	19.76	ax: 1.97 (m); eq: 1.34 (m)
3	24.12	ax: 1.97 (m); eq: 1.50 (m)
4	33.29	2.26 (dm, 12.0)
5	72.31	eq: 3.67 (dtd, 11.0, 4.4, 1.6); OH: 2.40 (d, 11.0)
6	31.84	ax: 1.84 (dt, 14.7, 4.4); eq: 1.74 (dm, 14.7)
7	35.77	2.12 (m)
8	130.32	5.88 (dsx, 6.2, 1.6)
9	46.65	ax: 3.19 (td, 12.5, 3.0), eq: 2.52 (dm, 12.5)
10	26.20	ax: 1.67 (qm, 12.5), eq: 1.77 (dm, 12.5)
11	24.08	ax: 1.54 (qd, 12.5, 4.0); eq: 1.36 (m)
12	42.78	1.71 (m)
13	54.24	-
14	41.97	a: 2.02 (br. d, 17.5); b: 2.95 (d, 17.5)
15	134.96	-
16	23.03	1.69 (br s)

er búið að einangra yfir 50 mismunandi byggingar alkalóíða þ.á m. serratidine [14]. TLC greining okkar á $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ekstrakti skollafingurs leiðir í ljós að hann inniheldur mun fleiri alkalóíða en tekist hefur að einangra til þessa. Það eru því allar líkur á að í framtíðinni muni fleiri byggingargerðir lýkópódíum alkalóíða finnast í skollafingri.

2.2. *Lycopodium annotinum* (lyngjafni)

Úr lyngjafna voru einangraðir tveir alkalóíðar, annotinine (**5**) og annotine (**6**), sem báðum hefur verið lýst úr erlendum tegundum áður. Efnabyggingu þeirra má sjá á mynd 4. Þessir alkalóíðar eru ólíkir þeim sem fjallað er um hér að ofan úr skollafingri þar sem þeir hafa lakton hring í sameind sinni, og auk þess hefur annotinine epoxýhóp við C-10 og C-11 á meðan annotine hefur tvítengi á sama stað. Á TLC plötunni ferðast annotinine töluvert hraðar enda minna skautað en annotine sem hefur hýdroxýlhóp í stöðu 12.

Efnabygging **5** og **6** var greind með ^1H - og ^{13}C -kjarnsegulgreiningar og auðvelt reyndist að greina bygginguna með samanburði við gildi úr heimildum, þar sem litlu sem engu munaði á öllum gildum í bæði kolefnis- og prótónurófi [13, 15]. Þar sem deutererað benzene var notað sem leysir í heimildinni [15] þá var C_6D_6 einnig notað í okkar rófum og TMS sem innri staðall, til að fá sem nákvæmasta samanburð. Delta



Mynd 4. Bygging alkalóíða sem einangraðir hafa verið úr lyngjafna. (**5**) annotinine og (**6**) annotine.

gildi fengin úr ^1H - og ^{13}C -NMR rófum fyrir **5** og **6** er að finna í töflu 2.

Í heimildum er fleiri alkalóíðum lýst úr erlendum lyngjafna auk **5** og **6** þ.e. lycopodine, lycodoline, oxidolycopodine, lycofoline, annofoline, acetylannofoline, acrifoline, acetylacrifoline, α -lofoline, β -lofoline, acetyllofoline, annopodine, lyconnotine, α -obscurine og β -obscurine [13]. Með TLC greiningu sést að mikill fjöldi alkalóíða eru í íslenska lyngjafnanum. Við höfum aðeins borið kennsl á tvo þeirra ennþá, og verður því fróðlegt að vinna áfram með lyngjafnann og athuga hvort ekki leynast þar einhver ný náttúruefni.

Tafla 2. ^1H - (600 MHz) og ^{13}C - (60 MHz) NMR gildi (hliðrun/ppm), multip., kúplingsfasti/Hz fyrir annotine (**5**) og annotine (**6**) í C_6D_6

Staða	^{13}C		^1H	
	5	6	5	6
1	46.6	47.0	1a: 2.02; 1b: 2.92	1a: 2.17; 1b: 2.40
2	22.7	17.4	2a: 1.17; 2b: 0.84	2a: 1.43; 2b: 0.82
3	25.4	22.2	3a: 1.08; 3b: 1.26	3a: 1.09; 3b: 1.54
4	35.7	35.2	0.98	1.15
5	79.9	76.7	3.80	3.61
6	34.9	30.9	6a: 0.94; 6b: 1.58	6a: 1.74; 6b: 1.41
7	43.9	46.8	2.28	1.82
8	177.9	176.4	-	-
9	43.9	46.2	9a: 2.52, 9b: 2.67	9a: 2.87, 9b: 2.67
10	51.0	127.6	2.69	5.20
11	52.1	129.1	2.24	5.66
12	44.6	77.8	-	-
13	58.2	66.3	-	-
14	35.2	41.7	14a: 2.08; 14b: 1.92	14a: 2.18; 14b: 1.90
15	32.1	46.3	3.32	-
16	12.7	25.0	1.51	1.71

2.3. Andkólínesterasavirkni

Til að rannsaka hvort alkalóíðarnir úr skollafingri og lyngjafna hafi hindrandi áhrif á acetylólínesterasa, var framkvæmt einfalt TLC lífvirkniþróf. Tvenn slags þrófum af þessari gerð hefur verið lýst í heimildum [15, 16]. Prófið sem notað var í okkar rannsókn [16] gengur út á það að sýnin eru keyrð á tveimur eins TLC plötum, önnur er framkölluð með Dragendorff reagens sem framkallar alkalóíða sérhæft, en hin er meðhöndluð með bæði substrati, DTNB og acetylólínesterasa ensími. Myndefnið myndar gulán lit með DTNB (5,5-dithíó-bis(2-nitróbenzoic sýra)). Platan verður því öll gul nema þar sem ensímið er hamið, þar verða eftir hvítar skellur.

Fyrir skollafingur var prófið aðeins framkvæmt á grófhreinsuðum fraktionum og virtist sem aðeins huperzine A sýndi virkni. Extrakt lyngjafna sýndi virkni í þremur alkalóíðum og þegar prófið var endurtekið á fraktionum sem hreinsaðar höfðu verið á SPE súlu, þá kom í ljós að annotine sýndi andkólínesterasavirni á meðan annotinine gerði það ekki. Þessu hefur ekki verið lýst í heimildum fyrr og er áhugavert að skoða í því samhengi muninn á byggingum þessara tveggja alkalóíða þar sem annotine hefur tvítengi og frían hydroxýlhóp í sameind sinni, sem annotinine hefur ekki. Kompleksmyndun acetylólínesterasa úr mönnum og huperzine A hefur verið rannsökuð

og komið í ljós að aðeins eitt sterkt vetnistengi virðist myndast auk einhverra vatnsfælinna krafta í kristalkomplexinum þegar huperzine A sest í bindisæti acetylólíns á ensíminu [7, 17]. Einn annar alkalóíði úr lyngjafnanum, sem ekki hefur verið byggingargreindur ennþá og er skautaðri en annotine, sýndi einnig andkólínesterasaverkun. Áhugavert verður að skoða nánar mun á efnabyggingu virkra og óvirkra alkalóíða þegar búið verður að skoða fleiri vel skilgreindar efnabyggingar m.t.t. virkni. Andkólínesterasaverkun selagolines (**4**) hefur t.d ekki verið skoðuð enn.

Eins og fram kemur hér að ofan er vinna hafin með tvær íslenskar jafnategundir, skollafingur og lyngjafna. Niðurstöður þeirra rannsókna sýna að þær framleiða áhugaverða alkalóíða, bæði með þekktu og einnig nýja byggingu. Hinar tvær íslensku jafnategundirnar, litunarjafna og mosajafna, er ekkert farið að skoða að öðru leyti en því að forathugun með TLC greiningu staðfestir að í þeim eru alkalóíðar. Andkólínesterasavirkni er þekkt fyrir huperzine A en þessi rannsókn er sú fyrsta sem lýsir þessari verkun fyrir annotine. Fróðlegt verður að skilgreina frekar andkólínesterasaverkun fleiri lýkópódíum alkalóíða og skoða nánar tengsl byggingar og verkunar.

Þakkarorð

Sérstakar þakkir til samstarfsaðila við danska lyfjafræðiháskólann í Kaupmannahöfn, Prof. Jerzy Jaroszewski Ph.D. og lektor Dan Stærk Ph.D., sem bæði hafa lagt til vinnu og aðstöðu til þessa verkefnis. Einnig til lyfjafræðinema hér á Íslandi og í Danmörku sem unnið hafa að ýmsum þáttum verkefnisins í sínum rannsóknaverkefnum: Jacob Grønne, Cand. Pharm, Jesper Larsen, Cand. Pharm. og Line Alleslev Larsen, Cand. Pharm. Dr. Sigríður Jónsdóttir, Raunvísindastofnun Háskólans, fær þakkir fyrir að annast NMR mælingar nokkurra efna og Dr. Matthias Witt, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Þýskalandi fyrir HR-massagreiningu. Einnig er dönsku miðstöðinni fyrir NMR tækjabúnað, sem hýstur er af Carlsberg Laboratorium í Kaupmannahöfn þökkun afnot af 800 MHz kjarnsegulgreini.

Summary: *Lycopodium* alkaloids are compounds isolated from clubmoss, a group of primitive spore-forming plants. *Lycopodium* alkaloids, in particular huperzine A, have received increased attention in recent years due to its strong anticholinesterase activity and its possible role as a future drug to fight diseases such as Alzheimers. Five species of clubmoss grow in Iceland. The aim of our project is, firstly to investigate the alkaloid content of Icelandic clubmoss species, and secondly to detect the anticholinesterase activity of the alkaloids and study the relationship between structural details and activity. Results from the investigation of two species of Icelandic clubmoss *Huperzia selago* and *Lycopodium annotinum* is presented and discussed. Dried and ground plant material was extracted in organic solvents and fractionated by different chromatographic methods. ¹H and ¹³C NMR spectroscopic methods was used for structure determination. HR-mass spectroscopy was also used for new compounds. In addition to the known huperzine A and serratidine a new natural lycopodium alkaloid named selagoline was isolated from *H. selago*. *L. annotinum* contains at least 12 different alkaloids including annotine and annotinine. Both Icelandic clubmoss species contain alkaloids which show anticholinesterase activity in a simple TLC assay.

Heimildir

- [1] G. Samuelsson, *Drugs of Natural Origin, a textbook of Pharmacognosy*, 5th ed. Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, 2004.
- [2] P. Kenrick and P. R. Crane, *Nature* **389** (1997) 33.
- [3] W. A. Ayer and L. S. Trifonov, *The Alkaloids* **45** (1994) 233.

- [4] W. A. Ayer, I. M. Browne, W. Elgersma and P. P. Singer, *Can. J. Chem.* **68** (1990) 1300.
- [5] H. L. Jiang, X. M. Luo and D. L. Bai, *Curr. Med. Chem.* **10**(21) (2003) 2231.
- [6] W. A. Ayer, L. M. Browne and H. Orszanska, *Can. J. Chem.* **67** (1989) 1538.
- [7] A. Zangara, *Pharmacol. Biochem. Behavior* **75** (2003) 675.
- [8] [Vefútgáfa íslenskrú sérlyfjaskrárinnar:
<http://vefpostur.lyfjastofnun.is/serlyfjaskra.htm>
- [9] Sjá upplýsingar á vefsíðunni:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00083590>
- [10] G. Lallement et al., *NeuroToxicology* **23** (2002) 1.
- [11] Jacob Grønne, Isolering og strukturoplýsing af alkaloider fra *Huperzia selago*. *MS ritgerð* frá DfU, ágúst 2002.
- [12] Jesper Larsen og Line Alleslev Larsen. Nye lycopodium alkaloider. *MS ritgerð* í lyfjafræði frá DfU, mars 2003.
- [13] Elsa Steinunn Halldórsdóttir. Alkalóíðar úr íslenskum jafnategundum (*Lycopodium*), andkólnísterasa- og antimalaríuverkun *in vitro*. *MS ritgerð* í lyfjafræði frá HÍ, maí 2003.
- [14] D. Stærk, J. Larsen, L. A. Larsen, E. S. Ólafsdóttir, M. Witt and J. W. Jaroszewski, *Nat. Prod. Res.* **18**(3) (2004) 197.
- [15] A. Marston, J. Kissig and K. Hostettmann, *Phytochem. Anal.* **13** (2002) 51.
- [16] K. I. Rhee, M. Meent, K. Ingkaninan, R. Verpoorte, *J. Chromatogr. A* **915** (2001) 217.
- [17] D. W. Hughes, R. V. Gerard and D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* **67** (1989) 1765.

Um höfundana: Elín Soffía Ólafsdóttir er prófessor í lyfja- og efnafræði náttúruvafna við lyfjafræðideild Háskóla Íslands.

Elsa Steinunn Halldórsdóttir er doktorsnemi í lyfjafræði við Háskóla Íslands.

Lyfjafræðideild Háskóla Íslands,
Hagi, Hofsvallagata 53,
IS-107 Reykjavík
elinsol@hi.is

Móttékin: 15. nóvember 2004