

WYBRANE WTÓRNE METABOLITY ROŚLINNE JAKO ŚRODKI PRZECIWDROBNOUSTROJOWE

SECONDARY PLANT METABOLITES AS ANTIMICROBIAL AGENTS

Michalina Adaszyńska*, Maria Swarczewicz

*Zakład Syntezy Organicznej i Technologii Leków, Instytut Technologii Chemicznej
Organicznej, Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej, Zachodniopomorski
Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie
Al. Piastów 42, 71-065 Szczecin
e-mail: madaszynska@zut.edu.pl

Abstract

Wstęp

1. Grupy metabolitów roślinnych o działaniu przeciwdrobnoustrojowym
 - 1.1. Alkaloidy
 - 1.2. Kumaryny
 - 1.3. Flawonoidy
 - 1.4. Terpenoidy i olejki eteryczne
 - 1.5. Fitosterole
 - 1.6. Garbniki i związki fenolowe

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

mgr inż. Michalina Adaszyńska, absolwentka kierunku technologia chemiczna na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie. W 2010 roku uzyskała tytuł magistra inżyniera, pracę dyplomową wykonywała w Zakładzie Syntezy Organicznej i Technologii Leków. Obecnie jest słuchaczką Studium Doktoranckiego przy Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej ZUT w Szczecinie, gdzie wykonuje pracę doktorską pod kierunkiem dr hab. inż. Marii Swarcewicz. Prowadzone przez nią badania dotyczą związków naturalnych występujących w roślinach i ich wykorzystanie w kosmetykach i lekach.

dr hab. inż. Maria Swarcewicz, kierownik Zakładu Syntezy Organicznej i Technologii Leków w Instytucie Technologii Chemicznej Organicznej Wydziału Technologii i Inżynierii Chemicznej Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie od 2005. Zainteresowania naukowe: ocena zagrożeń środowiska i metody ich ograniczania w wodzie i glebie ze szczególnym uwzględnieniem pestycydów; analiza jakościowa kosmetyków. Nowy kierunek badań zespołu to: związki naturalne w kosmetykach i lekach, ich synteza i wyodrębnianie; analiza składu chemicznego; opracowanie receptur kosmetycznych oraz badania aktywności przeciwutleniających i mikrobiologicznych ekstraktów roślinnych i olejków eterycznych; izolacja oraz identyfikacja allelozwiązków wybranych roślin.

ABSTRACT

One of the oldest achievements of the human thought is the use of plants and plant extracts in therapeutics. Drugs of a plant origin are characterized by multi-effects. In recent years, much interest was directed at medicinal plants containing a mixture of biologically active substances with antimicrobial properties. In medicine, for many years have been used substances extracted from plants and their secondary metabolites and plant extracts, but now due to the development of organic chemistry, pharmacology and medicine, we can determine which biologically active substances produced by these plants are useful. Antimicrobial activity were described for selected groups of plant secondary metabolites, which potentially would allow their use as antimicrobial substances in medicines. These substances can be complementary to basic medical treatment, because their main advantage is a lower incidence of side effects. This paper presents an overview of research on antimicrobial properties of alkaloids, coumarins, flavonoids, terpenoids and essential oils, phytosterols, and tannins and phenolic compounds. Examples of alkaloids active against strains of *S. aureus*, *E. faecalis* and *E. coli* are quindoline (1) and cryptolepine (2) which are components of an extract of *Sida acuta* [7]. Saal et al. described the effect of 7-amino-4-methylcoumarin (8) and daphnetin (9) isolated from *Gingo biloba*. These compounds are characterized by activity against strains of the genus *S. aureus*, *E. coli* and *Salmonella enteritidis* [5]. Apigenin (15) and amentoflavone (16) have a strong activity against pathogenic fungi *Candida albicans*, *S. cerevisiae*, and *T. beigellii*. Terpenoids are potent phorbol esters (21-26), dustanine (27), 15-acetoxycustaine (28), cycloartenole (29) [14]. Several phytosterols has antibacterial activity [2, 5, 48]. The examples might be: stigmasterol (36), β -sitosterol (37), epidoxysterol (38) isolated from *Morinda citrifolia* (*Rubiaceae*), which were characterized by strong activity against *Mycobacterium intracellulare* [5]. Many authors reported that the tannins and phenolic compounds were characterized by antimicrobial activity [49-53]. Natural substances that inhibit the growth of microorganisms are becoming an alternative to synthetic compounds, as this literature review confirms it.

Keywords: antimicrobial properties, secondary metabolites of plants, herbal medicines

Słowa kluczowe: właściwości przeciwdrobnoustrojowe, wtórne metabolity roślinne, medycyna naturalna

WSTĘP

Roślinne metabolity wtórne charakteryzują się biogenetyczną różnorodnością oraz zróżnicowanymi strukturami. Determinuje to ich wielokierunkowe działanie biologicznie. Piśmiennictwo donosi o ich szerokich właściwościach: przeciwbakteryjnych, grzybiczych, wirusowych, hamujących enzymy, a także przeciwnowotworowych [1–12]. W ostatnich latach obserwuje się wyraźny wzrost zainteresowania lekami pochodzenia roślinnego zwłaszcza w krajach europejskich, Japonii i USA. Dzięki rozwojowi chemii organicznej, metod analitycznych, farmakognozji możemy obecnie określić, które metabolity wtórne mogą być skutecznymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi. W obecnych czasach, gdy oporność mikroorganizmów na antybiotyki syntetyczne jest już poważnym problemem zarówno medycznym, jak i ekonomicznym, poszukuje się substancji naturalnych zawartych w roślinach, mogących zastąpić leki syntetyczne. Interesujące rezultaty naszych badań zachęciły do zebrania danych na temat właściwości przeciwdrobnoustrojowych roślinnych metabolitów wtórnych. Wiele roślin posiada w swym składzie kompleksy substancji biologicznie czynnych o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, antyoksydacyjnych i terapeutycznych [1, 2]. Należy podkreślić, iż mieszaniny związków naturalnych, które są w roślinach, działają łagodniej, bardziej skutecznie i kompleksowo w porównaniu do niektórych składników syntetycznych.

Do substancji wtórnych zalicza się, między innymi: glikozydy, flawonoidy, lignany, kumaryny, fenole, garbniki, saponiny, chinony, terpeny, steroidy, alkaloidy, olejki eteryczne. Znajomość dróg biosyntezy substancji naturalnych, szczególnie zaś metabolitów wtórnych jest istotnym czynnikiem optymalizacji procesów biosyntezy w hodowlach tkankowych i mikroorganizmach produkujących antybiotyki.

ESCOP 2003 i ESCOP 2009 supplement (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), zawierają informację na temat surowców roślinnych, stosowanych głównie w Europie, między innymi: przedstawiają zastosowanie, interakcje, dawkowanie, długość stosowania, przeciwwskazania i ostrożność leczenia poszczególnymi lekami roślinnymi. W monografii European Medicines Agency (EMA) przedstawiono opinie naukowe dotyczące leków roślinnych wyrażone przez Wspólnotę Europejską na podstawie oceny dostępnych badań naukowych i/lub tradycji stosowania.

1. GRUPY ROŚLINNYCH METABOLITÓW WTÓRNYCH O DZIAŁANIU PRZECIWDROBNOUSTROJOWYM

Coraz częściej podejmowane są badania mające na celu poszukiwanie nowych surowców roślinnych o właściwościach mogących mieć zastosowanie w profilaktyce dolegliwości andropauzy i menopauzy, chemoprewencji procesu kancerogenezy gruczolu krokowego, łagodnych postaci metastazy, wyjaśnienie molekularnego podłoża fitoterapii i mechanizmu działania fitoterapeutyków. Dzięki ogromnemu

postępowi w metodach analitycznych możemy obecnie zbadać złożone wyciągi, bądź poszczególne frakcje i izolowane substancje biologicznie czynne, które decydują o właściwościach leczniczych. Leki pochodzenia naturalnego zostały szczegółowo omówione w książce Gerarda Nowaka z 2012 r. [3].

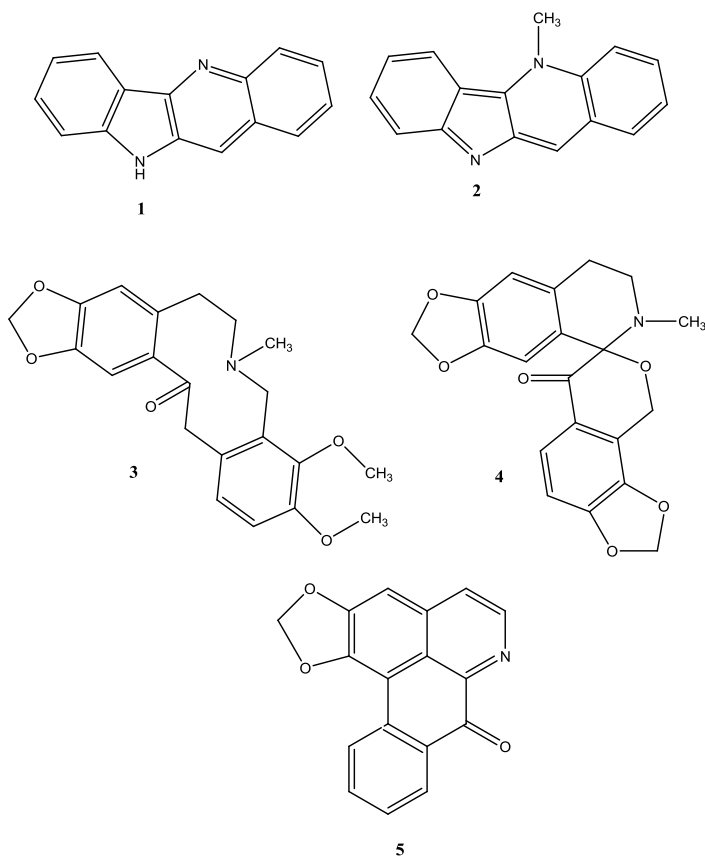
Z roślin wyizolowano wiele substancji chemicznych, które mają być odpowiedzialne za wielokierunkowe działanie fitoterapeutyków. Przykładowo, dotychczas wyizolowano trzy rodzaje substancji należących do dużej grupy fitoestrogenów. Są to flawony, izoflawony i kumestany. Od nich w głównej mierze zależy efekt leczniczy preparatów roślinnych. Genisteina – najbardziej aktywny izoflawon – wykazuje największe powinowactwo do receptorów estrogennych. Kumesterol jest silnym estrogenem, flawonoidy – oprócz powinowactwa do receptorów estrogenowych – mają duży wpływ na metabolizm kwasu arachidynowego, prekursora prostaglandyn. Wszystkie te substancje wywierają silne działanie antyoksydacyjne i przeciwrodnikowe. Dzięki tym właściwościom flawony i flawonoidy oddziałują hamująco na cyklooksygenezę i lipooksygenezę, biorąc udział w powstawaniu prostaglandyn z kwasu arachidynowego. Proces ten powoduje rozluźnienie mięśniówki pęcherza i cewki oraz ma działanie przeciwzapalne i przeciwobrzękowe. Stwierdzono, że fitoterapeutyki nie zmieniają morfologii krwi, aktywności enzymów, ani nie upośledzają czynności nerek. Są bezpieczną grupą leków nie wywołujących objawów niepożądanych [4]. W celu spotęgowania skutku leczniczego produkuje się preparaty wieloskładnikowe.

Dużym zainteresowaniem cieszą się rośliny lecznicze zawierające mieszaniny substancji biologicznie aktywnych o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych. Do ważniejszych grup substancji biologicznie aktywnych o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych należą: alkaloidy, kumaryny, flawonoidy i izoflawonoidy, olejki eteryczne i terpenoidy, fitosterole, garbniki i związki fenolowe, poliacytleny, irydoidy, lignany, ksantony [2–4].

1.1. ALKALOIDY

Substancjami naturalnymi o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych mogą być alkaloidy, czyli różnorodne związki organiczne pochodzenia roślinnego o charakterze zasadowym, zawierające przeważnie azot. W roślinie pełnią funkcje ochronne. Alkaloidy występują w całym świecie roślinnym, w mikroorganizmach, grzybach oraz u niektórych zwierząt. Znanych jest ponad 12 tysięcy różnych alkaloidów. W medycynie alkaloidy wykorzystuje się jako leki przeciwbakteryjne, przeciwbólowe, pobudzające ośrodkowy układ nerwowy (OUN), nasenne, a także jako środki psychotropowe, odurzające, miejscowo znieczulające lub zwężające naczynia krwionośne. Wiele alkaloidów wykazuje działanie przeciwbakteryjne [3–6]. Przykładami alkaloidów działających wobec szczepów *S. aureus*, *E. coli* oraz *E. faecalis* są kuindolina (1) oraz kryptolepina (2) będące składnikami ekstraktu z *Sida acuta* (MIC = 16–400 mg/ml) [7]. Su i współpracownicy potwierdzili działanie prze-

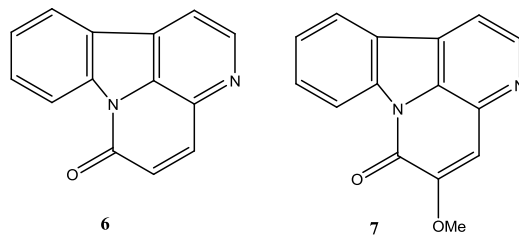
ciwbakteryjne siedmiu alkaloidów z kręciszka (*Hypecoum erectum*). W badaniach wykazano, że allokryptolepina (**3**) oraz hiperkorinina (**4**) charakteryzowały się działaniem wobec bakterii *P. aeruginosa* oraz *E. coli* (MIC = 125 mg/ml) [13]. Okunade opisał roślinne alkaloidy działające na mykobakterie, a były to, między innymi: klauzolina, echinulina, kleistofolina, sampangina (MIC = 0,78–100,0 µg/ml) [14]. Wykazano doświadczalnie, że niektóre alkaloidy charakteryzują się działaniem na wieloantybiotykooporne gronkowce złociste, wśród nich szczep MRSA [15–18]. Zhang i współpracownicy udowodnili, że szczep *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (MRSA) jest wrażliwy na aporfinę (**5**) wyizolowaną z *Guatteria multivenia* (MIC wynosiło 2,0 µg/ml) [15].



Rysunek 1. Alkaloidy o działaniu przeciwbakteryjnym
Figure 1. Antibacterial alkaloids

Godna uwagi jest stosunkowo wysoka aktywność przeciwgrzybicza alkaloidów wyizolowanych z czosnku neapolitańskiego (*Allium neapolitanum*) wobec grzybów z rodzaju *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus*, *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *Trichosporon beigelii*, *Trichosporon cutaneum* oraz *Trichophyton men-*

tagrophytes var. interdigitale. Wyizolowane alkaloidy kantyn-6-on (**6**) oraz jego pochodna (**7**) hamowały rozwój grzybów w stężeniu 1,66–10,12 µg/ml [5].



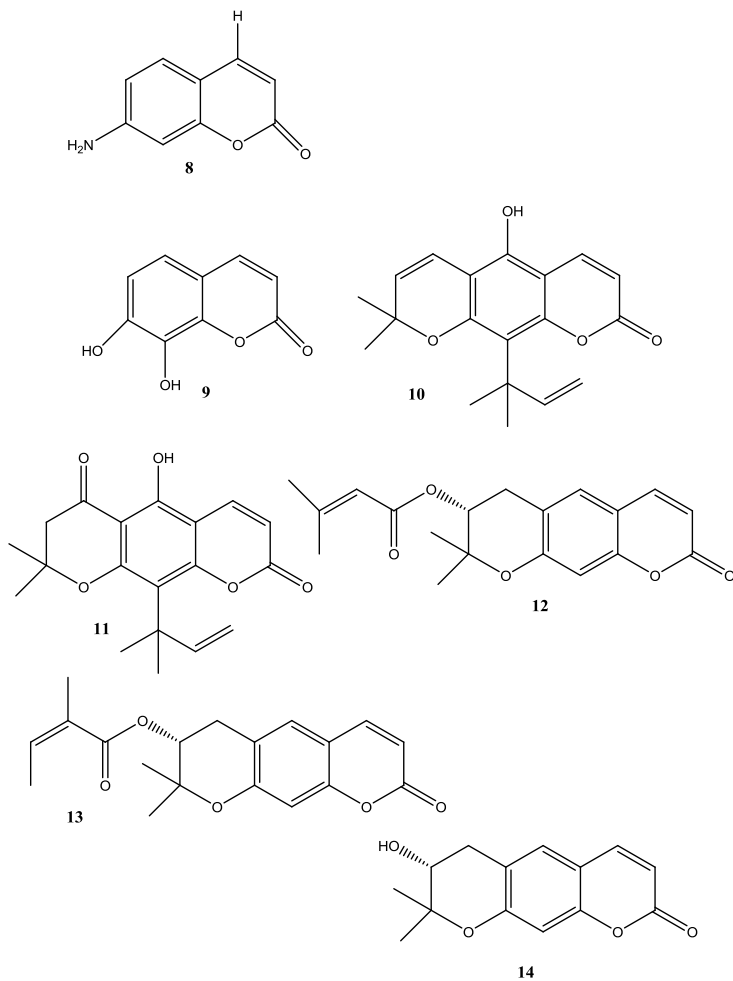
Rysunek 2. Alkaloidy o działaniu przeciwgrzybiczym
Figure 2. Alkaloids of antifungal activity

W cebuli czosnku (*Allium sativum bulbosum*) występują dwa inne ważne składniki: allicyna i jej produkt rozpadu ajoen, które wykazują właściwości, pośrednio lub bezpośrednio, wpływające na serce i układ krążenia. Czosnek hamuje agregację płytek krwi, jest skuteczny w usuwaniu wolnych rodników, hamowaniu peroksydacji tłuszczów, wykazuje działanie przeciwzapalne. Badania kliniczne niektórych preparatów z czosnku w formie bezzapachowych tabletek lub olejku destylowanego z cebuli czosnku nie dały znaczących efektów obniżania poziomu cholesterolu i trójglicerydów [3].

1.2. KUMARYNY

Kumaryny są dwupierścieniowymi pochodnymi benzo- α -pironu. Związki kumarynowe najczęściej występują w roślinach jako glikozydy oraz składniki olejków eterycznych i ekstraktów roślinnych. Dotychczas poznano ogółem ponad 300 kumaryn. Najczęściej występują one w nasionach, owocach i korzeniach. Działanie kumaryn zawartych w surowcach, stosowanych w postaci mieszanek ziołowych zależy od stopnia ich rozpuszczalności w środowisku wodnym. Badania ostatnich lat dostarczyły nowych interesujących danych o właściwościach farmakologicznych kumaryn, a do nich zaliczamy: działanie uspokajające, przeciwskurczowe i rozszerzające naczynia krwionośne oraz przeciwnowotworowe [5]. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych przez Imaida, 1% eskulina hamowała promocję rozwoju guza nowotworowego szczura, indukowanego przez podskórne podanie 1,2-dimetylohydrazyny (40 mg/kg m.c., przez tydzień), a następnie 1-metylo-1-nitrozomocznika (20 mg/kg m.c., dwa razy na tydzień, przez dwa tygodnie) [19]. Substancje kumarynowe wykazują także znaczną aktywność przeciwdrobnoustrojową [20–23]. Saalem i współpracownicy opisali działanie 7-amino-4-metylokumaryny (**8**), oraz dapnetyny (**9**), wyizolowanych z *Gingo biloba*. Związki te charakteryzowały się aktywnością wobec szczepów z rodzaju *S. aureus*, *E. coli* oraz *Salmonella enteritidis* w granicach MIC od 8,5 do 15,0 µg/ml [5]. Okunade i Arbab wykazali aktywność kumaryn

wobec mykobakterii. Najwyższą aktywnością charakteryzowały się dentatina (**10**) oraz nordentatina (**11**), wyizolowane z *Clausena excavata* (MIC = 50,0–200,0 mg/ml) [14, 21]. Basile opisał działanie przeciwbakteryjne grandiwiny (**12**), agasyliny (**13**), aegelinolu (**14**), wyizolowanych z *Ferulago campestris*. Związki te działały wobec szczepów *S. aureus*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* (MIC = 16–250 mg/ml) [20].



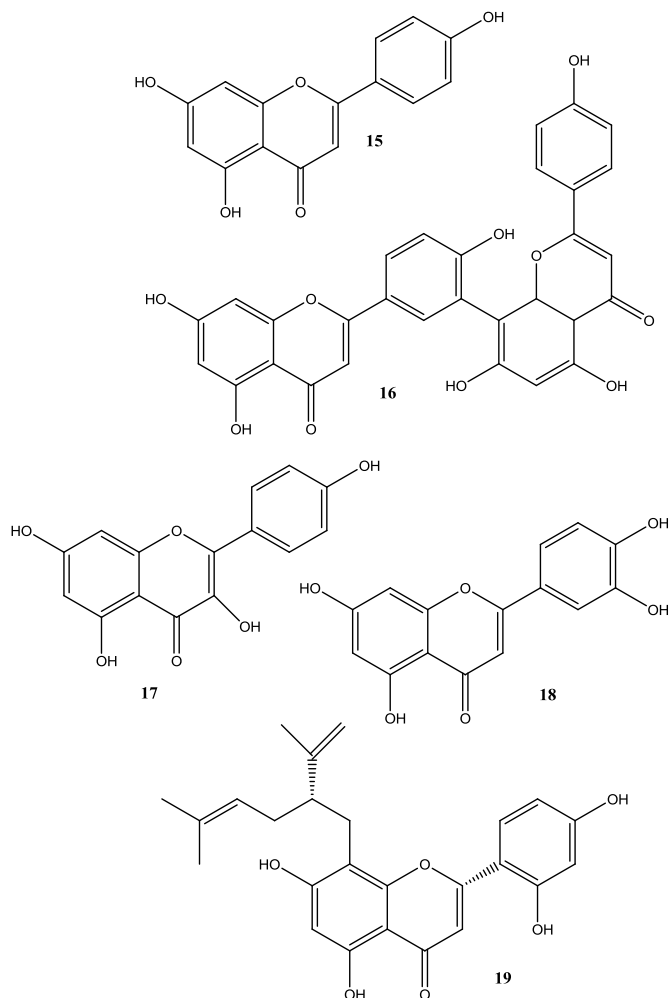
Rysunek 3. Kumaryny o działaniu przeciwbakteryjnym
Figure 3. Coumarin antibacterial

1.3. FLAWONOIDY

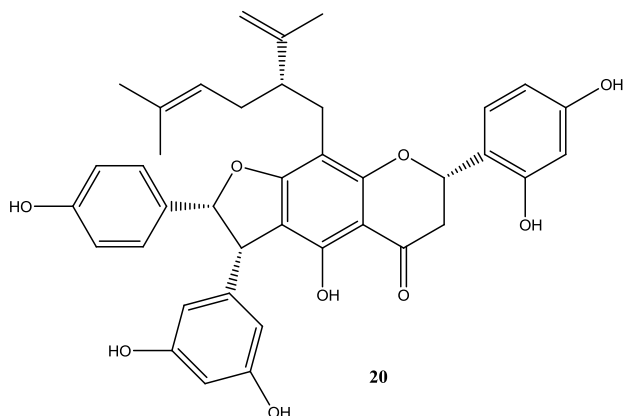
Flawonoidy są bardzo rozpowszechnionymi roślinnymi metabolitami wtórnymi. Są to związki o charakterze barwników. W roślinach, jako składniki aktywne biochemicznie, nadają zabarwienie kwiatom i owocom, są kopigmentami antocyjanidyn, stanowią filtr chroniący roślinę przed promieniowaniem UV, działają jako antyoksydanty, chroniąc roślinę przed działaniem wolnych rodników, powstających w trakcie fotosyntezy. Związki flawonoidowe charakteryzuje wielokierunkowa aktywność biologiczna, która jest wykorzystywana w celach leczniczych, terapeutycznych i kosmetycznych. Niektóre flawonoidy działają uszczelniająco na naczynia krwionośne i mają wpływ na krążenie w mięśniu sercowym. Działają: przeciwpalnie, przeciwrzodowo, przeciwalergicznie, antyagregacyjnie na płytki krwi, spazmolitycznie, diuretycznie oraz chronią wątrobę. Właściwości te stwierdzono dla różnych indywidualnych związków flawonoidowych, zależnie od ich budowy chemicznej. Stwierdzono, że flawonoidy z grupy flawonów, flawonoli i ich glikozydów charakteryzują się aktywnością przeciwbakteryjną, przeciwgrzybiczą i przeciwwirusową oraz hamującym działaniem niektórych enzymów [5, 24–30]. Mechanizm oraz siła ich działania zależy od budowy chemicznej oraz obecności lub braku różnych grup funkcyjnych [24, 26]. Apigenina (**15**) i amentofalwon (**16**) charakteryzują się aktywnością przeciwgrzybiczą. Wrażliwe na ich działanie są grzyby chorobotwórcze *C. albicans*, *S. cerevisiae* oraz *T. beigeli* (MIC = 5 mg/ml) [5]. Przykładem wszechstronnego działania jest kemferol (**17**). Występuje, między innymi, w liściach herbaty *Camelia sinensis* (*Theaceae*) w ilości 8%, w kwiatach tarniny *Prunus spinosa* (*Rosaceae*), kwiatach ostróżeczki polnej *Consolida regalis* (*Ranunculaceae*). Ponadto występuje w postaci licznych glikozydów. Kemferol działa na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne (MIC = 2,4–10,1 mg/ml), oraz na grzyby z rodzaju *Candida glabrata* (MIC = 4,8–9,7 mg/ml) [5, 26].

Flawonoidy są aktywne wobec szczepów antybiotykoopornych. Badania udowadniają, że wielohydroksylowe pochodne flawonoidów wykazują aktywność przeciwko metycyliny opornym szczepom *S. aureus* (MRSA) [5, 17, 31]. Saleem opisuje silne działanie apigeniny (**15**), wyodrębnionej z *Scutellaria barbata* (*Lamiaceae*), wobec 20 szczepów MRSA (MIC = 3,9–15,6 mg/ml) [5]. Sato i współpracownicy [31] zbadali apigeninę (**15**), i luteolinę (**18**), zarówno wobec zwykłych szczepów *S. aureus* oraz szczepów MRSA. Okazało się, że testowane flawonoidy wykazują zdolność hamowania wzrostu szczepów przy wartości MIC zawierającej się w granicach 3,9–62,5 mg/ml. Stwierdzono, że wzrost szczepów MRSA hamowały: kemferol, datiscetyna, kwercetyna, luteolina, mirycetyna (w kolejności malejącej). Podstawienie aglikonów resztą cukrową znosi aktywność, np. glikozydy mirycetyny i kwercetyny były nieaktywne [27]. Wyniki badań innych autorów wskazują na działanie synergistyczne kombinacji wankomycyny z soforaflawonem G (**19**), (FIC indeks = 0,16) [32]. Innym metabolitem wtórnym z grupy flawonoidów charakteryzującym się działaniem wobec 21 szczepów MRSA w granicach MIC 3,31–6,25 mg/ml jest alopekuron (**20**). Związek ten działa silniej niż syntetyczne antybiotyki, gentame-

cyna i erytromycyna (MIC = 1,56–100,0 mg/ml) [33]. Niektóre flawonoidy hamują aktywność *Helicobacter pylori*, która odpowiada za 80% przypadków choroby wrzodowej żołądka i 90% przypadków choroby wrzodowej dwunastnicy. Zakażenie tą bakterią może mieć też wpływ na rozwój nowotworów żołądka. Cechą właściwą tej bakterii jest odporność na działanie kwasu żołądkowego. Wytwarza ona w dużych ilościach ureazę, enzym katalizujący rozkład mocznika do dwutlenku węgla i amoniaku. Amoniak powoduje neutralizację kwasu solnego (obecnego w soku żołądkowym) w bezpośrednim otoczeniu *H. pylori*, co ma podstawowe znaczenie dla jej przeżycia [26].



Rysunek 4. Flawonoidy o aktywności biologicznej
Figure 4. Flavonoids

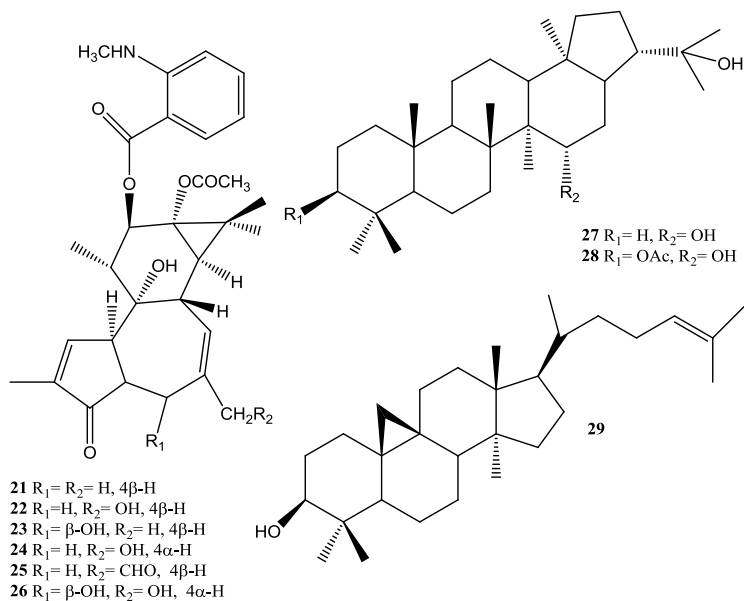


Rysunek 4. Ciąg dalszy
Figure 4. Continuation

Niektóre aglikony flawonoidowe mają zdolność hamowania ureazy (glikozydy działają zdecydowanie słabiej). Aktywnością hamującą ureazy charakteryzują się flawonoidy, posiadające grupę metoksyłową w C-4', natomiast obecność grupy hydroksylowej lub dodatkowej OH w pierścieniu B redukuje to działanie. Działanie takie wykazują, np. poncyretyna (MIC = 10 mg/ml), hesperetyna (MIC = 20 mg/ml), naryngenina (MIC = 40 mg/ml), diosmetyna (MIC = 80 mg/ml), ampicylina (MIC = 1 mg/ml) [27].

1.4. TERPENOIDY I OLEJKI ETERYCZNE

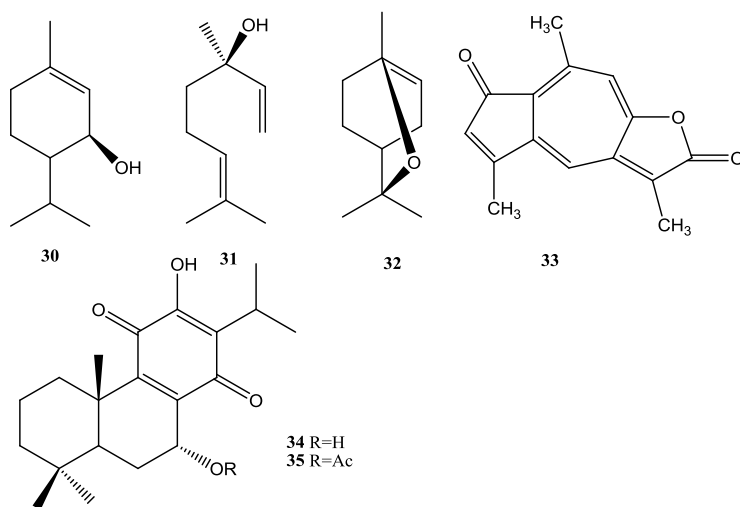
Terpenoidy i substancje olejkowe należą do najobszerniejszej grupy wtórnych metabolitów roślinnych. Badania dotyczące ich właściwości przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych prowadzone są od dawna. Udowodniona została aktywność przeciwbakteryjna (2–5, 15, 33–43) oraz przeciwgrzybicza (5, 39, 41). W pracy Cantrella i współpracowników opisano 118 związków terpenoidowych pochodzenia naturalnego i syntetycznego, o udowodnionym działaniu antymikrobiologicznym przeciwko mykobakteriom [42]. Najlepsze efekty działania terpenoidów w niszczeniu pałeczek gruźlicy zebrał i opisał zespół pod kierownictwem Okunade. Silnie działającymi terpenoidami były estry forbolu (21–26), dustanina (27), 15-acetooksydustaina (28), cykloartenol (29) (MIC = 3,12–25,0 mg/ml) [14].



Rysunek 5. Terpenoidy o działaniu antymykobakteryjnym
 Figure 5. Terpenoids antimycobacterial

Wiele roślin zawiera w swym składzie terpenoidy o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, przykładem może być drzewo herbaciane (*Melaleuca alternifolia*) [34]. W olejku eterycznym (*Melaleuca aetheroleum*) zawarte są przede wszystkim monoterpeny: terpinen-4-ol (30), γ -terpinen, 1,8-cyneol oraz α -terpinen, α -terpineol i inne. Olejek w badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazywał aktywność przeciwdrobnoustrojową obejmującą szerokie spektrum bakterii, drożdżaków i grzybów w tym *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. Najbardziej aktywnymi *in vitro* komponentami olejku wobec powyższych drobnoustrojów były 1,8-cyneol, terpinen-4-ol (30) i α -terpineol [3]. Przebadano terpinen-4-ol (30) oraz linalol (31) pod kątem aktywności przeciwbakteryjnej wobec szczepów *S. aureus*. Związki te charakteryzowały się silnym działaniem przeciwbakteryjnym (MIC = 0,125–0,25% v/v) [15, 32, 33]. Z kolei Kalemba i Kusewicz [35] przebadali – 1,8-cineol (32) wyizolowany z bylicy (*Artemisia asiatica*), który charakteryzował się działaniem przeciwbakteryjnym wobec szczepu *S. aureus* (MIC = 2,0 mg/ml), *E. coli* i *P. aeruginosa* (MIC = 3,0 mg/ml). Kawazoe i współpracownicy opublikowali wyniki badań nad gujanolidem (33), otrzymanego z innej odmiany bylicy (*Artemisia gilvescenes*), które wskazują na silne działanie przeciwbakteryjne wobec szczepu MRSA tego seskwiterpenoidu (MIC = 1,95) [43]. Ważne wydają się być wyniki prac Ulubelena i współpracowników [44–46], ukazujące działanie przeciwbakteryjne związków diterpenowych z szałwi (*Salvia blepharochlena* i *Salvia viridis*). Związki hormonin (34), oraz 7-acetylhorminon (35), charakteryzowały się aktywnością wobec szczepów *S. aureus* i *S. epidermidis* w zakresie MIC od 1,5 do 10 mg/ml.

Liście szalwi lekarskiej (*Salvia officinalis* L.), posiadają właściwości przeciwbakteryjne (bakterie Gram + i Gram -) i przeciwgrzybiczne [3]. Dwuterpeny izolowane z liści szalwi lekarskiej wykazują aktywność przeciwko niektórym gatunkom wirusów. Stwierdzono w badaniach *in vivo*, że związki fenolowe redukują zapalenie dziąseł, jamy ustnej błon śluzowych gardła [3]. Związki terpenoidowe i ich mieszaniny wykazują także działanie przeciwgrzybiczne. Hammer i współpracownicy stwierdzili aktywność monoterpenu wobec drożdżaków i grzybów nitkowatych [47]. Podczas badań okazało się, że grzyby z rodzaju *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) charakteryzują się wrażliwością na mieszaniny monoterpenu. Wysoką aktywność przeciwgrzybiczną wykazują: terpinen-4-ol, α -pinen, β -pinen, 1,8-cyneol (**32**), linalol (**31**) i 4-terpineol (**30**). Ta mieszanina metabolitów terpenoidowych hamuje także rozwój dermatofitów, w tym *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* czy *Microsporum gypseum*. Podobnie, wzrost *Aspergillus niger* i *A. flavus* również jest hamowany przez te monoterpene [47].

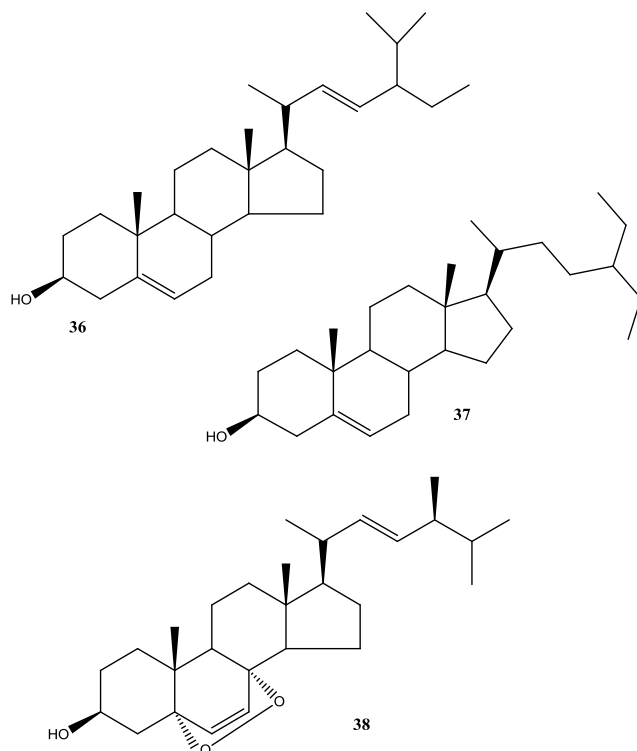


Rysunek 6. Monoterpeny, seskwiterpeny i diterpeny o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwgrzybicznym
 Figure 6. Monoterpenes, sesquiterpenes and diterpenes with antibacterial and antifungal

1.5. FITOSTEROLE

Sterole roślinne (fitosterole) charakteryzują się czterema pierścieniami skondensowanymi kątowno i obecnością grupy hydroksylowej w pozycji 3, ewentualnie podwójnym wiązaniem i obecnością alifatycznego łańcucha w pozycji 17. Liczne badania wykazały, że fitosterole posiadają właściwości przeciwwzkrzepowe, przez co zmniejszają ryzyko wystąpienia zawału serca oraz udaru mózgu. Ponadto zaobserwowano, że wysoka zawartość fitosteroli w diecie zapobiega rozwojowi wielu nowotworów, zwłaszcza jelita grubego, prostaty czy piersi. W medycynie sterole

roślinne wspomagają leczenie rozrostu prostaty, a także pomagają podczas trudności z oddawaniem moczu. Wskazaniem do spożywania fitosteroli są również zabiegi operacyjne na gruczole krokowym. Spożywanie w dużych ilościach fitosteroli nie powoduje skutków ubocznych. Wysokie dawki fitosteroli wykazują działanie estrogenne, przez co zmniejszają u kobiet objawy menopauzy. Ponadto sterole roślinne hamują produkcję wolnych rodników, których nadmiar przyspiesza starzenie się organizmu oraz jest przyczyną wielu chorób. Wiele fitosteroli wykazuje działanie przeciwbakteryjne [2, 5, 48]. Przykładem mogą być: stigmasterol (36), β -sitosterol (37), epidoksysterol (38), wyizolowane z *Morinda citrifolia* (Rubiaceae), które charakteryzowały się silnym działaniem przeciwko *Mycobacterium intracellulare* (MIC = 2,5–128 mg/ml) [5]. Stigmasterol (36), występuje obficie w oleju sojowym z *Glycine soja* (Fabaceae) i innych olejach roślinnych, burakach, selerach i innych jarzynach. Odgrywa rolę w metabolizmie fosforanów. β -sitosterol (37), występuje obficie w olejkach kielkujących zbóż i w wielu innych roślinach. Zastosowano go w lekach zmniejszających stężenie cholesterolu we krwi. Wykazuje działanie przeciwzapalne, i przeciwgorączkowe.



Rysunek 7. Fitosterole o działaniu przeciwbakteryjnym

Figure 7. Phytosterols antibacterial

1.6. GARBNIKI I ZWIĄZKI FENOLOWE

Garbniki są to bezazotowe substancje naturalne o dużej masie molowej, rozpuszczalne w wodzie, zawierające liczne grupy hydroksylowe, mające charakter polifenoli i właściwości tworzenia trwałych połączeń z białkami i innymi makrocząsteczkami. Związki fenolowe są bardzo rozpowszechnione, szczególnie wśród roślin kwiatowych. Związki roślinne o charakterze fenolowym mogą powstawać na drodze aromatyzacji poprzez kwas szikimowy, kwas cynamonowy, fenyloalaninę i tyrozynę. Na tej drodze powstają fenolokwasy, a także odpowiednie alkohole i aldehydy. Druga droga biosyntezy to powstanie pierścienia benzenowego (albo kilku pierścieni) poprzez kondensację aktywnego octanu. Garbniki oraz związki fenolowe syntetyzowane w roślinach pełnią funkcję ochronną, zabezpieczając rośliny przed infekcjami bakteryjnymi oraz chorobami wywoływanymi przez grzyby [49, 50]. Ogólną właściwością garbników jest działanie ściągające koagulujące białko. Wielu autorów podaje, iż garbniki i związki fenolowe charakteryzują się działaniem przeciwbakteryjnym [49–53]. Działanie to może być związane z tworzeniem kompleksów z enzymami i substratami bakteryjnymi. W badaniach *in vitro* wykazano, że wiele enzymów bakteryjnych takich jak: celulaza, pektynaza, ksylanaza, peroksydaza, transferaza glukozylowa, traci swoją aktywność po dodaniu garbników i kwasów fenolowych [49]. Garbniki i związki fenolowe wykazują aktywność wobec gronkowców (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*) [49–54]. Przykładowym związkiem o działaniu przeciwbakteryjnym jest gibbilimbo B, wyizolowany z liści *Piper gibblimum* (*Piperaceae*). Związek ten charakteryzował się aktywnością wobec szczepu *S. epidermidis* na poziomie MIC = 2,0 mg/ml [55]. Bansa i Adeyemo [51] podjęli próbę określenia aktywności biologicznej mieszaniny garbników wyizolowanych z *Dichrostachys cinerea* wobec *Staphylococcus aureus*, *Shigella boydii*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli* oraz *Pseudomonas aeruginosa*. Uzyskane rezultaty świadczyły o hamującym wpływie mieszaniny garbników na poziomie MIC 4,0–6,0 mg/ml. Działanie przeciwbakteryjne potwierdzono także dla kwasów fenolowych: kawowego, wanilinowego, *p*-kumarowego, *p*-hydroksybenzoesowego [52, 53]. Znalezione w *Scrophularia Jrutescens* i *Scrophularia sambucifolia* fenolokwasy: ferulowy, izowanilinowy, *p*-hydroksycynamonowy, syringowy, kawowy, gentyzowy i protokatechowy wykazują właściwości przeciwbakteryjne, szczególnie przeciwko bakteriom Gram+ (*Bacillus sp.*). Surowce te są wykorzystywane w medycynie tradycyjnej jako środek przeciwzapalny i zwalczający różne dermatozy, a także przeciw pasożytniczy (świerzb) [54].

Fenolowe składniki wielu olejków eterycznych (np. tymol, eugenol, karakol i inne) działają dezynfekująco i są stosowane w różnych preparatach zawierających te olejki lub odpowiednie wyciągi roślinne.

PODSUMOWANIE

Przegląd literatury dowodzi, jak dużym zainteresowaniem cieszy się ta tematyka. W obliczu coraz częściej występującej odporności bakterii na stosowane syntetyczne antybiotyki ważne jest poszukiwanie nowych, skutecznych alternatyw, skutecznych w zakażeniach drobnoustrojami chorobotwórczymi. W niniejszym opracowaniu przedstawiono dane literaturowe, wskazujące na przeciwdrobnoustrojowe działanie roślinnych metabolitów wtórnych. Związki te są wartościowym materiałem do badań. Potencjalna aktywność biologiczna stwarza nadzieję na wykorzystanie substancji produkowanych przez rośliny w terapii trudnych do zwalczania zakażeń, natomiast znajomość ich struktury umożliwi podjęcie prób otrzymania danego związku na drodze syntezy chemicznej. Dotychczas poznano właściwości wielu ekstraktów roślinnych, ale istnieje zapewne jeszcze bardzo wiele niezidentyfikowanych. Te, które częściowo zostały przebadane wymagają kolejnych analiz, w celu potwierdzenia ich właściwości, w warunkach *in vivo* i w badaniach klinicznych. Szczególne nadzieje związane są z właściwościami przeciwbakteryjnymi. Istotne jest także poznanie szlaków biosyntezy oraz ich modyfikacja w celu jeszcze wydajniejszej produkcji substancji biologicznie aktywnych w różnych systemach, np. roślinnych kulturach bioreaktorowych. Ważne jest zbadanie działania synergizmu wtórnych metabolitów roślinnych z lekami syntetycznymi.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A.M. Clark, *Pharm. Res.*, 1996, **13**, 1996.
- [2] J. Okpuzor, O. Adebiesia, H. Ogbunuga, *Internat. Biomed. Health Sci.*, 2008, **4**, 47.
- [3] G. Nowak, *Leki pochodzenia naturalnego*. 2012. Wyd. Uniw. Medycznego, Poznań.
- [4] W. Ejchman. *Przegląd Urologiczny*, 2004, **5**, 1.
- [5] M. Saleem, M. Nazir, M. Shaig, H. Hussain, *Nat. Prod. Rep.*, 2010, **27**, 238.
- [6] A. Sher, Gomal. *J. Med. Sci.*, 2009, **7**, 72.
- [7] P.M. Pauletti, A.R. Araujo, M.C. Young, A.M. Giesbrecht, V.D. Bolzani, *Phytochemistry*, 2000, **55**, 597.
- [8] K. Winkelmann, J. Heilmann, O. Zerbe, T. Rali, O. Sticher, *J. Nat. Prod.*, 2000, **63**, 104.
- [9] A.T. Hübner, *Phytomedicine*, 2003, **10**, 206.
- [10] A. Ulubelen, S. Oksuz, G. Topcu, A.C. Goren, C. Bozok-Johansson, C. Celik, G. Kokdil, W. Voelter, *Nat. Prod. Lett.*, 2001, **15**, 307.
- [11] V. Vajs, S. Vugdelija, S. Trifunovic, I. Karadzic, N. Juranic, S. Macura, S. Milosavljevic, *Fitoterapia*, 2003, **74**, 439.
- [12] K. Hayashi, M. Kamiya, T. Hayashi, *Planta Med.*, 1995, **61**, 237.
- [13] Y. Su, S. Li, N. Li, L. Chen, Z. Zhang, *J. Med. Plants Res.*, 2011, **5**, 5428.
- [14] A.L. Okunade, P.F. Elvin-Lewis, W.H. Lewis, *Phytochemistry*, 2004, **65**, 1017.
- [15] Z. Zhang, H.N. ElSohly, M.R. Jacob, D.S. Pasco, L.A. Walker, *J. Nat. Prod.*, 2002, **65**, 856.
- [16] R. Zaraghi, L. Worrall, R.H. See, W. Strangman, W.L. Poppelwell, H. Gong, *J. Biol. Chem.*, 2011, **52**, 716.
- [17] S. Gibbons, *Nat. Prod. Rep.*, 2004, **21**, 272.
- [18] D. Karou, D. Savadogo, A. Canini, S. Yameogo S. Afri, *J. Biotech.*, 2006, **5**, 197.

- [19] K. Imaida, M. Hirose, S. Yamaguchi, S. Tanahashi, *Cancer Lett.*, 1990, **5**, 53.
- [20] A. Basile, S. Sorbo, V. Spadaro, B. Maurizio, *Molecules*, 2009, **14**, 939.
- [21] I.A. Arbab, A.B. Abdul, M. Aspollah, R. Abdullah, *J. Med. Plants Res.*, 2011, **5**, 7177.
- [22] F. Cottiglia, G. Loy, D. Garau, C. FloriS, *Phytomedicine*, 2001, **8**, 302.
- [23] J. Widelski, M. Popova, K. Graikou, K. Glowniak, K. Chinou, *Molecules*, 2009, **14**, 2729.
- [24] B.M. Tincusi, I.A. Jimenez, I.L. Bazzocchi, L.M. Moujir, Z.A. Mamani, J.P. Barroso, A.G. Ravelo, B.V. Hernandez, *Planta Med.*, 2002, **68**, 808.
- [25] A. Braca, I. Morelli, J. Mendez, L. Battinelli, L. Braghiroli and G. Mazzanti, *Planta Med.*, 2000, **66**, 768.
- [26] T.P. Cushnie, A.J. Lamb, *Internat. J. Antimic. Agents*, 2005, **26**, 343.
- [27] W. Byłka, I. Matławska, N.A. Pilewski, *JANA*, 2004, **7**, 9.
- [28] F. Bakkali, S. Averbeck, D.I. Averbeck, *Food Chem. Toxicol.*, 2008, **46**, 446.
- [29] B.M. Tincusi, I.A. Jimenez, I.L. Bazzocchi, L.M. Moujir, Z.A. Mamani, J.P. Barroso, A.G. Ravelo, B.V. Hernandez, *Planta Med.*, 2002, **68**, 808.
- [30] A. Braca, I. Morelli, J. Mendez, L. Battinelli, L. Braghiroli, G. Mazzanti, *Planta Med.*, 2000, **66**, 768.
- [31] Y. Sato, S. Suzaki, T. Nishikawa, M. Kihara, H. Shibata, T. Higuti, *J. Ethnopharmacol.*, 2000, **72**, 483.
- [32] S.G. Dastidar, S.K. Mahapatra, K. Ganguly, A.N. Chakrabarty, Y. Shirataki, N. Motohashi, *In Vivo*, 2001, **15**, 519.
- [33] M. Sato, H. Tsuchiya, T. Miyazaki, M. Ohyama, T. Tanaka, M. Iinuma, *Lett. Appl. Microbiol.*, 1995, **21**, 219.
- [34] I.B. Bassett, D.L. Pannowitz, R.S. Barnetson, *Med. J. Aust.*, 1990, **153**, 455.
- [35] A. Raman, U. Weir, S.F. Bloomfield, *Lett. Appl. Microbiol.*, 1995, **21**, 242.
- [36] C.F. Carson, T.V. Riley, *J. Appl. Bacteriol.*, 1995, **78**, 264.
- [37] D. Kalemba, D. Kusewicz, K. Swiader, *Phytother. Res.*, 2002, **16**, 288.
- [38] T. Nagappan, P. Ramasamy, M. Effendy, A. Wahid, *Molecules*, 2011, **16**, 9651.
- [39] A. Kędzia, B. Kochańska, B. Molęda-Ciszewska, A. Wojtaszek-Słowińska, *Dent. Med. Probl.*, 2010, **47**, 328.
- [40] T. Malik, P. Singh, *Asian J. Biol. Sci.*, 2010, **3**, 92.
- [41] M.D. Saković, J. Vukojevic, P.D. Marin, D.D. Brkic, *Molecules*, 2009, **14**, 238.
- [42] C.L. Cantrell, S.G. Franzblau, N.H. Fischer, *Planta Med.*, 2001, **67**, 685.
- [43] K. Kawazoe, Y. Tsubouchi, N. Abdullah, Y. Takaishi, H. Shibata, T. Higuti, H. Hori, M. Ogawa, *J. Nat. Prod.*, 2003, **66**, 538.
- [44] A. Ulubelen, S. Oksuz, G. Topcu, A.C. Goren, W. Voelter, *J. Nat. Prod.*, 2001, **64**, 549.
- [45] A. Ulubelen, S. Oksuz, U. Kolak, C. Bozok-Johansson, C. Celik, W. Voelter, *Planta Med.*, 2000, **66**, 458.
- [46] A. Ulubelen, *Phytochemistry*, 2003, **64**, 395.
- [47] K.A. Hammer, C.F. Carson, T.V. Riley, *J. Applied Microbiol.*, 2003, **95**, 853.
- [48] A.R. Mehtiev, A. Misharim, *Biomedical chemistry*, 2008, **2**, 12.
- [49] K.T. Chung, C.I. Wei, *Trends in Food Science & Technology*, 1998, **9**, 168.
- [50] A. Scalbert, *Phytochemistry*, 1991, **30**, 3875.
- [51] A. Bansa, S.O. Adeyemo, *Afr. J. Biotech.*, 2007, **6**, 1785.
- [52] H. Akiyama, K. Fujii, O. Yamasaki, T. Oono, K. Iwatsuki, *J. Antimic. Chem.*, 2001, **48**, 487.
- [53] Borkowski, A. Biesiadecka, B. Litwińska, *Herba Polonica* 1996, **4**, 318.
- [54] B. Borkowski, *Herba Polonica*, 1993, **3**, 77.
- [55] J. Orjala, P. Mian, T. Rali, O. Sticher, *J. Nat. Prod.*, 1998, **61**, 939.

