

BETA-AMINOKYSELINY A JEJICH PŘÍRODNÍ BIOLOGICKY AKTIVNÍ DERIVÁTY. IV. DERIVÁTY NEOBVYKLÝCH ACYKlickÝCH BETA-AMINOKYSELIN

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

Beta-aminokyseliny jsou v současné době předmětem rostoucího zájmu, a to nejen pro jejich přírodní úlohu, ale také pro jejich využití při syntéze peptidů. Kromě β -analogů přírodních α -aminokyselin jsou známy rozmanité neobvyklé alifatické β -aminokyseliny. Liší se délkou řetězce a v některých případech mají další methylové skupiny, nejruznější funkční skupiny nebo dvojně či trojně vazby. Ačkoli neobvyklé acyklické β -aminokyseliny nejsou tak hojné jako jejich α -analogy, jsou také přítomny ve složitějších strukturách, jako jsou peptidy a depsipeptidy a mnohé z nich mají zajímavé farmakologické účinky, často související právě s jejich β -aminokyselinovou substrukturou.

Klíčová slova: Neobvyklé β -aminokyseliny; Přírodní aminokyseliny; Peptidy; Depsipeptidy; Antibiotika; Ituriny; Kryptofycin; Amastatin; Ulongamidy.

Beta-Amino Acids and Their Natural Biologically Active Derivatives. IV. Derivatives of Unusual Acyclic Beta-Amino Acids

Summary

Beta-amino acids are currently of growing interest, not only because of their natural roles, but also for its use in peptide synthesis. Except of natural α -amino acid β -analogues, a variety of unusual aliphatic β -amino acids are known. They differ in respect to their chain length and possess, in some cases, additional methyl groups, different functional groups or a double or triple bond. Unusual acyclic β -amino acids, although less abundant than their α -analogues, are also present in more complex structures like peptides and depsipeptides, and many of them show interesting pharmacological effects that are often crucially based on their β -amino acid sub-structures.

Key words: Unusual β -amino acids; Natural amino acids; Peptides; Depsipeptides; Antibiotics; Iturins; Cryptophycine; Amastatin; Ulongamides.

Úvod

Beta-aminokyseliny nepatří mezi proteinogenní aminokyseliny, ale přesto se objevují jako součást některých přírodních látek, z nichž mnohé vykazují významné biologické aktivity a jsou předmětem zájmu bioorganických chemiků, farmakologů a toxikologů. Vedle toxických proteinů jsou další skupinou významných přírodních jedů (30).

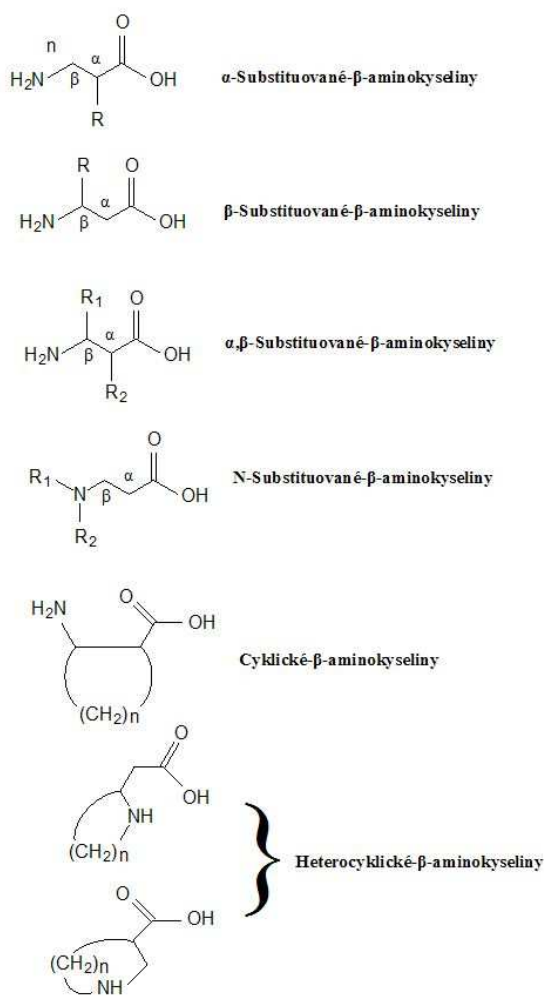
Nejčastěji se v těchto přírodních substancích jako jejich dílčí součást vyskytují tyto β -aminokyseliny: β -alanin, β -leucin, β -lysin, β -arginin, β -glutamat, β -phenylalanin a β -tyrosin (5).

Vedle toho se však v některých přírodních látkách nacházejí zcela originální, neobvyklé aminokyseliny, které nenacházíme nikde jinde. Velmi často tvoří farmakofor, tedy tu část molekuly, která je zodpovědná za farmakologický účinek látky. Těmto neobvyklým β -aminokyselinám a jejich přírodním

biologicky aktivním derivátům je věnován tento článek.

Základní strukturální typy neobvyklých β -aminokyselin

Za základ těchto aminokyselin lze považovat kyselinu 3-aminopropionovou (β -alanin), jež může být substituována na uhlíku α (α -substituovaná β -aminokyselina), na uhlíku β (β -substituovaná β -aminokyselina) nebo na obou uhlících (α,β -substituovaná β -aminokyselina). Na každém z uhlíků mohou být dva substituenty, a to buď lineární, homocyklické, či heterocyklické, dojde-li ke spojení uhlíku α s uhlíkem β pomocí vhodného řetězce, vzniknou cyklické β -aminokyseliny (20). Další možnosti nabízí substituce vodíků aminové skupiny (N-substituované β -aminokyseliny) (obr. 1).

Obr. 1: Základní strukturní typy neobvyklých β -aminokyselin

Alfa-substituované beta-aminokyseliny a jejich deriváty

Prototypem alifatických α -substituovaných β -aminokyselin je kyselina (R)-2-methyl-3-aminopropionová (**I**), jejíž zbytek je obsažen v kryptofycinech (**II**), cyklopeptidech s protinádorovým účinkem (36). Další 2-alkyl-3-aminopropionové kyseliny s delším alkylem byly připraveny synteticky (6), ale jejich výskyt v přírodních látkách není znám. Nenasycený derivát kyseliny 2-methyl-3-aminopropionové, α -metylen- β -alanin (**III**), a jeho N-acyl-estery byly identifikovány jako toxické látky mořské houby *Fasciospongia cavernosa* (27). Podobné deriváty této aminokyseliny byly nalezeny v červených mořských houbách *Hippospongia* sp. (12).

Mechanismus toxického účinku není znám, ale jsou to silné inhibitory glycerinaldehyd-trifosfát-dehydrogenázy (27). Nenasycená kyselina (3S-)-amino-

pentynová je klíčovým farmakoforem v molekule xemilofibanu, velmi účinného antitrombotika (2), a také v onchidinu (**IV**), cyklickém dekadepsipeptidu, jenž byl izolován z mořského měkkýše *Onchidium* sp. (32). Onchidin a jeho deriváty vykazují cytotoxickou aktivitu a jsou silnými inhibitory protein-fosfatázy1 (18).

Mezi deriváty α -substituovaných β -aminokyselin patří také motuporin (**V**), malý cyklický peptid izolovaný z mořské houby *Theonella swinhoei* (8). Motuporin je tumory podporující hepatotoxin (22).

Prototypem aromatických alfa-substituovaných β -aminokyselin je kyselina (S)-2-fenyl-3-aminopropionová, která se nachází v postranním řetězci semisyntetického penicilinu betacinu a její ethylester vykazuje neurologickou aktivitu (43).

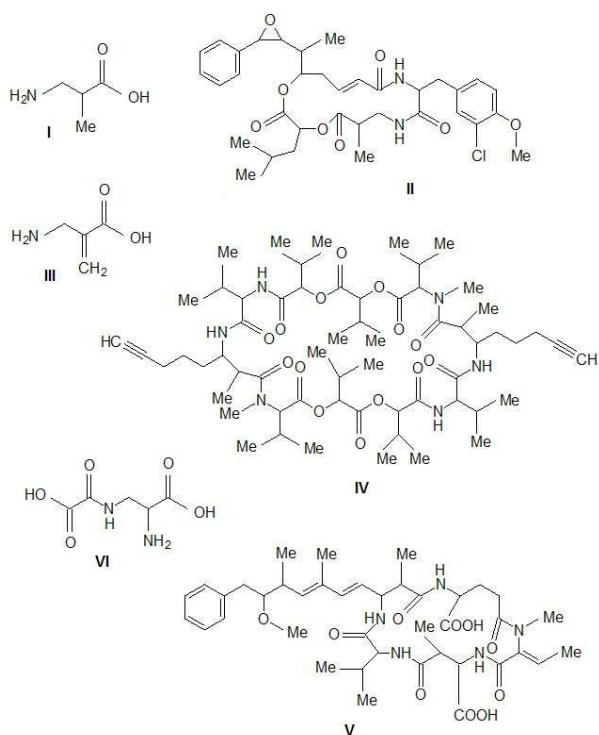
V pavučinci fialovém (*Cortinarius violaceus*) byl nalezen (R)- β -(3,4-dihydroxyfenyl)- β -alanin. Kyselina je v houbě přítomna ve formě komplexu s trojmocným železem, který jí dává zvláštní modrofialovou barvu (39).

Mezi α -substituované β -aminokyseliny lze zařadit i α,β -diaminopropionovou kyselinu, která je součástí některých toxinů. Pravděpodobně nejznámějším toxinem tohoto typu je kyselina β -N-oxalyl-L- α,β -diaminopropionová (ODAP) (**VI**), přítomná v semenech některých bobovitých rostlin (*Fabaceae*), jako jsou hrachory (*Lathyrus* sp.) či vikve (*Vicia* sp.) (19). Patří mezi tzv. lathyrogeny, látky které vyvolávají u lidí i zvířat lathyrismus (4). Z hospodářských zvířat je nejcitlivější k jejich působení drůbež. Onemocnění postihuje CNS a projevuje se strnutím a slabostí svalů, zejména svalů nohou. Kyselina α,β -diaminopropionová je také strukturní komponentou dalších významných přírodních látek, jako jsou bleomycin, sulfazecin a capreomycin. Její homolog (2S,3S)-diaminomásečná kyselina je komponentou antibiotik antrimycinové skupiny (23).

Chemické strukturní vzorce významných α -substituovaných β -aminokyselin a některých jejich derivátů jsou na obr. 2.

Beta-substituované beta-aminokyseliny a jejich deriváty

Z významných alifatických β -substituovaných β -aminokyselin lze uvést kyselinu iturinovou (**VII**). Tato β -aminokyselina s dlouhým alifatickým řetězcem (11 uhlíků) je součástí tzv. iturinových antibiotik (ituriny, bacillomyciny, mycosubtiliny), produkova-

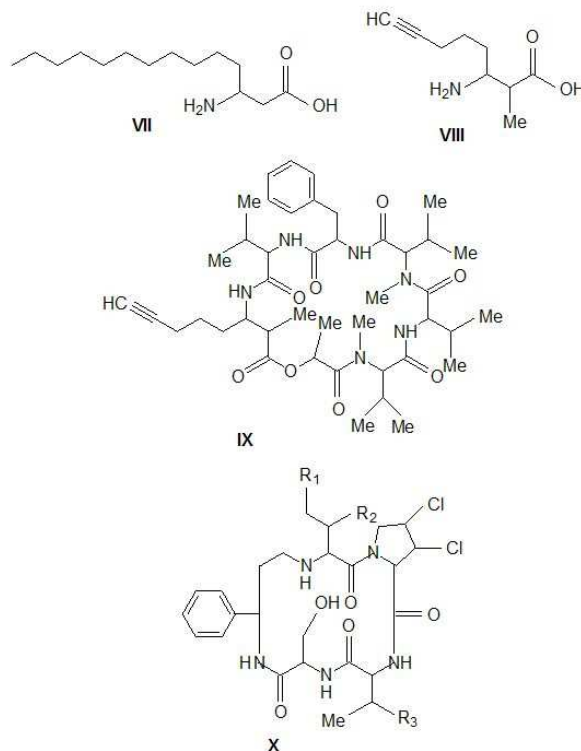


Obr. 2: Chemické strukturní vzorce některých α -substituovaných β -aminokyselin a jejich derivátů. Kyselina (R)-2-methyl-3-aminopropionová (I), kryptofycin 1 (II), α -methylen- β -alanin (III), onchidin (IV), motuporin (V), kyselina β -N-oxalyl-L- α,β -diaminopropionová (ODAP) (VI).

ných některými kmeny *Bacillus subtilis* (14). Další neobvyklou β -aminokyselinou tohoto typu je kyselina (2S,3S)-3-amino-2-methyl-7-oktynová (AMO) (VIII), která je součástí ulongapeptinu (IX), jedovatého cyklického depsi-peptidu s cytotoxickým účinkem (45).

Z významných aromatických β -substituovaných β -aminokyselin nacházíme v přírodních produktech zejména β -tyrosin, který je přítomen např. v jasplakinolidech, cyklopeptidech, které zasahují do tvorby cytoskeletu a stabilizují aktinová filamenta (13). (R)-3-fenyl-3-aminopropionová kyselina je součástí malých peptidů zvaných astiny (X). Tyto cyklické pentapeptidy byly izolovány z kořenů hvězdnice tatarské (*Aster tataricus*) (24), používané po staletí v čínské medicíně. V jejich molekule se nacházejí i jiné neobvyklé aminokyseliny, např. 3,4-dichlorprolin (25). Astiny i jejich syntetické analogy vykazují významnou protinádorovou aktivitu (7).

Chemické strukturní vzorce významných β -substituovaných β -aminokyselin a některých jejich derivátů jsou na obr. 3.



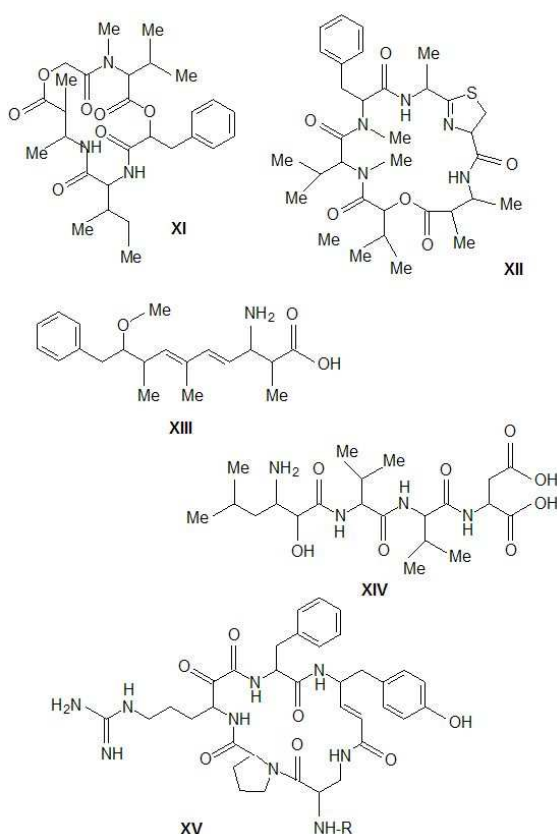
Obr. 3: Chemické strukturní vzorce některých β -substituovaných β -aminokyselin a jejich derivátů. Kyselina iturinová (VII), kyselina (2S,3S)-3-amino-2-methyl-7-oktynová (AMO) (VIII), ulongapeptin (IX), astin (X). Astin A ($R_1 = R_3 = H$, $R_2 = OH$), astin B ($R_1 = R_2 = H$, $R_3 = OH$), astin C ($R_1 = R_2 = R_3 = H$).

Alfa,beta-substituované beta-aminokyseliny

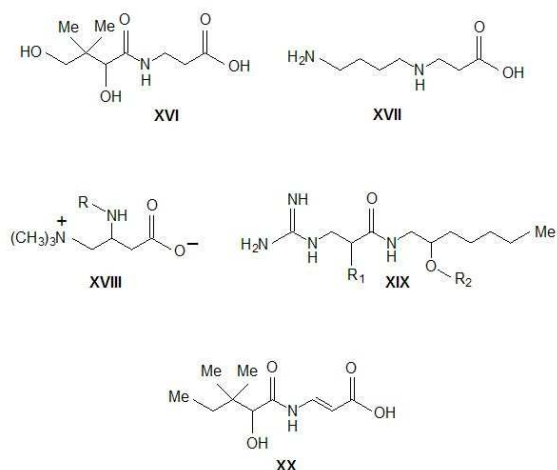
Alfa,beta-substituované beta-aminokyseliny jsou cennými synthony pro syntézu mnoha látek (1). Mnohé z nich se objevují jako součást některých přírodních látek, kde mají významný podíl na jejich biologické aktivitě.

Za nejjednodušší α,β -substituovanou β -aminokyselinu můžeme považovat kyselinu 3-amino-2-methyl-máseľnou (AMBA), jejíž molekulu lze nalézt jako součást dolastinu D (XI) či guineamidu B (XII), malých cyklických depsi-peptidů z mořských sinic (41) a dalších jedovatých mořských organismů (42). Homolog této kyseliny, kyselina 3-amino-2-methyl-valerová, je obsažena např. v dolastinech 11 a 12, v guineamidu A a majusculamidu C, kyselina 3-amino-2,4-dimethyl-valerová v dolastinu 16, kyselina 3-amino-2,4-kapronová např. v guineamidu D, kulokekahalidu-1, malevamidu B nebo ulongamidech A-F (16).

Z těch složitějších α,β -substituovaných β -aminokyselin můžeme uvést např. kyselinu 3-amino-9-methoxy-2,6,8-trimethyl-10-fenyl-4,6-dien-kapri-



Obr. 4: Chemické strukturní vzorce některých α,β -substituovaných β -aminokyselin a jejich derivátů. Dolastin D (XI), guineamid B (XII), kyselina 3-amino-9-methoxy-2,6,8-trimethyl-10-fenyl-4,6-dien-kaprinová (ADDA) (XIII), amastatin (XIV) a cyklotheonamid (XV).



Obr. 5: Chemické strukturní vzorce významných alifatických N-substituovaných β -aminokyselin a jejich derivátů. Kyselina pantothenová (vitamin B5) (XVI), putrescine (XVII), emeriamin (XVIII) (emeriamin, R = H; emericedin A, R = CH₃CO; emericedin B, R = CH₂CH₂CO; emericedin C, R = CH₂CH₂CH₂CO), phascolin (XIX) (R₁ = R₂ = H), phascolosomin (XIX) (R₁ = R₂ = Me) a antibiotikum CJ 15,801 (XX).

vou (ADDA) (XIII), kterou nalezneme v mnoha jedovatých cyklických depsipeptidech, jako jsou microcystiny nebo nodulariny (21, 29).

Mezi neobvyklé α,β -substituované β -aminokyseliny můžeme zařadit i α -oxo- β -aminokyseliny, zejména α -hydroxy- β -aminokyseliny a α -keto- β -aminokyseliny.

Alifatické hydroxy- β -aminokyseliny (např. (S)-isoserin, 3-amino-2-hydroxymethyl-propionová kyselina, 3-amino-2-hydroxy-5-methyl-kaprylová kyselina, 3-amino-2-hydroxy-pelargonová kyselina a další) jsou v přírodě velmi rozšířeny a jsou součástí mnoha biologicky aktivních látek, jako jsou například keramamidy F-H, theonegramid, theopalauamid, amastatin (XIV), microginin nebo perthamid B (16). Alifatickou hydroxy- β -aminokyselinou, která obsahuje ve své molekule chlor, je kyselina 3-amino-2-hydroxy-10-chlor-kaprinová. Ta je součástí lineárního peptidu oscillagininu A, jenž byl izolován z jedovaté sladkovodní sinice *Oscillatoria agardhii* (24).

Podobně jsou v přírodě hojně rozšířeny také alifatické keto- β -aminokyseliny, jako například α -keto-homoleucin, α -keto-homoisoleucin, α -keto-homoarginin a další. Alfa-keto-homoleucin a α -keto-homoisoleucin lze nalézt v cyklických peptidech jako je orbiculamid A či keramamidy (16), α -keto-homoarginin je součástí molekuly cyklotheonamidů (XV), cyklických pentapeptidů z mořské houby *Theonella swinhoei*, jež vykazují antitrypsinovou aktivitu (26).

Chemické strukturní vzorce významných α,β -substituovaných β -aminokyselin a některých jejich derivátů jsou na obr. 4.

N-substituované- β -aminokyseliny

Přírodních látek se strukturou N-substituovaných β -aminokyselin je velké množství. Obsahem tohoto sdělení jsou pouze takové β -aminokyseliny a jejich deriváty, ve kterých je substituent vázán přímo na aminoskupinu v poloze 3.

Fyziologicky nejvýznamnější látkou této skupiny je bezesporu kyselina pantothenová (vitamin B5) (XVI), která je součástí krucální biomolekuly – koenzymu A. Ale i další podobné deriváty jsou biochemicky významné, jako např. putrescine (XVII), N-(4-aminobutyl)-3-aminopropionová kyselina. Putrescine byl nejprve nalezen v mozku savců (17, 31), ale později prokázán i v jiných tkáních. Jedná se o metabolit spermidinu (35), který relaxuje hladké dýchací svalstvo (15), ale jeho úloha v organis-

mu bude asi mnohem významnější, podobně jako je tomu i u jiných savčích polyaminů (28).

Betainy odvozené od 2,3-diamino-máselné kyseliny, tzv. emeriaminy (**XVIII**), byly nalezeny jako sekundární metabolity plísně *Emericella quadrilineata* (37). Tato plíseň vyvolává aspergilózu také u lidí (10, 44). Emeriamin a jeho 2-acylamino-deriváty, emericediny A-C, představují nový typ inhibitorů oxidace vyšších mastných kyselin. U potkanů vykazují hypoglykemický a antiketogenní účinek a jednou by mohly fungovat jako perorální antidiabetika (9).

V sekretu mořského červa *Phascolion strombi* byly nalezeny dva guanidinové deriváty kyseliny 3-amino-propionové – phascolin a phascolosomin (**XIX**) (11). Na kultuře krysích myocytů bylo zjištěno, že obě látky zastavují jejich pacemaker (3).

Antibiotikum CJ 15,801 (**XX**) je derivátem nejjednodušší nenasycené β -aminokyseliny, kyseliny 2-amino-akrylové. Bylo izolováno z plísně *Seimatosporium* sp. a po chemické stránce je analogem kyseliny pantothenové (40). Inhibuje růst a proliferaci lidského původce malárie *Plasmodium falciparum* tím, že inhibuje fosforylaci kyseliny pantothenové pantothenát-kinázou (33).

Chemické strukturní vzorce významných alifatických N-substituovaných β -aminokyselin a některých jejich derivátů jsou na obr. 5.

Závěr

Chemie přírodních látek prožívá v posledních letech svůj boom. Jsou poznávány stále nové a nové substance. Jejich nevyčerpatelným zdrojem se staly bakterie, sinice, řasy, mikro- i makromycety a zejména pak nejrůznější organismy žijící v moři. Moře a oceány jsou nevyčerpatelným zdrojem nových látek a inspirací pro syntetické chemiky (38).

Protože přírodní látky vykazují pestrou škálu biologických účinků, při jejich studiu dochází k nebývalému spojení biologie a chemie, což prospívá oběma vědám. Takovou významnou skupinou přírodních látek jsou i deriváty acyklických aminokyselin, které jsou předmětem zájmu tohoto článku. Jsou to např. iturinová antibiotika či cytostaticky účinné ulongamidy, cyklické depsipeptidy s protirakovinným potenciálem.

Literatura

1. AGAMI, C. – CHERAMI, S. – DECHOUX, L., et al. Enantioselective synthesis of α,β -substituted β -amino acids. *Tetrahedron*, 2001, vol. 57, p. 195–200.
2. ANDERS, R. – KLEIMAN, J. – NICHOLSON, N., et al. Xemilofiban/orbofiban: insight into drug development. *Cardiovasc. Drug Rev.*, 2001, vol. 19, no 2, p. 116–132.
3. AUCLAIR, MC. – ADOLPHE, M. – GUILLLOU, Y., et al. Effect of phascoline and phascolosomine, new natural guanide derivatives, on cultured rat cardiac cells. [Article in French] *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, 1976, vol. 170, no. 1, p. 65–70.
4. BARCELOUX, DG. Grass pea and neurolathyrism (*Lathyrus sativus* L.). *Dis. Mon.*, 2009, vol. 55, no. 6, p. 365–372.
5. BARRET, GC. (Ed.) Amino Acid Derivatives. Practical Approach in Chemistry. 2nd Ed., New York, Oxford Univ Press, 2001. 270 p.
6. BEDDOW, JE. – DAVIES, SG. – SMITH, AD., et al. Asymmetric synthesis of 2-alkyl- and 2-aryl-3-aminopropionic acids (beta2-amino acids) from (S)-N-acryloyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one SuperQuat derivatives. *Chem. Commun. (Camb.)*, 2004, vol. 23, p. 2778–2779.
7. COZZOLINO, R. – PALLADINO, P. – ROSSI, F., et al. Antineoplastic cyclic actin analogues kill tumour cells via caspase-mediated induction of apoptosis. *Carcinogenesis*, 2005, vol. 26, no. 4, p. 733–739.
8. DILIP de SILVA, E. – WILLIAMS, DE. – ANDERSEN, RJ., et al. Motuporin, a potent protein phosphatase inhibitor isolated from the Papua New Guinea sponge *Theonella swinhoei* gray. *Tetrahedron Lett.*, 1992, vol. 33, no. 12, p. 1561–1564.
9. DUAN, RD. – CHENG, Y. – ERLANSON-AALBERTSSON, C. Effect of emeriamine on exocrine and endocrine pancreatic function in normal and diabetic rats. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1992, vol. 52, no. 7, p. 579–584.
10. GUGNANI, HC. – VIJAVAN, VK. – TYAGI, P., et al. Onychomycosis due to *Emericella quadrilineata*. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, no. 2, p. 914–916.
11. GUILLLOU, Y. – ROBIN, Y. Phascoline (N-(3-Guanidinopropionyl)-2-hydroxy-n-heptylamine) and phascolosomine (N-(3-Guanidinoisobutyl)-2-methoxy-n-heptylamine), Two new guanidino compounds from sipunculid worms. Isolation and structure. *J. Biol. Chem.*, 1973, vol. 248, no. 16, p. 5668–5672.
12. GUO, YW. – TRIVELLONE, E. New Hurghamids from a Red Sea sponge of the genus *Hippospongia*. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2000, vol. 2, no. 4, p. 251–256.
13. HOLZINGER, A. Jaspilkinolide: An Actin-Specific Reagent that Promotes Actin Polymerization. *Methods Mol. Biol.*, 2009, vol. 586, p. 71–87.
14. HOURDOU, ML. – BESSON, F. – TENOUX, I., et al. Fatty acid and beta-amino acid syntheses in strains of *Bacillus subtilis* producing iturin antibiotics. *Lipids*, 1989, vol. 24, no. 11, p. 940–944.
15. CHIDECKEL, EW. – FEDAN, JS. – MIKE, P. Polyamines and putrescine relax respiratory tract smooth muscle in the guinea-pig. *Eur. J. Pharmacol.*, 1985, vol. 116, no. 1/2, p. 187–190.
16. JUARISTI, E. – SOLOSHONOK, VA. *Enantioselective synthesis of beta-amino acids*. 2nd Ed. Wiley Intersci., 2005. 634 p.
17. KAKIMOTO, Y. – NAKAJIMA, T. – KUMON, A., et al. Putrescine, N-(4-aminobutyl)-3-aminopropionic acid. An amino acid occurring uniquely in the mammalian central nervous system. *J. Biol. Chem.*, 1969, vol. 244, no. 21, p. 6003–6007.

18. KOBAYASHI, S. – KOBAYASHI, J. – YAZAKI, R., et al. Toward the total synthesis of onchidin, a cytotoxic cyclic depsipeptide from a mollusc. *Chem. Asian J.*, 2007, vol. 2, no. 1, p. 135–144.
19. LAMBEIN, F. – KUO, YH. – KUSAMA-EGUCHI, K., et al. 3-N-oxalyl-L-2,3-diaminopropanoic acid, a multifunctional plant metabolite of toxic reputation. *ARKIVOC*, 2007, vol. 9, p. 45–52.
20. LELAIS, G. – SEEBACH, D. β 2-Amino acids – Syntheses, occurrence in natural products, and components of β -peptides. *Biopolymers (Peptide Science)*, 2004, vol. 76, p. 206–243.
21. MÁTLOVÁ, J. – KRAJČÍ, V. – PATOČKA, J. Toxiny sinic (cyanotoxiny) a jejich účinek na lidské zdraví. *Kontakt*, 2004, roč. 6, č. 1, s. 43–51.
22. MAYNES, JT. – LUU, HA. – CHERNEY, MM., et al. Crystal structures of protein phosphatase-1 bound to motuporin and dihydromicrocystin-LA: elucidation of the mechanism of enzyme inhibition by cyanobacterial toxins. *J. Mol. Biol.*, 2006, vol. 356, no. 1, p. 111–120.
23. MORIMOTO, K. – SHIMADA, N. – NAGANWA, H., et al. The structure of antrimycin. *J. Antibiot.*, 1981, vol. 34, no. 12, p. 1615–1618.
24. MORITA, H. – NAGASHIMA, S. – TAKEYA, K., et al. Astins A and B, antitumor cyclic pentapeptides from *Aster tataricus*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1993, vol. 41, no. 5, p. 992–993.
25. MORITA, H. – NAGASHIMA, S. – TAKEYA, K., et al. Solution forms of antitumor cyclic pentapeptides with 3,4-dichlorinated proline residues, astins A and C, from *Aster tataricus*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1995, vol. 43, no. 8, p. 1395–1397.
26. NAKAO, Y. – MATSUNAGA, S. – FUSEYANI, N. Three more cyclotheonamides, C, D, and E, potent thrombin inhibitors from the marine sponge *Theonella swinhoei*. *Bioorg. Med. Chem.*, 1995, vol. 3, no. 8, p. 1115–1122.
27. NEEMAN, I. 2-Methylene-beta-alanine methyl ester: a toxic amino acid originating from the sponge *Fasciospongia cavernosa*. *Arch. Toxicol. (Suppl.)*, 1983, vol. 6, p. 258–260.
28. PATOČKA, J. – KUEHN, GD. Natural polyamines and their biological consequence in mammals. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2000, vol. 43, no. 4, p. 119–124.
29. PATOČKA, J. Smrtící cyanobakterie a jejich toxiny. *Bull. ČSBMB*, 2008, vol. 28, p. 21–23.
30. PATOČKA, J. – STŘEDA, L. Protein biotoxins of military significance. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2006, vol. 49, no. 1, p. 3–11.
31. PERRY, TL. – HANSEN, S. – KLOSTER, M. Occurrence of putrescine in human brain. *J. Neurochem.*, 1972, vol. 19, no. 5, p. 1395–1396.
32. RODRÍGUEZ, JU. – FERNÁNDEZ, R. – QUINOÁ, E., et al. Onchidin: A cytotoxic depsipeptide with C2 symmetry from a marine mollusc. *Tetrahedron Lett.*, 1994, vol. 35, no. 49, p. 9239–9242.
33. SALIBA, KJ. – KIRK, K. CJ-15,801, a fungal natural product, inhibits the intraerythrocytic stage of *Plasmodium falciparum* in vitro via an effect on pantothenic acid utilization. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 2005, vol. 141, no. 1, p. 129–131.
34. SANO, T. – KAYA, K. A 3-amino-10-chloro-2-hydroxydecanoic acid-containing tetrapeptide from *Oscillatoria agardhii*. *Phytochemistry*, 1997, vol. 44, no. 8, p. 1503–1505.
35. SEILER, N. – KNODGEN, B. – GITTO, MW., et al. On the formation of amino acids deriving from spermidine and spermine. *Biochem. J.*, 1981, vol. 200, no. 1, p. 123–132.
36. SHIH, C. – TEICHER, BA. Cryptophycins: a novel class of potent antimitotic antitumor depsipeptides. *Curr. Pharm. Des.*, 2001, vol. 7, no. 13, p. 1259–1276.
37. SHINAGAWA, S. – KANAMARU, T. – HARADA, S., et al. Chemistry of emeramine and its analogs and their inhibitory activity in long-chain fatty acid oxidation. *J. Med. Chem.*, 1987, vol. 30, no. 8, p. 1458–1463.
38. SKROPENA, D. Deep-sea natural products. *Nat. Prod. Rep.*, 2008, vol. 25, p. 1131–1166.
39. SPITELLER, P. – RÜTH, M. – NUSSBAUM, F. von, et al. Detection of a 2,3-aminomutase in the mushroom *Cortinarius violaceus*. This contribution was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 369). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2000, vol. 39, no. 15, p. 2754–2756.
40. SUGIE, Y. – DEKKER, KA. – HIRAI, H., et al. CJ-15,801, a novel antibiotic from a fungus, *Seimatosporium* sp. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 2001, vol. 54, no. 12, p. 1060–1065.
41. TAN, LT. Bioactive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery. *Phytochemistry*, 2007, vol. 68, no. 7, p. 954–979.
42. TAN, LT. – SITACHITTA, N. – GERWICK, WH. The guineamides, novel cyclic depsipeptides from a Papua New Guinea collection of the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *J. Nat. Prod.*, 2003, vol. 66, no. 6, p. 764–771.
43. TESTA, E. – FONTANELLA, L. – CRISTIANI, GF. Substances active on the central nervous system. IV. Derivatives of 2-ethyl-2-phenyl-beta-alanine. *Il Farmaco Sci.*, 1958, vol. 13, no. 6, p. 437–446.
44. VERWEIJ, PE. – VARGA, J. – HOUBRAKEN, J., et al. *Emerella quadrilineata* as cause of invasive aspergillosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, vol. 14, no. 4, p. 566–572.
45. WILLIAMS, PG. – YOSHIDA, WY. – QUON, MK., et al. Ulongapeptin, a cytotoxic cyclic depsipeptide from a Palauan marine cyanobacterium *Lyngbya* sp. *J. Nat. Prod.*, 2003, vol. 66, no. 5, p. 651–654.

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

Do redakce došlo 14. 10. 2009