

PEPTYDY I PEPTYDOMIMETYKI JAKO INHIBITORY TYROZYNAZY

PEPTIDES AND PEPTIDOMIMETICS AS INHIBITORS OF TYROSINASE

**Patrycja Ledwoń^{1,2}, Michał Jewgiński¹,
Rafał Latajka^{1*}**

¹ *Katedra Chemii Bioorganicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska,
Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław, Polska*

² *Interdepartmental Research Unit of Peptide and Protein Chemistry and
Biology, Department of NeuroFarBa, University of Florence, Via Ugo Schiff 6,
50019 Sesto Fiorentino, Italy*

**e-mail: rafal.latajka@pwr.edu.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń


Wprowadzenie

1. Tyrozynaza
2. Kwas kojowy
3. Peptydy i ich koniugaty jako znane inhibitory tyrozynazy
 - 3.1. Koniugaty aminokwasowe i peptydowe z kwasem kojowym
 - 3.2. Peptydy
4. Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane


Mgr Patrycja Ledwoń jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Po stażu odbytym w 2018 r. na Uniwersytecie Florenckim, rozpoczęła badania do pracy doktorskiej w Katedrze Chemii Bioorganicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej pod kierunkiem prof. dr. hab. Rafała Latajki oraz na Uniwersytecie Florenckim pod kierunkiem prof. Paolo Rovero. Skupia się na projektowaniu, syntezie i zastosowaniu peptydów o potencjalnym znaczeniu w kosmeceutyce, głównie jako inhibitory enzymów wpływających na procesy starzenia się skóry.



 <https://orcid.org/0000-0003-2382-390X>


Dr inż. Michał Jewgiński jest adiunktem w Katedrze Chemii Bioorganicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Pracę doktorską, realizowaną na Uniwersytecie Opolskim pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Pawła Kafarskiego, obronił w 2009 roku. Jego zainteresowania naukowe skupiają się na syntezie oraz badaniu zależności struktury i aktywności biologicznej różnej klasy foldamerów chinolinowych oraz peptydowych.



 <https://orcid.org/0000-0003-4931-5452>

Prof. dr hab. Rafał Latajka jest pracownikiem Katedry Chemii Bioorganicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Pracę doktorską, realizowaną pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Pawła Kafarskiego, obronił w 2001 roku, w 2009 roku uzyskał stopień doktora habilitowanego, a 2022 roku tytuł profesora. Jego zainteresowania naukowe skupiają się wokół badań peptydomimetyków oraz foldamerów peptydowych, jak również badań zależności struktura-aktywność.



 <https://orcid.org/0000-0003-2943-2838>

ABSTRACT

The publication reviews the results on the tyrosinase inhibition capacity of a short peptide and peptide conjugates with known low molecular weight inhibitors of this enzyme. Tyrosinase is a widespread copper-dependent enzyme capable of catalyzing two reaction pathways for oxidizing monophenols to *o*-diphenols and *o*-diphenols to *o*-quinones. Despite the wide distribution in nature, the peptide chain that builds the catalytic cavity is relatively highly conserved for all organisms. As the research results collected in the work show, the creation of short peptide conjugates with known tyrosinase inhibitors, such as kojic acid, significantly reduces the toxicity of the inhibitor and improves its stability.

Keywords: tyrosinase, peptides, peptidomimetics, tyrosinase inhibitors, cosmeceuticals

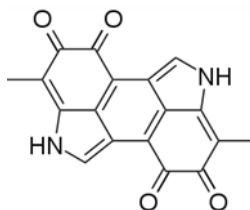
Słowa kluczowe: tyrozynaza, peptydy, peptydomimetyki, inhibitory tyrozynazy, kosmeceutyki

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

mTYR	– Tyrozynaza grzybowa, ang. <i>mushroom tyrosinase</i>
hTYR	– Tyrozynaza ludzka, ang. <i>human tyrosinase</i>
KA	– Kwas kojowy, ang. <i>kojic acid</i>
DOPA	– 3,4-dihydroksyfenyloalanina

WPROWADZENIE

Melaniny (Rysunek 1) to naturalne pigmenty o polimerycznej strukturze, odpowiedzialne za karnację skóry. Są jednymi z najbardziej rozpowszechnionych barwników w naturze. Melaniny obecne są u bakterii, grzybów i roślin. U zwierząt melaniny są produktem utlenienia i polimeryzacji L-tyrozyny podczas procesu zwanego melanogenezą. Zachodzi on w melanocytach, komórkach obecnych w warstwie podstawnej naskórka. Ilość i rodzaj pigmentu wytwarzanego w melanocytach, a także jego dystrybucja w keratynocytach, determinuje kolor ludzkiej skóry i włosów. Proces syntezy melanin jest bardzo złożony, a jego opis można znaleźć w literaturze.^[1,2]



Rysunek 1. Struktura melaniny
Figure 1. Structure of melanine

Po raz pierwszy melanogeneza indukowana przez enzym tyrozynazę była przedstawiona w roku 1927 przez Rapera, w pionierskiej publikacji dotyczącej roli tego enzymu w opisywanym procesie.^[3] W roku 1988 Prota zaproponował schemat melanogenezy, w którym otrzymywane są dwa typy melanin – eumelaniny i feomelaniny.^[4] Eumelanina to polimer o czarno-brązowej barwie, zbudowany głównie z merów dihydroksyindolu. Otrzymywana jest w procesie utlenienia tyrozyny lub 3,4-dihydroksyfenyloalaniny (DOPA) do dopachinonu, katalizowanym przez tyrozynazę. Feomelanina to czerwono-żółty pigment otrzymywany w procesie addycji cysteiny do dopachinonu, bez udziału enzymów. Główną różnicą między tymi dwoma typami melaniny są fotoochronne właściwości eumelaniny i fototoksyczność feomelaniny.^[5] W związku z tym, feomelanina jest w dużej mierze odpowiedzialna za fotostarzenie się skóry spowodowane nadmiernym oddziaływaniem promieni UV. Niedobór eumelaniny powoduje podwyższoną wrażliwość na słońce i powstawanie przebarwień skórnych.

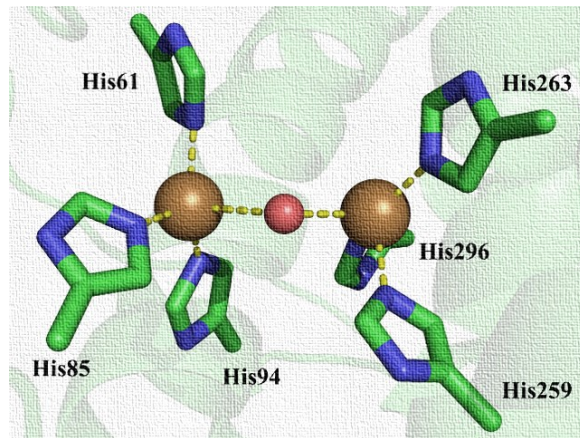
Tyrozynaza odgrywa znaczącą rolę w procesie melanogenezy i bez wątpienia jest niezbędnym czynnikiem w powstawaniu melanin. Spowodowało to zwiększone zainteresowanie nowymi inhibitorami tyrozynazy, głównie do celów leczniczych i kosmetycznych.

1. TYROZYNAZA

Tyrozynaza (EC 1.14.18.1) produkowana przez melanocyty znajduje się w melanosomach. Ten metaloenzym zaliczany jest do oksydoreduktaz, posiada centrum aktywne składające się z cząsteczki tlenu (O₂) i dwóch atomów miedzi – Cu(A)

i Cu(B).^[6] Tyrozynaza zaangażowana jest w dwie reakcje katalityczne: utlenienie monofenoli do *o*-difenoli (aktywność monofenolazowa) oraz utlenienie *o*-difenoli do *o*-chinonów (aktywność difenolazowa). Oba te procesy są skutkiem wiązania atomów tlenu do atomów miedzi w centrum aktywnym enzymu.

Tyrozynaza jest szeroko rozpowszechniona w naturze, pomiędzy organizmami może różnić się strukturą, rozmiarem, ścieżką glikozylacji, sposobami aktywacji bądź dystrybucją między tkankami. Nie istnieje uniwersalna struktura tyrozynazy obecna we wszystkich organizmach, ale każda z nich posiada trzy domeny: N-kończową, C-kończową i centralną.^[7] Domena centralna jest zachowana we wszystkich typach tyrozynazy i zawiera dwa miejsca wiążące. Trzy reszty histydyny są zaangażowane w koordynację każdego z dwóch atomów miedzi.^[8,9] Trójwymiarowa struktura miejsca aktywnego została przedstawiona na Rysunku 2 na podstawie publikacji Zou i in.^[10]



Rysunek 2. Centrum aktywne tyrozynazy. Jony miedzi zostały oznaczone kolorem brązowym, atom tlenu - czerwonym^[10]

Figure 2. Active center of tyrosinase. Copper ions showed as brown spheres; oxygen atom showed as a red spheres^[10]

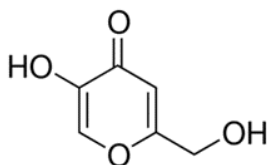
Tyrozynaza grzybowa z *Agaricus bisporus* (mTYR) jest najczęściej używanym rodzajem tyrozynazy podczas badań nad nowymi inhibitorami tego enzymu. Należy jednak podkreślić, że różnice strukturalne między mTYR a ludzką tyrozynazą (hTYR) powodują różną specyficzność substratową, i tylko część z dotychczas opisanych inhibitorów znalazło zastosowania kliniczne.^[11] Spowodowane jest to faktem, że badania wstępne zazwyczaj opierają się na inhibicji mTYR, a trudności z otrzymaniem wystarczających ilości hTYR nie pozwalają na przeprowadzenie pełnych eksperymentów z wykorzystaniem ludzkiego enzymu. Z tego samego powodu badania strukturalne i pełna charakterystyka struktury ludzkiej tyrozynazy wciąż jest utrudniona.^[12] Różnice między mTYR a hTYR są wciąż badane.^[13] Jednym z rozwiązań tego problemu może być wykorzystanie lizatów komórkowych do badań inhibicji tyrozynazy, a następnie takich samych komórek do badania inhibicji melanogenezy.

Należy również wspomnieć, że na przebarwienia skórne oprócz procesów biologicznych mają wpływ różne czynniki zewnętrzne – nadmierna ekspozycja na słońce, wcześniejsze uszkodzenia skóry, stany zapalne, palenie tytoniu, choroby nowotworowe i stres oksydacyjny. Niekontrolowany proces melanogenezy może prowadzić do nowotworu skóry, czerniaka. Warto więc pamiętać o stosowaniu kosmetyków z filtrem na co dzień. Problemy z przebarwieniami na skórze mogą być zmniejszone przez stosowanie kosmetyków i kosmeceutyków o właściwościach wybielających. Składniki aktywne w takich specyfikach to często kwas kojowy (KA) czy witamina C. W ostatnim czasie również peptydy i ich modyfikacje znalazły swoje zastosowanie jako inhibitory tyrozynazy. Przykłady takich związków zostaną omówione w dalszej części artykułu. Wśród produktów kosmeceutycznych oferowanych przez wiodących światowych producentów znaleźć można formułacje zawierające kwas kojowy i arbutynę, zarówno tę izolowaną ze źródeł naturalnych (takich jak mącznica lekarska czy borówka brusznica), jak i otrzymane glikozydowane pochodne tego związku.

2. KWAS KOJOWY

Kwas kojowy (KA, Rysunek 3) naturalny związek będący pochodną 4-pironu, odkryty w latach 80-tych ubiegłego wieku, produkowany jest przez liczne szczepy grzybów. Obecnie komercyjnie uzyskuje się go między innymi z grzybów gatunku *Aspergillus*, gdzie syntezowany jest na drodze enzymatycznej dehydratacji glukozy.^[14] Znany jest antybakteryjnych właściwości, których zebrany opis można odnaleźć w pracy Zilles i in.^[15] Ponadto znacząco poprawia cytotoksyczność względem komórek nowotworowych takich związków jak kwercytyna.^[16]

Kwas kojowy jest szeroko stosowany jako inhibitor tyrozynazy, charakteryzuje się on stosunkowo wysoką wartością IC_{50} (20 μ M), natomiast jego bezpieczne stężenie w aplikacjach skórnych nie powinno przekraczać 1%.^[17] Przeżywalność komórek w obecności 1, 10 i 100 ppm KA została określona odpowiednio na 91.75, 92.36 i 86.92%.^[18] Innym problemem związanym z kwasem kojowym jest jego stabilność i niska trwałość w gotowych preparatach. W związku z powyższym konieczne jest poszukiwanie nowych związków chemicznych o podobnych właściwościach wybielających, a jednocześnie wywołujących mniej skutków ubocznych niż KA.^[17] Jego koniugaty z aminokwasami i peptydami są dobrym przykładem rozwiązania tego problemu.



Rysunek 3. Struktura kwasu kojowego
Figure 3. Structure of kojic acid

3. PEPTYDY I ICH KONIUATY JAKO ZNANE INHIBITORY TYROZYNAZY

3.1. KONIUATY AMINOKWASOWE I PEPTYDOWE Z KWASEM KOJOWYM

W roku 2009 Noh i in. przebadali wpływ sprzężenia kwasu kojowego z aminokwasami na inhibicję tyrozynazy.^[19] 20 koniugatów o ogólnej strukturze KA-aa-NH₂ zostało zsyntezowanych i przetestowanych. Okazało się, że większość z nich cechowała się większą inhibicją mTYR niż sam KA. Co ważne, aminokwasy aromatyczne takie jak Phe, Trp, Tyr i His sprzężone z KA wykazały inhibicję mTYR na poziomie 90% w stężeniu 20 μM. Najaktywniejszy związek, KA-feniloalanina, wykazał wartość IC₅₀ równą 14.7 μM. Dodatkowo, została porównana stabilność KA-Phe-NH₂ względem KA. Właściwości anty mTYR spadły z 18% na 8% w ciągu 3 dni dla KA, podczas gdy pochodna z Phe utrzymała swoje właściwości nawet do trzech miesięcy po przechowywaniu jako roztwór wodny (20 μM) w 50°C.

Kwas kojowy w formie koniugatu z peptydami był opisany w literaturze głównie z uwagi na próby obniżenia wspomnianej cytotoxyczności tego związku. 22 koniugaty KA-tripeptyd w formie amidowej zostały zsyntezowane na drodze syntezy w fazie stałej.^[20] Te same związki w formie kwasowej dały takie same rezultaty pod względem inhibicji, i w każdym przypadku lepsze niż sam kwas kojowy. Koniugaty KA z tripeptydami były stabilne w testowanych warunkach i utrzymały właściwości inhibicyjne w trakcie przechowywania. Najlepsze rezultaty zarówno pod względem stabilności jak i aktywności otrzymano dla koniugatu KA-FWY.

W tym samym czasie zostały opublikowane inne wyniki gdzie KA-FWY okazał się być najlepszym z testowanych koniugatów KA, dając 100-krotnie lepszą aktywność wobec mTYR niż KA (Tabela 1).^[18] Dodatkowo zostały przebadane stabilność i cytotoxyczność tych związków. Jak poprzednio, KA tripeptydy były związkami stabilnymi przez ponad 15 dni, a kwas kojowy utracił znacząco swoje właściwości już po jednym dniu. Bardzo istotnym rezultatem zastosowania koniugatów kwasu kojowego z peptydami jest fakt, że w stężeniu aż do 100 ppm związki te nie dawały żadnych zmian w przeżywalności komórek.

Tabela 1. Koniugaty tripeptydów z kwasem kojowym jako inhibitory mTYR. Wyniki z prac Kim i in.^[18] oraz Noh i in.^[20]

Table 1. Tripeptide-kojic acid conjugates as the inhibitors of mTyr. Results from publications Kim et al.^[18] And Noh et al.^[20]

Związek	IC50 (μM)
KA	22.94
KA-Phe-Trp-Tyr	0.24
KA-Phe-Phe-Tyr	0.33
KA-Phe-Tyr-Tyr	0.39
KA-Trp-Trp-Tyr	0.78
KA-Phe-Trp-Asp	2.13
KA-Phe-Trp-Ile	2.18
KA-Phe-Trp-Phe	4.48
KA-Phe-Trp-Trp	6.17

Kolejnymi wynikami potwierdzającymi znaczenie peptydów w inhibicji tyrozynazy jest ich przykład sprzężenia z mimosyną, znanym inhibitorem tego enzymu.^[21] Również w tym przypadku koniugaty mimosyna-FFY, -FYF czy -FWY dały najlepsze rezultaty wśród testowanych związków (IC₅₀ w μM, odpowiednio: 5.6, 6.1, 7.4).

3.2. PEPTYDY

Łańcuchy peptydowe bez modyfikacji również okazały się być dobrymi inhibitorami tyrozynazy. Mimo, że wyniki aktywności samych peptydów nie zawsze były satysfakcjonujące, szerokie badania w tym temacie pozwoliły dostrzec pewne zależności użyteczne podczas projektowania nowych inhibitorów. Z badań przedstawionych w poprzednim podrozdziale wywnioskować można, że preferowane reszty aminokwasowe powinny mieć właściwości aromatyczne i hydrofobowe (Phe, Trp, Tyr), a tyrozyna powinna znajdować się na C-końcu łańcucha peptydowego.

Jednym z pierwszych doniesień dotyczących peptydów jako inhibitorów tyrozynazy są publikacje z lat 90., gdzie były opisane peptydy cykliczne z bakterii *Lactobacillus helveticus* oraz korzeni *Pseudostellaria heterophylla*.^[22,23] Wartości inhibicji tych związków były jednak bardzo wysokie i w dzisiejszych czasach nie mogą być związkami referencyjnymi.

Z uwagi na obecność atomów miedzi w centrum aktywnym tyrozynazy, wiele badań skupiło się na roli reszty cysteiny w dłuższych sekwencjach peptydowych.^[24] Nie mniej

jednak, obecność C-końcowej Tyr była niezbędna dla aktywności uzyskanych związków. Kolejne badania nad dipeptydami Cys-aminokwas i aminokwas-Cys wykazały, że reszta cysteiny na N-końcu sekwencji okazała się być kluczowa, a potwierdzają to wyniki zebrane w Tabeli 2.^[25] Analog Cys-Cys wykazał wartość IC_{50} równą 3.2 μ M.

Tabela 2. Peptydy zawierające resztę Cys jako inhibitory mTYR.^[25]

Table 2. Cys-containing peptides as mTYR inhibitors^[25]

DIPEPTYD (H-aa1-aa2-OH)	IC_{50} (μ M)	DIPEPTYD (ODWRÓCONA SEKWENCJA) (H-aa2-aa1-OH)	IC_{50} (μ M)
Cys-Glu	2.0	Glu-Cys	140.1
Cys-Phe	2.7	Phe-Cys	7.9
Cys-Tyr	3.1	Tyr-Cys	131.6
Cys-Gln	3.5	Gln-Cys	5.9
Cys-Ile	4.0	Ile-Cys	4.5
Cys-Ser	4.5	Ser-Cys	28.3
Cys-Met	4.9	Met-Cys	10.7
Cys-Trp	5.4	Trp-Cys	47.3
Cys-Gly	5.9	Gly-Cys	24.6
Cys-Lys	5.9	Lys-Cys	39.9
Cys-Leu	8.0	Leu-Cys	14.5
Cys-Arg	8.0	Arg-Cys	32.3
Cys-Val	8.2	Val-Cys	8.3
Cys-Thr	8.2	Thr-Cys	44.0
Cys-Ala	9.6	Ala-Cys	62.2
Cys-His	10.7	His-Cys	20.0
Cys-Asp	14.1	Asp-Cys	56.1
Cys-Asn	22.6	Asn-Cys	5.3
Cys-Pro	55.8	Pro-Cys	20.3

Innym przykładem sekwencji zawierającej resztę cysteiny jest niedawno opisany pentapeptyd *EF-5*: ECGYF.^[26] Związek ten miał zdolność do wychwytu wolnych rodników i inhibicji tyrozynazy (IC_{50} : 460 μ M). Dokowanie molekularne wykazało, że wiązanie peptydu *EF-5* do tyrozynazy stabilizowane jest głównie przez oddziaływania wodorowe i hydrofobowe. Co ważne, po raz kolejny peptyd okazał się być nietoksyczny dla komórek.

Jedenaście różnych tripeptydów zostało przebadanych jako inhibitory tyrozynazy na potrzeby publikacji Hsiao i in., a wśród nich sekwencja z resztą cysteiny wykazała największą aktywność (Tabela 3).^[24] Porównując wyniki dla peptydu FFY z przedstawionymi wcześniej danymi (KA-FFY) można wywnioskować, że koniugacja

peptydów z kwasem kojowym jest dobrym rozwiązaniem (IC_{50} 241.1 μ M dla peptydu *versus* 0.33 μ M dla koniugatu).

Tabela 3. Tripeptydy przebadane jako inhibitory tyrozynazy pracy Hsiao i współautorów^[24]

Table 3. Tripeptides tested as tyrosinase inhibitors by Hsiao et al.

Peptyd (H-aa ₁ -aa ₂ -aa ₃ -OH)	IC ₅₀ (μ M)
Arg-Cys-Tyr	6.16
Cys-Arg-Tyr	127.5
Phe-Phe-Tyr	241.1
Arg-Trp-Tyr	397.8
Lys-Phe-Tyr	564.9
Lys-Asn-Tyr	719.3
Asn-Phe-Tyr	761.2
Lys-Asp-Tyr	800.5
Lys-Val-Tyr	841.9
Val-Phe-Tyr	1143.0
Lys-Lys-Tyr	1512.4

Peptydy do zastosowań w kosmeceutyce posiadające właściwości anty-mTYR mogą być otrzymane również poprzez modyfikacje dotychczas poznanych sekwencji. Przykładem jest dodanie *D*-tyrozyny na końcu peptydów o znanych właściwościach, np. GHK i GEKG.^[27] Otrzymuje się w ten sposób bifunkcyjne sekwencje, obniżające syntezę melanin w komórkach i wykazujące właściwości przeciwwzapalne.^[28] Zostało udowodnione, że *D*-tyrozyna (w przeciwieństwie do *L*-tyrozyny) obniża ilość melanin w melanocytach.^[29]

4. PODSUMOWANIE

Peptydy i peptydomimetyki oraz koniugaty peptydowe mają szerokie zastosowanie w przemyśle kosmeceutycznym.^{[27],[30,31]} Same w sobie mogą wykazywać bioaktywność bądź podwyższać stabilność i/lub efektywność skoniugowanej cząsteczki o już udowodnionym działaniu. W przypadku koniugatów, peptydy obniżają cytotoksyczność cząsteczki sprzężonej z łańcuchem peptydowym.

Podsumowując, podczas projektowania nowych inhibitorów tyrozynazy opartych na sekwencji peptydowej, należy mieć na uwadze niniejsze wskazówki:

- Sekwencja peptydowa powinna być raczej krótka – od dwóch do pięciu reszt aminokwasowych,
- Reszta tyrozyny powinna być zlokalizowana na C-końcu łańcucha,
- Nie ma różnicy w aktywności peptydów z amidowym i kwasowym C-końcem,

- d. Sekwencje zawierające reszty cysteiny i aminokwasów aromatycznych, z uwagi na zdolności chelatujące cysteiny i formowanie oddziaływań hydrofobowych przez fenyloalaninę, tyrozynę i tryptofan, wykazują największe wartości inhibicji tyrozynazy,
- e. Peptydy bez modyfikacji strukturalnych zazwyczaj okazywały się być inhibitorami o umiarkowanej aktywności, z wartością IC_{50} około 100 μ M. Wiele prób koniugacji takich peptydów z dotychczas poznanymi, niskocząsteczkowymi inhibitorami tyrozynazy przyniosło korzystny efekt.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, projektowanie i synteza nowych inhibitorów tyrozynazy powinny skupiać się na połączeniu krótkich sekwencji peptydowych z nowymi bądź dotychczas poznanymi skutecznymi inhibitorami tego enzymu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. d'Ischia, K. Wakamatsu, F. Cicoira, E. Di Mauro, J. C. Garcia-Borrón, S. Commo, I. Galván, G. Ghanem, K. Kenzo, P. Meredith, A. Pezzella, C. Santato, T. Sarna, J. D. Simon, L. Zecca, F. A. Zucca, A. Napolitano, S. Ito, *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015, **28**, 520.
- [2] K. Hałdys, W. Goldeman, N. Anger-Góra, J. Rossowska, R. Latajka, *Pharmaceuticals* 2021, **14**, 1.
- [3] H. S. Raper, *Biochem. J.* 1927, **21**, 89.
- [4] G. Prota, *Med. Res. Rev.* 1988, **8**, 525.
- [5] A.-Y. Lee, *Int. J. Mol. Sci.* 2021, **22**, 3727.
- [6] W. T. Ismaya, H. J. Rozeboom, M. Schurink, C. G. Boeriu, H. Wichers, B. W. Dijkstra, *Acta Crystallogr. Sect. F, Struct. Biol. Cryst. Commun.* 2011, **67**, 575.
- [7] M. Kanteev, M. Goldfeder, A. Fishman, *Protein Sci.* 2015, **24**, 1360.
- [8] M. P. Jackman, A. Hajnal, K. Lerch, *Biochem. J.* 1991, **274**, 707.
- [9] W. T. Ismaya, H. J. Rozeboom, A. Weijn, J. J. Mes, F. Fusetti, H. J. Wichers, B. W. Dijkstra, *Biochemistry* 2011, **50**, 5477.
- [10] C. Zou, W. Huang, G. Zhao, X. Wan, X. Hu, Y. Jin, J. Li, J. Liu, *Molecules* 2017, **22**, 1836.
- [11] T. Mann, W. Gerwat, J. Batzer, K. Eggers, C. Scherner, H. Wenck, F. Stäb, V. J. Hearing, K.-H. Röhm, L. Kolbe, *J. Invest. Dermatol.* 2018, **138**, 1601.
- [12] V. J. Hearing, T. M. Ekel, P. M. Montague, J. M. Nicholson, *Biochim. Biophys. Acta - Enzymol.* 1980, **611**, 251.
- [13] T. Oyama, A. Yoshimori, H. Ogawa, Y. Shirai, H. Abe, T. Kamiya, S. Tanuma, *J. Mol. Struct.* 2023, **1272**, 134180.
- [14] R. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* 2006, **23**, 1046.
- [15] J. C. Zilles, F. L. dos Santos, I. C. Kulkamp-Guerreiro, R. V. Contri, *Exp. Dermatol.* 2022, **31**, 1500.
- [16] M. Veverka, T. Dubaj, J. Gallovič, V. Jorík, E. Veverková, M. Danihelová, P. Šimon, *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.* 2015, **146**, 99.
- [17] C. L. Burnett, W. F. Bergfeld, D. V. Belsito, R. A. Hill, C. D. Klaassen, D. C. Liebler, J. G. Marks, R. C. Shank, T. J. Slaga, P. W. Snyder, F. A. Andersen, *Int. J. Toxicol.* 2010, **29**, 244S.
- [18] H. Kim, J. Choi, J. K. Cho, S. Y. Kim, Y.-S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, **14**, 2843.
- [19] J.-M. Noh, S.-Y. Kwak, H.-S. Seo, J.-H. Seo, B.-G. Kim, Y.-S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, **19**, 5586.
- [20] J.-M. Noh, S.-Y. Kwak, D.-H. Kim, Y.-S. Lee, *Pept. Sci.* 2007, **88**, 300.

- [21] A. Upadhyay, J. Chompoo, N. Taira, M. Fukuta, S. Gima, S. Tawata, *J. Agric. Food Chem.* 2011, **59**, 12858.
- [22] H. Kawagishi, A. Somoto, J. Kuranari, A. Kimura, S. Chiba, *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 3439.
- [23] H. Morita, T. Kayashita, H. Kobata, A. Gonda, K. Takeya, H. Itokawa, *Tetrahedron* 1994, **50**, 6797.
- [24] N.-W. Hsiao, T.-S. Tseng, Y.-C. Lee, W.-C. Chen, H.-H. Lin, Y.-R. Chen, Y.-T. Wang, H.-J. Hsu, K.-C. Tsai, *J. Chem. Inf. Model.* 2014, **54**, 3099.
- [25] T.-S. Tseng, K.-C. Tsai, W.-C. Chen, Y.-T. Wang, Y.-C. Lee, C.-K. Lu, M.-J. Don, C.-Y. Chang, C.-H. Lee, H.-H. Lin, H.-J. Hsu, N.-W. Hsiao, *J. Agric. Food Chem.* 2015, **63**, 6181.
- [26] Z. Shen, Y. Wang, Z. Guo, T. Tan, Y. Zhang, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2019, **34**, 1633.
- [27] F. Errante, P. Ledwoń, R. Latajka, P. Rovero, A. M. Papini, *Front. Chem.* 2020, **8**, 572923.
- [28] J. Park, H. Jung, B. Jang, H.-K. Song, I.-O. Han, E.-S. Oh, *Sci. Rep.* 2020, **10**, 262.
- [29] J. Park, H. Jung, K. Kim, K.-M. Lim, J. Kim, E. Jho, E.-S. Oh, *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018, **31**, 374.
- [30] P. Ledwoń, F. Errante, A. M. Papini, P. Rovero, R. Latajka, *Chem. Biodivers.* 2021, **18**, e2000833.
- [31] P. Ledwoń, A. M. Papini, P. Rovero, R. Latajka, *Materials (Basel)*. 2021, **14**, 3217.

Praca wpłynęła do Redakcji 27 lutego 2023 r.

