

BETA-AMINOKYSELINY A JEJICH PŘÍRODNÍ BIOLOGICKY AKTIVNÍ DERIVÁTY. III. DERIVÁTY BETA-FENYLALANINU A BETA-TYROSINU

Jiří PATOČKA

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie, České Budějovice
a

Vysoká škola aplikovaných ekonomických studií, s. r. o., Praha

Souhrn

Na rozdíl od proteinogenních α -aminokyselin, které jsou součástí všech proteinů a enzymů kontrolujících metabolismus živé materie, β -aminokyseliny jsou méně hojné než jejich α -isomery. Většinou je nacházíme jako součást různých přírodních produktů, jako jsou peptidy, cyklopeptidy, depsipeptidy, glykopeptidy, alkaloidy či terpenoidy. Zejména bakterie, cyanobakterie, houby a rostliny často inkorporují β -aminokyseliny do svých sekundárních metabolitů. Ty pak slouží jako obranné nástroje jejich přežití v konkurenci s jinými organismy. Tyto látky proto často charakterizuje výrazná biologická aktivita, která je často založena právě na přítomnosti β -aminokyselin.

Nejvýznamnějšími β -aminokyselinami jsou β -alanin, β -leucin, β -lysin, β -arginin, β -glutamát, β -fenylalanin a β -tyrosin. Předmětem zájmu tohoto článku jsou deriváty β -fenylalaninu a β -tyrosinu.

Klíčová slova: β -aminokyseliny; β -fenylalanin; β -tyrosin; Taxany; Pyloricidiny; Cyclochlorotin; Makrocyclické sperminové alkaloidy.

Beta-Amino Acids and Their Natural Biologically Active Derivatives. III. Derivatives of Beta-Phenylalanine and Beta-Tyrosine

Summary

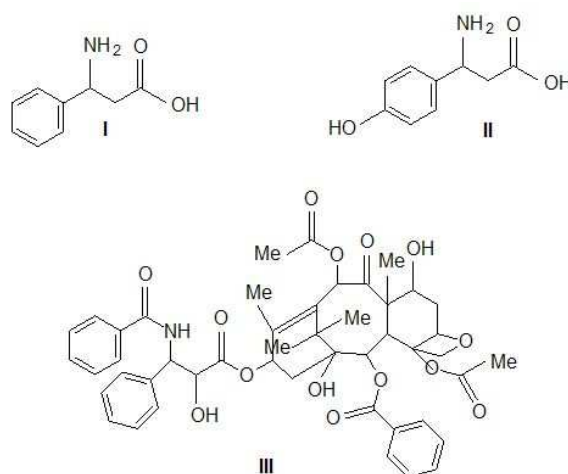
Unlike proteinogenic α -amino acids that are constituents of all proteins and enzymes, which control the metabolism in living matter, β -amino acids are less abundant than their α -isomers. Mostly they occur as constituents of distinct natural products, such as peptides, cyclopeptides, depsipeptides, glycopeptides, alkaloids or terpenoids. Especially, bacteria, cyanobacteria, fungi, and plants often incorporate β -amino acids into their secondary metabolites. These serve as tools to secure their survival in competition with other organisms. Therefore, these compounds are often characterized by potent biological activities which are often based on their β -amino acid substructures.

The most important β -amino acids are β -alanine, β -leucine, β -lysine, β -arginine, β -glutamate, β -phenylalanine and β -tyrosine. Natural derivatives of β -phenylalanine and β -tyrosine are the aim of this article.

Key words: β -Amino acids; β -Phenylalanine; β -Tyrosine; Taxanes; Pyloricidines; Cyclochlorotin; Macrocyclic spermine alkaloid.

Úvod

Aromatické neproteinogenní aminokyseliny β -fenylalanin (**I**) a β -tyrosin (**II**) (obr. 1) byly ve volné formě nalezeny v některých bakteriích, ale mnohem častěji se objevují jako součást složitějších přírodních molekul, které jsou sekundárními metabolity zejména některých mikroorganismů (27), ale i rostlin. Mnohé z nich našly již praktické využití v medicíně jako léčiva, další jsou předmětem intenzivního studia. Protože enzymy konvertující aromatické α -amino kyseliny na β -aminokyseliny, tzv. 2,3-aminomutasy, jsou v přírodě velmi rozšířeny (12), lze z toho vyvozovat, že β -fenylalanin i β -tyrosin jsou důležitými prekurzory pro mnohé biologicky aktivní látky. Tak například fenylalanin-2,3-aminomuta-



Obr. 1: Chemické strukturální vzorce β -fenylalaninu (**I**), β -tyrosinu (**II**) a paclitaxelu (**III**)

sa byla nalezena v tisu *Taxus chinensis*, kde katalyzuje přeměnu α -fenylalaninu na β -fenylalanin, důležitý krok při biosyntéze N-benzoyl-fenylisoserinového postranního řetězce taxolu (34).

Mezi přírodní deriváty aromatických β -aminokyselin je možné zařadit taxany, pyloricidiny, cyclochlorotin a sperminové alkaloidy, jaspamidy, chondramidy, geodiamolidy a edeiny.

Deriváty β -fenylalaninu

Mezi nejvýznamnější přírodní deriváty β -fenylalaninu zcela určitě patří taxany, pyloricidiny, cyclochlorotin a některé makrocyclické sperminové alkaloidy.

Taxany

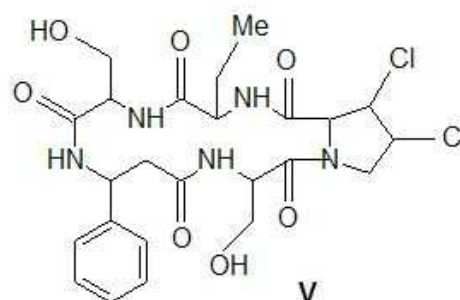
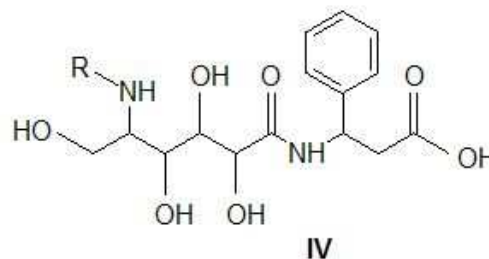
Taxany jsou terpenoidní alkaloidy izolované z některých druhů tisu (*Taxus sp.*), pro něž je typická přítomnost β -fenylalaninu. Tato část molekuly je pro jejich biologický účinek zcela nezbytná. Konverze α -fenylalaninu na β -fenylalanin je prvním krokem biosyntézy taxolu (28). Typickým představitelem taxanů je paclitaxel (**III**) izolovaný z tichomořského tisu *Taxus brevifolia* (obr. 1). Taxany fungují jako inhibitory mikrotubulů (19) a blokuji buněčnou mitózu tím, že stabilizují mikrotubulární proteiny a brání tím procesu dělení buněk. Mohou indukovat apoptózu nádorových buněk a mají antiangiogenní vlastnosti, a jsou proto široce používány k léčbě pokročilých karcinomů prsu a ovarií, bronchogenních a některých dalších karcinomů (10). Taxany hrají v současné chemoterapii rakoviny významné místo.

Pyloricidiny

Pyloricidiny (**IV**) tvoří početnou skupinu malých lineárních peptidů, v nichž vedle β -fenylalaninu figurují běžné proteinogenní aminokyseliny. Byly izolovány z půdních bakterií *Bacillus sp. HC-70* a *Bacillus sp. HC-72* (14) a jejich význam spočívá v tom, že jako antibiotika jsou účinná proti gram-negativní bakterii *Helicobacter pylori* (4), která u lidí kolonizuje žaludek, produkuje toxin známý jako VacA toxin (vakuolizující toxin) a způsobuje vředovou chorobu žaludku (20).

Jedná se o skupinu příbuzných látek (obr. 2), jež kromě β -fenylalaninu obsahují i další neobvyklou aminokyselinu, kyselinu 5-amino-2,3,4,6-tetrahydroxyhexanovou. Strukturně aktivní studie prokázaly, že pro anti-*H. pylori* aktivitu je nezbytná právě část

molekuly tvořená 3-(5-amino-2,3,4,6-tetrahydroxyhexanoyl)amino-3-fenylpropionovou kyselinou (14).



Obr. 2: Chemické strukturální vzorce pyloricidinů (**IV**) a cyclochlorotinu (**V**). Pyloricidin A ($R = \text{Val-Val-Leu}$), pyloricidin A1 ($R = \text{Val-Ileu-Leu}$), pyloricidin A2 ($R = \text{Val-Leu-Leu}$), pyloricidin B ($R = \text{Val-Leu}$), pyloricidin C ($R = \text{Leu}$), pyloricidin D ($R = \text{H}$).

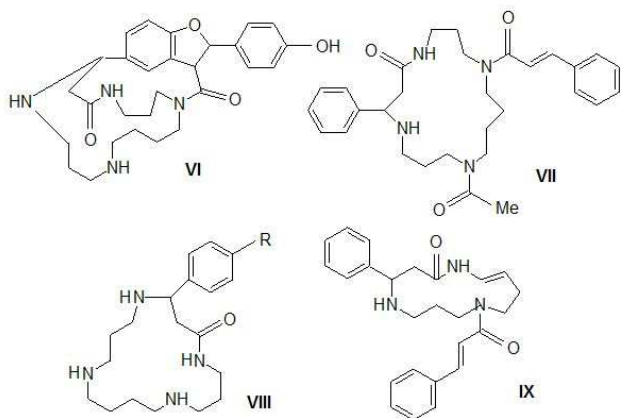
Cyclochlorotin

Cyclochlorotin (**V**), dříve známý jako islandotoxin, je silně jedovatý mykotoxin, poprvé izolovaný z plísňe *Penicillium islandicum* (8). Je to malý cyklický peptid s 2 atomy chloru v molekule (obr. 2), který zasahuje do tvorby cytoskeletu. Je hepatotoxický (31) a jeho metabolity jsou hepatokarcinogenní (2). Jeho mechanismus biologického účinku je podobný toxinům muchomůrky hlízovité (*Amanita phalloides*) (33) a má zřejmý vztah ke karcinomu jater v zemích s velkou konzumací rýže (32).

Makrocyclické sperminové alkaloidy

Jako sperminové alkaloidy jsou označovány přírodní látky, v jejichž molekule je obsaženo uskupení sperminu (obr. 3), v přírodě rozšířeného a fyziologicky významného polyaminu (18). Tyto alkaloidy tvoří početnou skupinu přírodních látek (15) s antimikrobiálním, antiparazitickým a cytotoxickým účinkem (24). Typickými reprezentanty sperminových alkaloidů jsou aphelandrin (**VI**) z jihoamerické rostliny *Aphelandra tetragona* (16) a jeho stereoisomer orantin (ephedradin A) z indické rostliny

Schweinfurthia papilionacea, používané v hinduistické medicíně (1), a také z rostliny *Chaenorrhinum minus* (hledíček menší), rostoucí i v Evropě (35). Bohatým zdrojem sperminových alkaloidů jsou též divizny (*Verbascum sp.*). Byly z nich izolovány alkaloidy verbascenin (VII) (26) a jeho stereoisomer verbascoenin (5), protoverbin (VIII), buchnerin a další. Jinou skupinou spermidinových alkaloidů jsou např. periphyllin (IX) či neoperiphyllin (3).



Obr. 3: Chemická struktura některých makrocyclických sperminových alkaloidů. Aphelandrin (VI), verbascenin (VII), protoverbin (VIII) a periphyllin (IX)

Deriváty β -tyrosinu

Mezi nejvýznamnější přírodní deriváty β -tyrosinu lze zařadit jaspamidy, chondramidy, geodiamidy a edeiny.

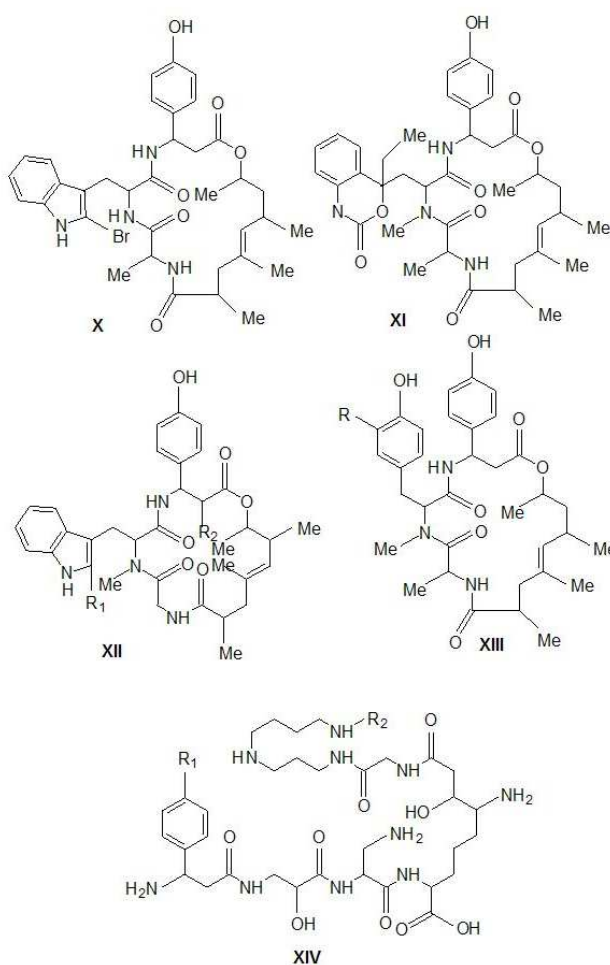
Jaspamidy

Jaspamidy [jaspamid M (X), jaspamid P (XI)], někdy označované jako jasplakinolidy (9), jsou malé cyklické depsipeptidy, které byly izolovány z mořské houby *Jaspis splendans* (29). Ve své molekule obsahují kromě β -tyrosinu ještě různě modifikovanou molekulu tryptofanu, u něž je častá bromace (7). V současné době je známo asi 20 jaspamidů, jejichž molekuly se liší jen v detailech (obr. 4). Jaspamidy podporují polymeraci aktinu, a zasahují tak do dynamiky výstavby buněčného cytoskeletu (9), což skýtá potenciální možnost jejich využití v medicíně.

Chondramidy

Chondramidy (XII) (obr. 4) jsou malé cyklické depsipeptidy, chemicky velmi blízké jaspamidům. Byly izolovány z terestriální myxobakterie *Chon-*

dromyces crocatus (13) a podobně jako jaspamidy interagují s aktinem a mají cytostatický účinek (25), ještě silnější než jaspamidy (22). Dezorganizují aktinová filamenta rakovinných buněk a způsobují jejich zánik (23). Chondramidy jsou vysoce účinné proti *Candida albicans* a některým buněčným liniím lidské rakoviny, jako např. KB-3-1 ($IC_{50} = 2-7$ ng/ml) a leukemickým buňkám K-562 ($IC_{50} = 3-6$ ng/ml) (27).



Obr. 4. Chemické strukturní vzorce cyklických depsidů s β -tyrosinem. Jaspamid M (X), jaspamid P (XI), chondramid (XII) A ($R_1 = H$, $R_2 = OMe$), chondramid B ($R_1 = Cl$, $R_2 = OMe$), chondramid C ($R_1 = H$, $R_2 = H$), chondramid D ($R_1 = Cl$, $R_2 = H$), geodiamolid (XIII) H ($R = I$), geodiamolid I ($R = Br$), edein (XIV) A1 ($R_1 = OH$, $R_2 = H$), edein B1 ($R_1 = OH$, $R_2 = C(NH)NH_2$), edein D1 ($R_1 = H$, $R_2 = H$), edein F1 ($R_1 = H$, $R_2 = C(NH)NH_2$)

Geodiamolidy

Také geodiamolidy patří podobně jako jaspamidy a chondramidy mezi malé cyklopeptidy a ve své molekule obsahují dva β -tyrosiny, z nichž jeden je v případě geodiamolidu H jodován a v případě geodiamolidu I bromován v poloze 3 (obr. 2).

Geodiamolidy byly nalezeny v mořské houbě *Geodia corticostylifera* (6), jejíž surový extrakt, jak bylo již dříve zjištěno (23), vykazoval antibakteriální, antifungální, cytotoxický, hemolytický a neurotoxický účinek. Geodiamolid TA byl spolu s hemiasterlinem (17) nalezen v mořské houbě *Hemiasterella minor* (30).

Edeiny

Edeiny jsou malé lineární peptidy s antibiotickou aktivitou, které jsou produkovány kmenem *Bacillus brevis* Vm4 (11). V jejich molekule může být obsažen jako β -tyrosin, tak β -fenylalanin. Obsahují i další atypické aminokyseliny – kyselinu 2,3-diaminopropionovou a (S)-isoserin (obr. 3). Edeiny vykazují široké spektrum antimikrobiální aktivity, ale jejich klinický význam je malý, protože nespecifickým způsobem inhibují proteosyntézu u všech organismů. Interagují s malou ribosomovou jednotkou 30S a inhibují iniciační fázi translace (21).

Závěr

Beta-aminokyseliny nejsou v přírodě tak hojně zastoupeny jako α -aminokyseliny, protože nejsou součástí proteinů. Výzkum posledních let vedl k nálezů řady přírodních látek, v nichž β -aminokyseliny tvoří část jejich molekuly a významným způsobem se podílejí na jejich biologické aktivitě. Chemie peptidů se v poslední době také zaměřuje na syntetickou přípravu tzv. β -peptidů, v nichž jsou zastoupeny β -aminokyseliny. Chemikům a farmakologům se tak dostávají do rukou zcela nové látky s dosud nepoznanou strukturou a často unikátními farmakologickými účinky. Tyto látky nejenže slibují možnost využití v medicíně, ale dochází k nebyvalému spojení biologie a chemie, což prospívá oběma vědám.

Literatura

1. AHMAD, VU. – SULTANA, V. Spermine alkaloids from *Schweinfurthia papilionacea*. *J. Nat. Prod.*, 1990, vol. 53, no. 5, p. 1162–1167.
2. ANDEREGG, RJ. – BIEMANN, K. – MANMADE, A., et al. Mass spectrometric peptide sequencing: cyclochlorotine. *Biomed. Mass Spectrom.*, 1979, vol. 6, no. 3, p. 129–134.
3. BIENZ, S. – BISEGGER, P. – GUGGISBERG, A., et al. Polyamine alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, 2005, vol. 22, p. 647–658.
4. CAMPO, SM. – ZULLO, A. – HASSAN, C., et al. Antibiotic treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.*, 2007, vol. 2, no. 1, p. 11–17.
5. DRANDAROV, K. Verballoscenine, the Z isomer of verbascenine from *Verbascum phoeniceum*. *Phytochemistry*, 1997, vol. 44, no. 5, p. 971–973.
6. FREITAS, VM. – RANGEL, M. – BISSON, LF., et al. The geodiamolide H, derived from Brazilian sponge *Geodia corticostylifera*, regulates actin cytoskeleton, migration and invasion of breast cancer cells cultured in three-dimensional environment. *J. Cell. Physiol.*, 2008, vol. 216, no. 3, p. 583–594.
7. GALA, F. – D'URIA, CD. – DE MARINO, S., et al. Jaspamides M-P: new tryptophan modified jaspamide derivatives from sponge *Jaspis splendans*. *Tetrahedron*, 2009, vol. 65, no. 1, p. 51–56.
8. GHOSH, AC. – MANMADE, A. – TOWNSEND, JM., et al. Production of cyclochlorotine and a new metabolite, simatoxin, by *Penicillium islandicum* Sopp. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1978, vol. 35, no. 6, p. 1074–1078.
9. HOLZINGER, A. Jaspaklinolide. An actin-specific reagent that promotes actin polymerization. *Methods Mol. Biol.*, 2001, vol. 161, p. 109–120.
10. HUIZING, MT. – MISSER, VH. – PIETERS, RC., et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest.*, 1995, vol. 13, no. 4, p. 381–404.
11. CHMARA, H. – BOROWSKI, E. Antibiotic edeine. I. Isolation of induced high activity mutant of *Bacillus brevis* Vm4. *Acta Microbiol. Pol.*, 1966, vol. 15, no. 3, p. 223–234.
12. KRUG, D. – MÜLLER, R. Discovery of additional members of the tyrosine aminomutase enzyme family and the mutational analysis of CmdF. *Chembiochem.*, 2009, vol. 10, no. 4, p. 741–750.
13. KUNZE, B. – JANSEN, R. – SASSE, F., et al. Chondramides A-D, new antifungal and cytostatic depsipeptides from *Chondromyces crocatus* (myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1995, vol. 48, no. 11, p. 1262–1266.
14. NAGANO, Y. – IKEDO, K. – FUJISHIMA, A., et al. Pyloxicidins, novel anti-*Helicobacter pylori* antibiotics produced by *Bacillus* sp. II. Isolation and structure elucidation. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 2001, vol. 54, no. 11, p. 934–947.
15. NEZBEDOVÁ, L. – HESSE, M. – DRANDAROV, K., et al. Phenol oxidative coupling in the biogenesis of the macrocyclic spermine alkaloids aphelandrine and orantine in *Aphelandra* sp. *Planta*, 2001, vol. 213, no. 3, p. 411–417.
16. PAPAOGLOU, G. – SIERRA, J. – HOMBERGER, K., et al. Biosynthesis of the Spermine Alkaloid Aphelandrine. *Helv. Chim. Acta*, 1991, vol. 74, no. 3, p. 565–571.
17. PATOČKA, J. Hemiasterlin – tripeptid s antimikrobiální aktivitou. *Toxicology* [online]. 8. 12. 2007 [cit. 2009-7-30]. Dostupné z: <http://www.toxicology.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=145>
18. PATOČKA, J. – KUEHN GD. Natural polyamines and their biological consequence in mammals. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2000, vol. 43, no. 4, p. 119–124.
19. PATOČKA, J. – STRUNECKÁ, A. The most important microtubule natural inhibitors. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 1999, vol. 4, no. 1, p. 3–8.
20. PATOČKA, J. VacA toxin a vředová choroba žaludku. *Toxicology* [online]. 28. 7. 2009 [cit. 2009-7-30]. Dostupné z: <http://www.toxicology.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=245>
21. PIOLETTI, M. – SCHLÜNZEN, F. – HARMS, J., et al. Crystal structures of complexes of the small ribosomal

- subunit with tetracycline, edeine and IF3. *EMBO J.*, 2001, vol. 20, no. 8, p.1829–1839.
22. RACHID, S. – KRUG, D. – WEISSMAN, KJ., et al. Biosynthesis of (R)-beta-tyrosine and its incorporation into the highly cytotoxic chondramides produced by *Chondromyces crocatus*. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 282, no. 30, p. 21810–21817.
23. RANGEL, M. – PRADO, MP. – KONNO, K., et al. Cytoskeleton alterations induced by *Geodia corticostylifera* depsipeptides in breast cancer cells. *Peptides*, 2006, vol. 27, no. 9, p. 2047–2057.
24. SAMOYLENKO, V. – JACOB, MR. – KHAN, SI., et al. Antimicrobial, antiparasitic and cytotoxic spermine alkaloids from *Albizia schimperiana*. *Nat. Prod. Commun.*, 2009, vol. 4, no. 6, p. 791–796.
25. SASSE, F. – KUNZE, B. – GRONEWOLD, TM., et al. The chondramides: cytostatic agents from myxobacteria acting on the actin cytoskeleton. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, vol. 90, no. 20, p. 1559–1563.
26. SEIFERT, K. – JOHNE, S. – HESSE, M. Verbascenin, ein macrocyclisches Spermin-Alkaloid aus *verbascum* 184. Mitteilung über organische Naturstoffe. *Helv. Chim. Acta*, 1982, vol. 65, no. 8, p. 2540–2547.
27. SPITELLER, P. – NUSSBAUM, F., von. β -Amino acids in natural products. In JUARISTI, E. – SOLOSHONOK, VA. (Eds.). *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*. 2nd Ed. John Wiley and Sons, 2005. 634 p.
28. STEELE, CL. – CHEN, Y. – DOUGHERTY, BA., et al. Purification, cloning, and functional expression of phenylalanine aminomutase: the first committed step in Taxol side-chain biosynthesis. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2005, vol. 438, no. 1, p. 1–10.
29. TABUDRAVU, JN. – MORRIS, LA. – MILNE, BF., et al. Conformational studies of free and Li⁺ complexed jaspilakinolide, a cyclic depsipeptide from the Fijian marine sponge *Jaspis splendens*. *Org. Biomol. Chem.*, 2005, vol. 3, no. 5, p. 745–749.
30. TALPIR, R. – BENAYAHU, Y. – KASHMAN, Y., et al. Hemiasterlin and geodiamolide TA; two new cytotoxic peptides from the marine sponge *Hemiasterella minor* (Kirkpatrick). *Tetrahedron Lett.*, 1994, vol. 35, no. 25, p. 4453–4456.
31. TERAOKA, K. – ITO, E. – TATSUNO, T. Liver injuries induced by cyclochlorotine isolated from *Penicillium islandicum*. *Arch. Toxicol.*, 1984, vol. 55, no. 1, p. 39–46.
32. UDAGAWA, S. – TATSUNO, T. Safety of rice grains and mycotoxins – a historical review of yellow rice mycotoxicoses. [Article in Japanese]. *Yakushigaku Zasshi*, 2004, vol. 39, no. 2, p. 321–342.
33. UENO, Y. – TANAKA, Y. – SATO, K., et al. Similarity of chloropeptide to phalloidin in toxicity to isolated hepatocytes. *J. Toxicol. Sci.*, 1984, vol. 9, no. 2, p. 117–130.
34. WU, B. – SZAMANSKI, W. – WIETZES, P., et al. Enzymatic synthesis of enantiopure α - and β -amino acids by phenylalanine aminomutase-catalysed amination of cinnamic acid derivatives. *ChemBiochem.*, 2009, vol. 10, no. 2, p. 338–344.
35. ZHU, J. – HESSE, M. The spermine alkaloids of *Chaenorhinum minus*. *Planta Med.*, 1988, vol. 54, no. 5, p. 430–433.

Korespondence: Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.
Jihočeská univerzita
Zdravotně sociální fakulta
Katedra radiologie a toxikologie
Matice školské 17
370 01 České Budějovice
e-mail: prof.patocka@gmail.com

Do redakce došlo 30. 9. 2009