

WYBRANE ANTYBIOTYKI NUKLEOZYDOWE
SELECTED NUCLEOSIDE ANTIBIOTICS

**Justyna Samaszko-Fiertek*, Barbara Dmochowska,
Rafał Ślusarz, Janusz Madaj**

*Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Pracownia Chemii Cukrów
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
e-mail: j.samaszko-fiertek@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Biosynteza antybiotyków urydynonukleozydowych

2. Wybrane antybiotyki nukleozydowe

2.1. Tunikamycyna

2.2. Mureidomycyna

2.3. Muramycyna

2.4. Kapuramycyna

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Janusz Madaj, prof. nadzw. UG, ukończył studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w roku 1989. W tym samym roku podjął pracę w Zakładzie Chemii Cukrów UG. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w roku 1995. W latach 1997-8 odbył staż naukowy w Case Western Reserved University w Cleveland, Ohio USA w grupie profesora Vincenta M. Monnier. W roku 2004 uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych po przedstawieniu rozprawy na temat: „Badania dróg tworzenia i przemian wybranych związków cukrowych”. Jego aktualne zainteresowania naukowe skupiają się na chemii organicznej ze szczególnym uwzględnieniem chemii węglowodanów. Ostatnio swoje prace koncentruje na badaniach mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich oraz wpływem na to oddziaływanie fragmentów cukrowych.

Dr Barbara Dmochowska w roku 1994 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Tematyka badawcza: tworzenie czwartorzędowych soli *N-D*-glikoamoniowych i alditoliloamoniowych z udziałem amin o potencjalnych właściwościach biologicznych.

Dr Justyna Samaszko-Fiertek w roku 2004 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w roku 2010. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Tematyka badawcza: badaniach mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich, opracowanie metod syntezy nowych pochodnych antybiotyków glikopeptydowych.

Dr Rafał Ślusarz ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Gdańskim. Także na Wydziale Chemii UG, w 2004 roku uzyskał stopień doktora nauk chemicznych, po obronie rozprawy pt. „Symulowanie dynamiką molekularną blokowania i aktywacji receptorów sprzężonych z białkiem G”. Obecnie zajmuje się badaniem zmian konformacyjnych układów cukrowych i glikoproteinowych podczas swoistego oddziaływania z fragmentami konstrukcyjnymi komórek bakteryjnych oraz enzymami organizmów wyższych metodami modelowania molekularnego. Jego warsztat pracy obejmuje dynamikę molekularną, analizę statystyczną, optymalizację, dokowania oraz badanie oddziaływań międzycząsteczkowych

ABSTRACT

Every year there has been a growing increase in infections caused by strains of bacteria resistant to multiple drugs. This prompts scientists to search for new antibiotics that would be able to fight these infections.

New therapeutics used in medicine, which offer greater hopes are nucleoside antibiotics. They represent a large family of natural compounds exhibiting a variety of biological functions [1]. These include antifungal, antiviral, antibacterial, insecticides, immunosuppressants or anticancer properties. These broad-spectrum antibiotics can be divided into three main groups:

- antibacterial nucleoside antibiotics, responsible for the inhibition of bacterial translocation of phospho-*N*-acetylpentapeptides, involved in the biosynthesis of peptidoglycan cell wall of bacteria;
- antifungal nucleoside antibiotics, which role is to inhibit chitin synthase, or stopping construction of the cell wall of fungi;
- antiviral antibiotics nucleoside, their mechanism of action is mainly based on blocking the biosynthesis of proteins by peptide inhibition transferase.

In recent years much attention has been focused on the construction, mechanism of action and biosynthesis of antibiotics [1–3]. The development of genetic engineering has opened the way for combinatorial biosynthesis and obtaining new or hybrid compounds. In this work we would like to discuss some of bioactive naturally occurring nucleoside antibiotics, such as tunicamycin (Fig. 6) [19–22], mureidomycin (Fig. 8) [31–34], muramycin (Fig. 9) [36] or capuramycin (Fig. 10) [38].

Keywords: nucleoside antibiotics, tunicamycin, mureidomycin, muramycin, capuramycin

Słowa kluczowe: antybiotyki nukleozydowe, tunikamycyna, mureidomycyna, muramycyna, kapuramycyna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ATP	– ang. <i>adenosine triphosphate</i>
CapP	– ang. <i>ATP-dependent capuramycin phosphotransferase</i>
CapS	– ang. <i>S-adenosylmethionine-dependent carboxyl methyltransferase</i>
CapW	– ang. <i>ATP-independent transacylase</i>
GalNAc	– ang. <i>N-acetylgalactosamine</i>
GlcNAc-1-P	– ang. <i>N-acetylglucosamine-1-phosphate</i>
GlyU	– ang. <i>5'-C-glycyluridine</i>
LipK	– ang. <i>PLP-dependent L-threonine:uridine-5'-aldehyde transaldolase</i>
LipL	– ang. <i>non-heme iron(II)-dependent dioxygenase</i>
LipM	– ang. <i>UTP:5-amino-5-deoxy-α-D-ribose-1-phosphate uridylyltransferase</i>
LipN	– ang. <i>5-amino-5-deoxyribosyltransferase</i>
LipO	– ang. <i>L-methionine:UA aminotransferase</i>
LipP	– ang. <i>5'-amino-5'-deoxyuridine phosphorylase</i>
MIC	– ang. <i>minimal Inhibitory Concentration</i>
MRDs	– ang. <i>mureidomycins</i>
Mtb	– ang. <i>mycobacterium tuberculosis</i>
SAM	– ang. <i>S-adenosylmethionine</i>
TB	– ang. <i>tuberculosis</i>
TunA	– ang. <i>tunicamycin dehydratase</i>
TunF	– ang. <i>tunicamycin epimerase</i>
UA	– ang. <i>uridine-5'-aldehyde</i>
UDP-GlcNAc	– ang. <i>uridine diphosphate N-acetylglucosamine</i>
UMP	– ang. <i>uridine-5'-monophosphate</i>
WHO	– ang. <i>World Health Organization</i>

WPROWADZENIE

Rok roczny wzrost zachorowań wywołanych zarówno przez bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne zmusza do poszukiwań coraz to nowszych terapii w walce z tymi drobnoustrojami. Nowymi terapeutykami wykorzystywanymi w leczeniu, w których pokłada się coraz większą nadzieję są antybiotyki nukleozydowe. Stanowią one bardzo dużą rodzinę związków naturalnych wykazującymi się różnorodnymi funkcjami biologicznymi [1]. Zalicza się do nich między innymi właściwości antygrzybiczne, antywirusowe, antibakteryjne, owadobójcze, immunosupresyjne czy działanie przeciwnowotworowe. Dzięki tak szerokiemu spektrum działania możemy antybiotyki nukleozydowe podzielić na trzy główne grupy:

- antybiotyki nukleozydowe antibakteryjne, które odpowiedzialne za inhibicję translokazy bakteryjnej fosfo-*N*-acetylmuramylo-pentapeptydowej, biorącej udział w biosyntezie peptydoglikanu ściany komórkowej bakterii;
- antybiotyki nukleozydowe o właściwościach antygrzybiczych, których rola polega na inhibicji syntetazy chityny, czyli powstrzymaniu budowy ściany grzybów;
- antybiotyki nukleozydowe o właściwościach antywirusowych, ich mechanizm działania opiera się głównie na blokowaniu biosyntezy białek, poprzez inhibicję peptydowej transferazy.

W ostatnich latach bardzo dużo uwagi skupiono na budowie, mechanizmie działania czy biosyntezie antybiotyków [1–3]. Rozwój inżynierii genetycznej otworzył drogę do biosyntezy kombinatorycznej i otrzymywania nowych lub hybrydowych związków.

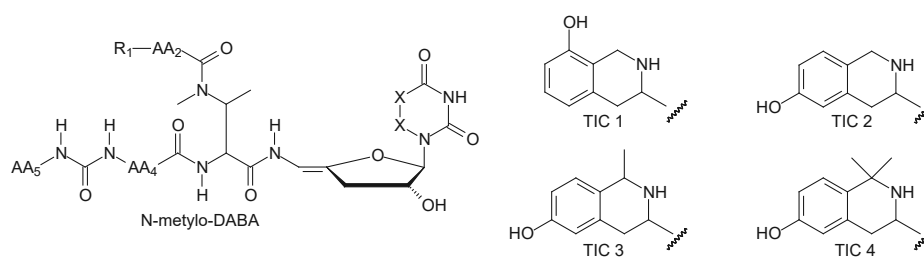
Można by również dokonać innego podziału antybiotyków nukleozydowych niż ten oparty na ich właściwościach. Mógłby być on uzależniony od budowy, w tym w szczególności od różnorodności zasad nukleinowych w strukturze związku. W tej pracy pragniemy omówić kilka bioaktywnych, naturalnie występujących antybiotyków nukleozydowych, takich jak mureidomycyna, muramycyna, tunikamycyna czy kapuramycyna.

1. BIOSYNTeza ANTYBIOTYKÓw URYDYNONUKLEOZYDOWYCH

Budowa antybiotyków nukleozydowych jest bardzo złożona. W swej strukturze zawierają dużą liczbę istotnych grup funkcyjnych – niezbędnych w mechanizmie ich działania. Wskazuje to również na bardzo nietypowy proces ich biosyntezy. Z uwagi na szybki rozwój inżynierii genetycznej oraz dostępności coraz to nowych klastrów genów – badania nad biosyntezą antybiotyków nukleozydowych stały się przedmiotem zainteresowania wielu ośrodków badawczych. Wpłynęło to na gwałtowny rozwój i przyrost wiedzy zarówno na poziomie genetycznym, jak również biochemicznym [1].

Biosynteza antybiotyków nukleozydowych jest procesem wieloetapowym. Grupa antybiotyków takich, jak mureidomycyna, lipozydomyocyna (ang. *liposidomycin*), tunikamycyna (ang. *tunicamycin*) czy kapuramycyna (ang. *capuraycin*) określane są niekiedy jako związki urydyno-nukleozydowe. Do tej grupy zaliczyć możemy cztery podgrupy antybiotyków: urydylopepydowe, urydylolipopeptydowe, urydylolipodisacharydowe oraz urydyloglikozylopeptydowe.

Wśród pochodnych urydylopeptydowych ważne miejsce zajmują pacydamycyna (ang. *pacidamycin*), napsamycyna (ang. *napsamycin*), mureidomycyna (ang. *mureidomycin*), sansanmycyna (ang. *sansanmycin*). Ich struktura opiera się na pseudotetrapentapeptydowym rdzeniu, do którego przyłączony jest bardzo rzadko spotykany nukleozyd 3', 4', 5'-enaminourydyny (Rys. 1) [1].

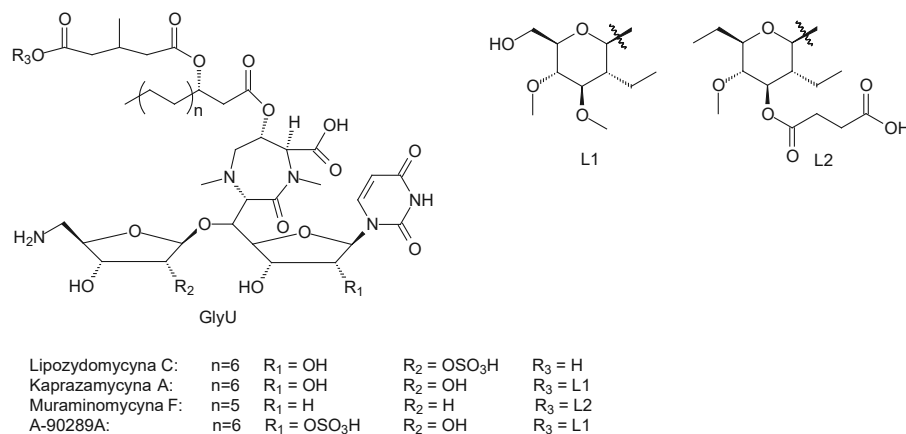


	R1	AA3	AA4	AA5	X-X
Pacidamycyna 1/2/3	Ala	<i>m</i> -Tyr	Ala	Trp/Phe/ <i>m</i> -Tyr	HC=CH
Pacidamycyna 1/5/5T	–	<i>m</i> -Tyr	Ala	Trp/Phe/ <i>m</i> -Tyr	HC=CH
Pacidamycyna 6/7	Gly	<i>m</i> -Tyr	Ala	Trp/Phe	HC=CH
Pacidamycyna D/4N	–	Ala/TIC 1	Ala	Trp	HC=CH
Napsamycyna A/B	–	TIC 2/TIC 3	Met	<i>m</i> -Tyr	HC=CH
Napsamycyna C/D	–	TIC 2/TIC 3	Met	<i>m</i> -Tyr	H ₂ C-CH ₂
Mureidomycyna A/C	–/Gly	<i>m</i> -Tyr	Met	<i>m</i> -Tyr	HC=CH
Mureidomycyna B/D	–/Gly	<i>m</i> -Tyr	Met	<i>m</i> -Tyr	H ₂ C-CH ₂
Sansanmycyna A/B/C	–	<i>m</i> -Tyr	Met/Leu/Met	Trp	HC=CH
Sansanmycyna D/E	–	<i>m</i> -Tyr	Met/ Met	Trp	HC=CH
Sansanmycyna F/G	–	TIC 4	Met/Leu	<i>m</i> -Tyr	HC=CH
Sansanmycyna H	–	<i>m</i> -Tyr	Met	Tyr	HC=CH

Rysunek 1. Struktura chemiczna wybranych urydylopeptydowych antybiotyków [1]

Figure 1. Chemical structures of representative uridyl-peptide antibiotics [1]

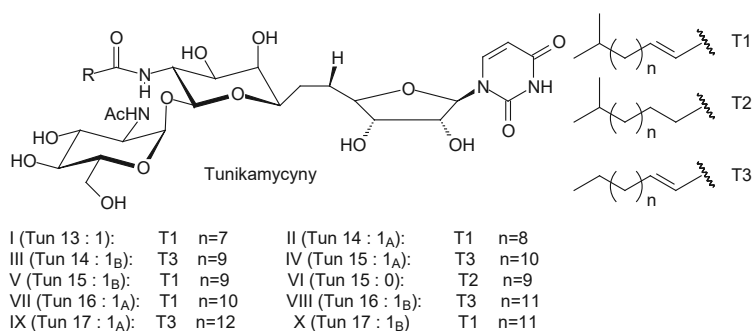
Lipozydomyocyna, kaprazamycyna czy muraminomycyna są głównymi przedstawicielami antybiotyków urydylolipopeptydowych. Trzon strukturalny tych związków oparty jest na 5'-glicylourydynie (GlyU), w ich budowie obecne są również aminorybofuranozyd, diazapanon oraz kwasy tłuszczowe o zmiennej długości łańcucha (Rys. 2).



Rysunek 2. Struktura chemiczna wybranych urydylopolipeptydowych antybiotyków [1]

Figure 2. Chemical structures of representative uridylyl lipopeptide antibiotics [1]

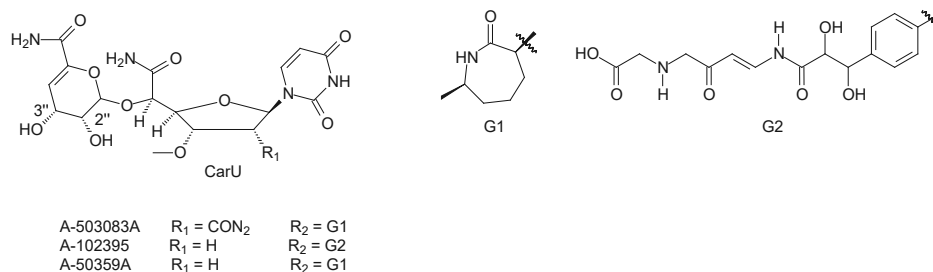
Przedstawicielem kolejnej grupy leków nukleozydowych jest tunikamycyna (Rys. 3). Zaliczana jest ona do klasy antybiotyków urydylolipodisacharydowych. Jej struktura opiera się w głównej mierze na występującym bardzo rzadko rdzeniu 11 węglowej aminodialdozy, uracylu, *N*-acetylo-*D*-glukozaminy (GlcNAc) oraz kwasów tłuszczowych [1].



Rysunek 3. Struktura chemiczna wybranych urydylolipodisacharydowych antybiotyków [1]

Figure 3. Chemical structures of representative uridylyl lipodisaccharide antibiotics [1]

Wśród urydyloglikosylopolipeptydowych antybiotyków wyróżniamy m.in. kapuramycynę oraz związki A-503083, A-102395 i A-500359. Główny ich trzon strukturalny stanowi 5'-karbamoilourydyna (CarU), do którego podstawiony jest nienasycony kwas heksauronowy oraz pierścień aminokaprolaktamu (Rys. 4).



Rysunek 4. Struktura chemiczna wybranych urydylglikosylopeptydowych antybiotyków [1]
 Figure 4. Chemical structures of representative uridyloglycosylpeptide antibiotics [1]

Duży wkład w rozwój nauki i poznanie procesu biosyntezy antybiotyków nukleozydowych włożył Ch. Walsh wraz ze współpracownikami [4–8]. Wykazali oni, że w wyniku porównania klasterów genów białka biorącego udział w biosyntezie pacydamycyny, mureidomycyny czy sansamycyna wykazują się one bardzo dużym podobieństwem sekwencyjnym.

Wszystkie niezbędne aminokwasy biorące udział w procesie biosyntezy pochodzą z metabolizmu pierwotnego, oprócz *m*-tyrozyny (*m*-Tyr) oraz kwasu 2,3-diaminomasłowego (Daba) [6]. Podstawione są one do dziewięciu białek wchodzących w skład nierybosomalnej peptydowej syntetazy (NRPS) [9].

Cechą charakterystyczną tego typu syntetazy jest inicjacja reszty aminokwasowej Daba, a dopiero potem nadbudowywany jest łańcuch peptydowy w obu kierunkach [4].

Na Rysunku 5 zaprezentowana jest biosynteza fragmentów urydyny i jej pochodnych z antybiotyku. Goss wraz ze współpracownikami wykazali, że biogeneza 3'-deoksy-4',5'-enaminourydyny opiera się na trzech etapach (Rys. 5 a) [10].

W przypadku antybiotyków typu urydyllopeptydowych, np. mureidomycyny w pierwszym etapie przy udziale dehydrogenazy Pac11/PacK urydyna jest utleniana do urydino-5'-aldehydu (UA). Poddawany jest on następnie reakcji 3',4'-dehydratacji i 5'-transaminacji przy udziale enzymów z rodziny Cupin (Pac13/PacM) oraz pyridoksal-5'-fosforano (PLP) zależnej aminotransferazy (Pac5/PacE).

Odkryto, że w antybiotyku lipopeptydowym (np. kaprazamycynie czy mureidomycynie) aż sześć genów (LipK, LipL, LipO, LipP, LipM i LipN) jest niezbędnych do utworzenia ugrupowania aminorybozylowego (Rys 5 b). W pierwszym etapie przy udziale LipL następuje oksydacyjna defosforylacja 5'-monofosforylowej urydyny UMP do UA [11]. Po czym w wyniku działania aminotransferazy UA (LipO) UA przekształcana jest w 5'-amino-5'-deoksyurydynę. Związek ten stanowi substrat w reakcji z fosforylaza LipP prowadzącej do otrzymania 5'-amino-5'-deoksy- α -D-rybozo-1-fosforanu. W kolejnym etapie pochodna ta przekształcana jest w 5'-amino-5'-deoxy- α -D-rybozo-1-fosforan przy udziale dwóch enzymów wykorzystywanych w reakcjach glikozylacji. Cukier ten przekształcany jest następnie w UDP-5'-amino-5'-deoksy- α -D-rybozę. Aktywatorem tej reakcji jest nukle-

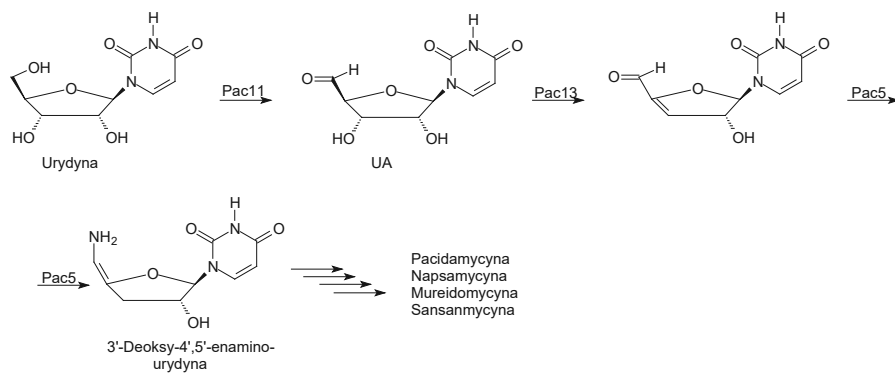
otydylotransferaza – LipM. Przy udziale glikozylotransferazy LipN pochodna UDP przenoszona jest do akceptora w celu zsyntetyzowania fragmentu disacharydowego. [12] Potencjalnym akceptorem w tego typu reakcji jest 5'-C-glicylourydyna [13].

Klaster genów niezbędny do biosyntezy tunikamycyny został już dobrze poznany [14, 15]. TunA oraz TunF oznaczają odpowiednio dehydratazę oraz epimerazę, enzymy konieczne do utworzenia unikalnego pośredniego eteru enolowego – UDP-6-deoksy-5,6-eno-*N*-acetylo-*D*-galaktozaminy (GalNAc), gdy substratami reakcji był UDP-GlcNAc oraz urydyna [16].

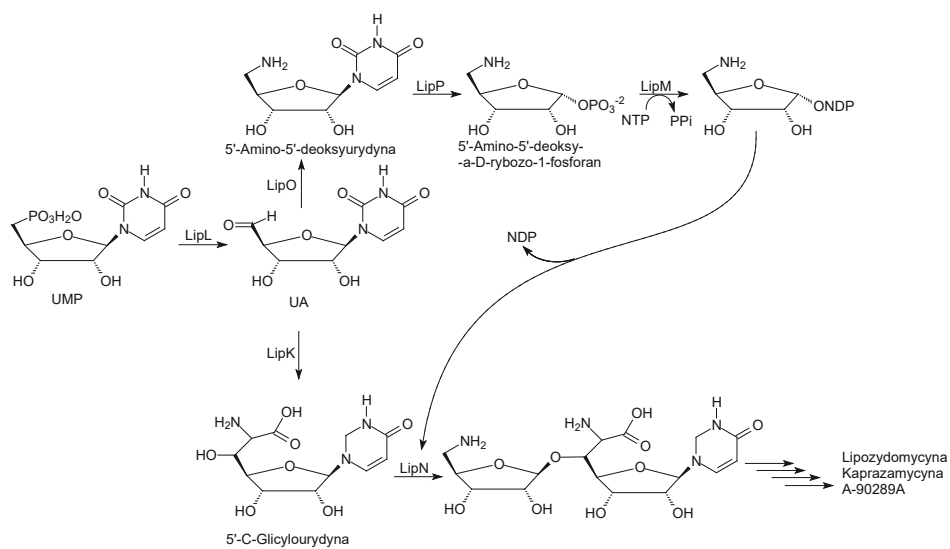
Na Rysunku 5b przedstawiona została również biosynteza kolejnego antybiotyku jakim jest kapuramycyna. Zakłada się CapP jest ATP- kapuramycyno zależną transferazą odpowiedzialną za przeniesienie reszty γ -fosforanowej z ATP na grupę 3'-hydroksylową reszty nienasyconego kwasu heksuronowego w przypadku A-503083 B [16].

CapS zaliczana jest do *S*-adenozylometioninowej (SAM) zależnej karboksylometylowej transferazy i odpowiedzialna jest za aktywację ugrupowania kwasu karboksylowego i przekształcenia go w ester metylowy. W obecność wolnej reszty *L*-aminokaprolaktamu, gen CapW przekształca wiązanie estrowe w nowe wiązanie amidowe (Rys. 5c). CapS oraz CapW pełnią bardzo ważną rolę w biosyntezie antybiotyku. Reakcje przez nią katalizowane stanowią ATP-niezależną strategię aktywacji grupy karboksylowej i tworzenie międzycząsteczkowego wiązania amidowego [17, 18].

a)



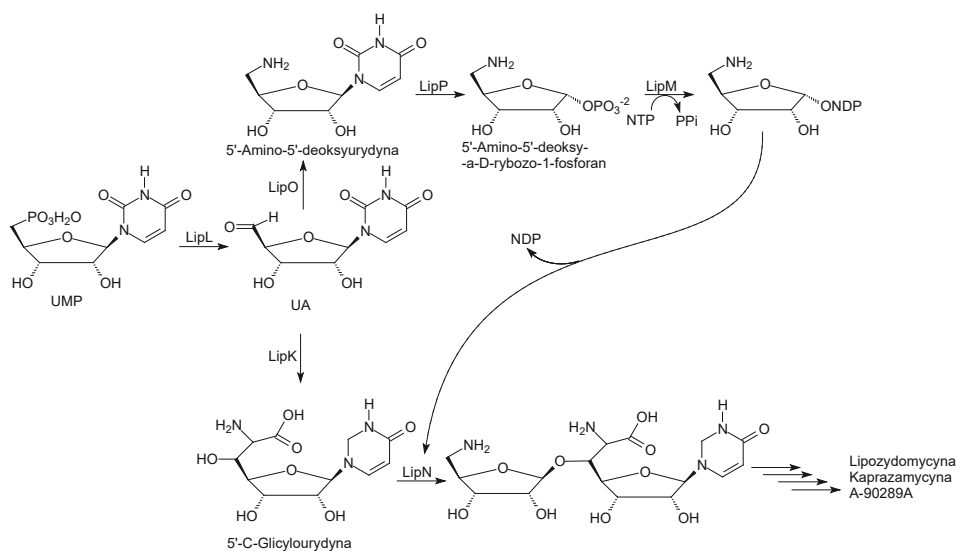
b)



Rysunek 5. Biosynteza antybiotyków nukleozydowych [10, 12, 18]

Figure 5. Biosynthesis pathways of nucleoside antibiotics [10, 12, 18]

c)

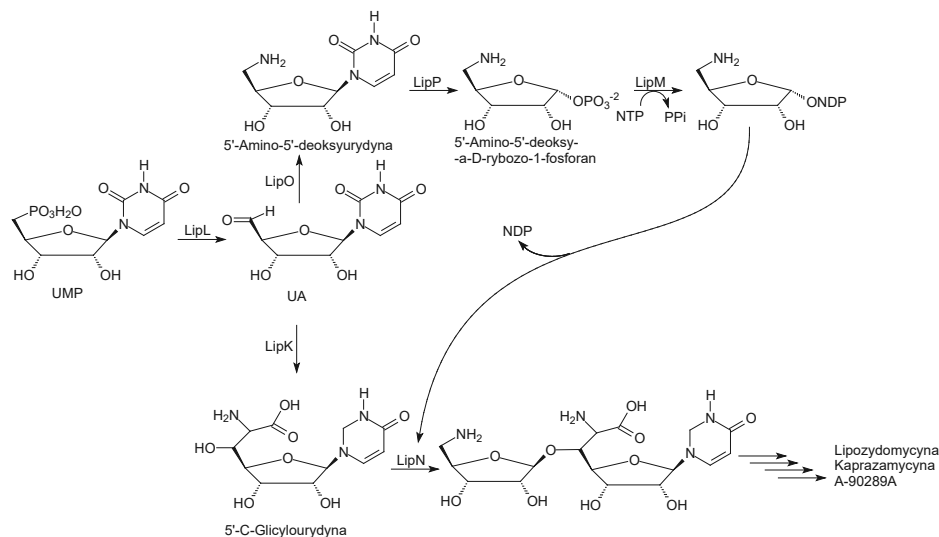


Rysunek 5. Ciąg dalszy
Figure 5. Continuation

2. WYBRANE ANTYBIOTYKI NUKLEOZYDOWE

2.1. TUNIKAMYCINA

Jednym z pierwszych odkrytych antybiotyków nukleozydowych była tunikamycyna. W 1971 r. grupa badawcza pod kierunkiem Takatsuki oraz Tamura wyizolowała ją ze szczepu *Streptomyces lysosuperficus nov. sp.* [19–21]. Odkrycie tego inhibitora okazało się niezwykle pomocne w badaniach nad zależnością struktury a funkcją glikoprotein. Tunikamycyna okazała się skutecznym inhibitorem w badaniach nad reakcją *N*-glikozylacji wielu protein. Powstrzymuje ona przyłączenie fragmentu cukrowego do bardziej złożonej struktury (Rys. 6) [22].



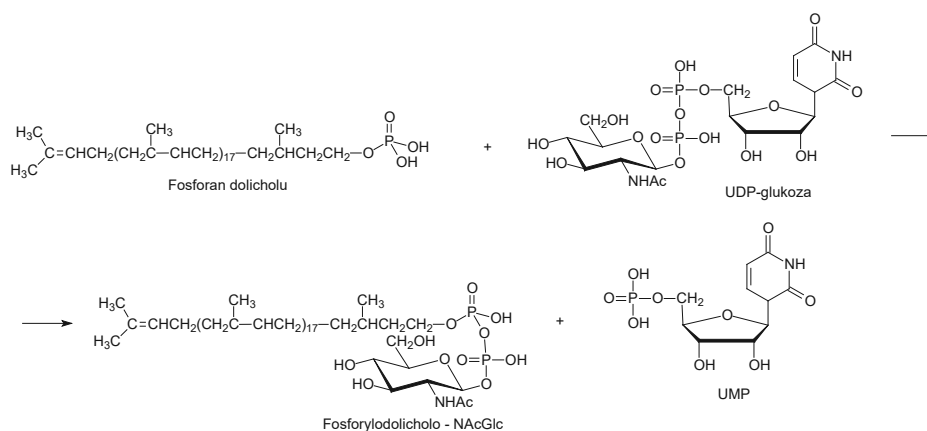
Rysunek 6. Struktura tunikamycyny i jej analogów [22]

Figure 6. Structures of the various tunicamycin analogs [22]

Struktura tunikamycyny zawiera ugrupowanie urydyny, do którego przyłączone są dwa *O*-glikozydowo połączone cukry wraz z ugrupowaniem kwasu tłuszczowego (Rys. 6) [22, 23]. Istnieje wiele homologów tego antybiotyku nukleozydowego różniących się między sobą przede wszystkim wielkością oraz strukturą przyłączonych kwasów tłuszczowych.

Jedynym z najważniejszych homologów jest tunikamycyna V. Syntezę chemiczną tego związku zaprezentował w swojej pracy Goussalt [24].

Wiele glikoprotein zawiera wspólny rdzeń mannozy i GlcNAc w obrębie łańcucha oligosacharydowego, który poprzez wiązanie *N*-glikozydowe podstawiony jest do reszty L -asparaginy.[25] Główny rdzeń łańcucha oligosacharydowego – w strukturze $(\text{Man})_n \alpha \rightarrow \text{Man} \beta \rightarrow (\text{GlcNAc})_2$ – zakotwiczony jest do nośnika lipidowego dolicholu przed przyłączeniem/transferem sacharydu do białka.



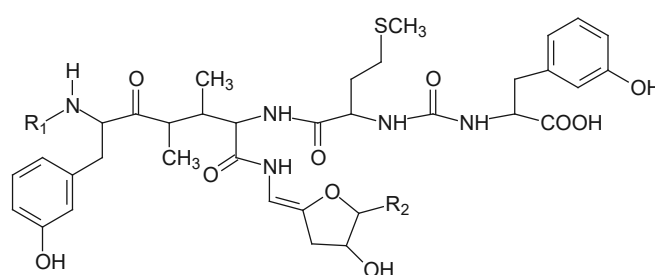
Rysunek 7. Synteza pirofosforylodolichylo-GlcNAc [26–28]

Figure 7. Reaction of the synthesis of dolichylpyrophosphoryl-GlcNAc [26–28]

Istotną funkcją tunikamycyny jest inhibicja enzymu – transferazy GlcNAc-1-P - odpowiedzialnego za syntezę lipidopłączonych oligosacharydów. Już w pierwszym etapie biosyntezy lipidopłączonego oligosacharydu uniemożliwia on tworzenie się pirofosforylodolichylo-GlcNAc (Rys. 7) [26–28]. Odkryto również, że uniemożliwia tworzenie się GlcNAc-pirofosforylopoliprenolu w tkankach roślin oraz grzybów [29, 30].

2.2. MUREIDOMYCINA

Mureidomycyny (MRDs) klasy A, B, C i D to nowe antybiotyki peptydylonukleozydowe, które zostały wyizolowane z *Streptomyces flavidovirens* SANK 60486, (Rys. 8) [31–34].



	R ₁	R ₂
MRD A	H	Uracyl
MRD B	H	Dihydrouracyl
MRD C	Glicyna	Uracyl
MRD D	Glicyna	Dihydrouracyl

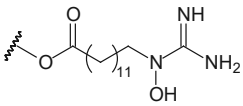
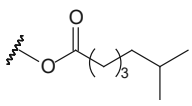
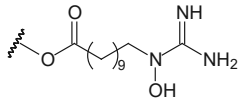
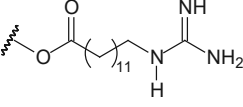
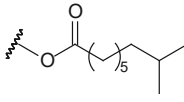
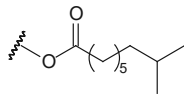
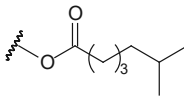
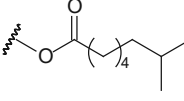
Rysunek 8. Struktura mureidomycin typu A, B, C oraz D [31–34]

Figure 8. Structures of MRDs, A, B, C and D [31–34]

Badania nad aktywnością biologiczną tych związków wykazały, że hamują one syntezę peptydoglikanu *Pseudomonas aeruginosa* [35].

2.3. MURAMYCYNA

Nową klasą związków naturalnych o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych są muramycyny. W 2002 roku McDonald wraz ze współpracownikami wyizolował je po raz pierwszy z bulionu *Streptomyces sp.* Wówczas udało im się scharakteryzować 19 naturalnie występujących muramycyn (Rys. 9) [36].

	R ¹	R ²	R ³		R ¹	R ²	R ³
A1		Arib	-OMe	B6		Arib	-OMe
A2		Arib	-OMe	B7	Tak jak B6	Arib	-OH
A3		Arib	-OMe	C1	-OH	Arib	-OMe
A4	Tak jak A1	Arib	-OH	C2	-OH	Arib	-OH
A5	Tak jak A1	-OH		C3	-OH	Arib	-H
B1		Arib	-OMe	C4	-OH	-OH	
B2		Arib	-OMe	D1	-H	Arib	-OMe
B3		Arib	-OMe	D2	-H	Arib	-OH
B4		Arib	-OMe	D3	-H	Arib	-H
B5	Tak jak B4	Arib	-OH				

Rysunek 9. Struktury muramycyn wyizolowanych przez grupę McDonalds [36]

Figure 9. Muramycin structures isolated by McDonalds [36]

Antybiotyki te są pochodnymi urydyny, a aktywność ich w głównej mierze opiera się na inhibicji *MraY*, kluczowego enzymu biorącego udział w wewnątrzkomórkowej biosyntezie peptydoglikanu ściany komórkowej [37]. Budowa muramycin scharakteryzowana została z wykorzystaniem jedno- i dwu-wymiarowego widma NMR oraz spektrometrii mas FT [36].

Głównym trzonem wchodzącym w skład budowy muramycin jest motyw glicylourydynowy. Poprzez mostek aminopropylowy połączony jest on z ugrupowaniem peptydowym zbudowanym z reszt L-leucyny (lub L-hydroksyleucyny), L-epikapreomycydyny (nonproteinogenicznej pochodnej reszty L-argininy) oraz L-waliny. Reszta urydyny w pozycji 5' glikozylowana jest resztą aminorybozy, a w niektórych przypadkach do łańcucha bocznego reszty L-hydroksyleucyny przytwierdzony jest łańcuch lipofilowy.

Wśród 19 związków wyróżniono 4 klasy (A-D). Struktura ich różni się przede wszystkim resztą L-leucyny oraz obecnością lipofilowego łańcucha bocznego oraz grupą aminową w cząsteczce cukru (Rys. 9).

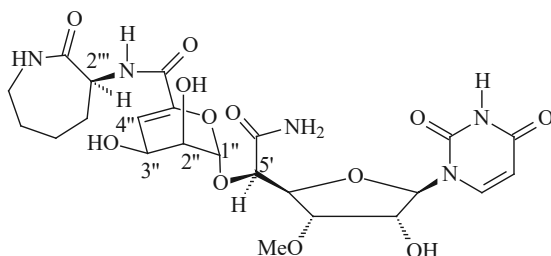
Na przykład w przypadku muramycin typu A5 oraz C4 nieobecna jest reszta aminorybozy. Związki te są produktami hydrolizy muramycin. Pozostałe różnice w budowie w serii A i B wynikają z różnej długości lipofilowego łańcucha bocznego, który dodatkowo w przypadku klasy A jest funkcjonalizowany resztą guanidynową lub hydroksyguanidynową w pozycji ω . Natomiast w serii B jest rozgałęziony.

Muramycyny klasy C posiadają niesfunkcjonalizowaną resztę L-hydroksyleucyny, a w przypadku serii D reszta L-leucyny nie występuje.

Wśród wszystkich muramycin największą aktywność biologiczną przypisuje się muramycynie A1. Wykazuje się ona wysoką aktywnością głównie przeciwko bakteriom Gram-dodatnim (*Staphylococcus* MIC: 2–16 ng/ml *Enterococcus* MIC: 16–64 μ g/ml), ale również kilka bakterii Gram-ujemnych (*E. coli* MIC: do 0,03 g/ml) [36].

2.4. KAPURAMYCYNA

Kapuramycyna stanowi kolejny przykład antybiotyku nukleozydowego. Wyizolowana została po raz pierwszy w 1986 roku ze szczepu *Streptomyces griseus* 446-S3. Już w 1988 roku Seto, Clardy wraz ze swoimi współpracownikami opublikowali strukturę tego antybiotyku bazując na wynikach otrzymanych z analizy widm NMR, analizy X-Ray oraz chemicznej degradacji (Rys. 10) [38].



Rysunek 10. Struktura kapuramycyny [38]

Figure 10. Capuramycin structure [38]

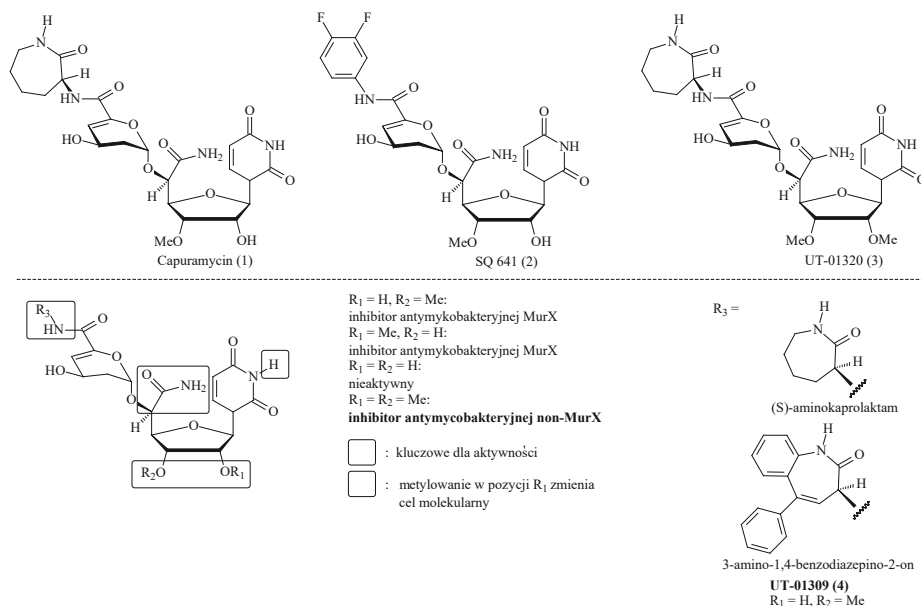
Główny rdzeń struktury kapuramycyny stanowi nukleozyd L-taluronoamidowy, do którego przyłączony jest kwas 4-deoksy-4-heksenowuronowy. Dodatkowo do reszty kwasu za pomocą wiązania peptydowego podstawiony jest 2(S)-aminokaprolaktam [38].

Antybiotykom nukleozydowym typu kapuramycyn przypisuje się szczególną rolę w inhibicji bakteryjnej translokazy typu I. Enzym ten odgrywa szczególnie ważną rolę w biosyntezie fragmentu peptydoglikanu ściany komórkowej bakterii *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).

Właściwości i efektywność działania tego leku daje nadzieję dla wielu osób zakażonych Mtb. Z doniesień Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), wynika że na całym świecie z 42 mln osób zakażonych HIV/AIDS około jednej trzeciej jest zakażonych Mtb, z czego niestety w znacznej części nowych przypadków wykryto szczepy wielolekowej oporności-Mtb. Szczepy te odpowiedzialne są za wzrost zachorowania na gruźlicę (TB), której czas leczenia sięga nawet do 20–28 miesięcy. Dlatego tak ważne jest opracowanie nowej skutecznej terapii w walce ze szczepami opornymi-Mtb [39].

W kapuramycynie i jej analogach pokłada się nadzieję w skutecznej terapii schorzeń wywołanych również szczepami *Mycobacterium*.

W literaturze pojawiły się doniesienia o nowych analogach kapuramycyny (Rys. 11), których niewielkie stężenie antybiotyku rzędu 2,58 µg/ml (dla UT-01320) wystarczy do skutecznego zwalczania infekcji, a dodatkowo wykazuje się bardzo szerokim spektrum działania przeciwko szczepom Mtb [38].



Rysunek 11. Kapuramycyna i przykładowe jej analogi [38]

Figure 11. Structures of capuramycin and its analogs [38]

UWAGI KOŃCOWE

Pojawienie się szczepów opornych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych wymusza poszukiwanie coraz to nowszych kuracji. Wykorzystywanie antybiotyków nukleozydowych w lecznictwie zwiększa skuteczność leczenia złożonych infekcji. A niewątpliwym rozwój biotechnologii i inżynierii genetycznej pozwala na pozyskiwanie nowych analogów i modelowanie nowych, bardziej aktywnych leków.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana z DS 530-8455-D 501-16.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G. Niu, H. Tan, Trends in Microbiology, 2015, **23**, 110.
- [2] M. Winn, R.J. Goss, K. Kimura, T.D. Bugg, Nat. Prod. Rep., 2010, **27**, 279.
- [3] K. Kimura, T.D. Bugg, Nat. Prod. Rep., 2003, **20**, 252.
- [4] C.T. Walsh, W. Zhang, ACS Chem. Biol., 2011, **6**, 1000.
- [5] E.J. Rackham, S. Grüşchow, A.E. Ragab, S. Dickens, R.J.M. Goss, Chembiochem., 2010, **11**, 1700.
- [6] W. Zhang, B. Ostash, C.T. Walsh, Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A., 2010, **107**, 16828.
- [7] L. Kaysser, X. Tang, E. Wemakor, K. Sedding, S. Hennig, S. Siebenberg, B. Gust, Chembiochem. 2011, **12**, 477.

- [8] Q. Li, L. Wang, Y. Xie, S. Wang, R. Chen, B. Hong, *J. Bacteriol.*, 2013, **195**, 2232.
- [9] W. Zhang, I. Ntai, M.L. Bolla, S.J. Malcolmson, D. Kahne, N.L. Kelleher, C.T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 5240.
- [10] A.E. Ragab, S. Grünschow, D.R. Tromans, R.J. Goss, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 15288.
- [11] Z. Yang, X. Chi, M. Funabashi, S. Baba, K. Nonaka, P. Pahari, J. Unrine, J.M. Jacobsen, G.I. Elliott, J. Rohr, S.G. Van Lanen, *J. Biol. Chem.*, 2011, **286**, 7885.
- [12] X. Chi, P. Pahari, K. Nonaka, S.G. Van Lanen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 14452.
- [13] S. Barnard-Britson, X. Chi, K. Nonaka, A.P. Spork, N. Tibrewal, A. Goswami, P. Pahari, C. Ducho, J. Rohr, S.G. Van Lanen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 18514.
- [14] F.J. Wyszynski, A.R. Hesketh, M.J. Bibb, B.G. Davis, *Chem. Sci.*, 2010, **1**, 581.
- [15] W. Chen, D. Qu, L. Zhai, M. Tao, Y. Wang, S. Lin, N.P. Price, Z. Deng, *Protein Cell*, 1, 1093.
- [16] F.J. Wyszynski, S.S. Lee, T. Yabe, H. Wang, J.P. Gomez-Escribano, M.J. Bibb, S.J. Lee, G.J. Davies, B.G. Davis, *Nat. Chem.*, 2012, **4**, 539.
- [17] Z. Yang, M. Funabashi, K. Nonaka, M. Hosobuchi, T. Shibata, P. Pahari, S.G. Van Lanen, *J. Biol. Chem.*, 2010, **285**, 12899.
- [18] M. Funabashi, Z. Yang, K. Nonaka, M. Hosobuchi, Y. Fujita, T. Shibata, X. Chi, S.G. Van Lanen, *Nat. Chem. Biol.*, 2010, **6**, 581.
- [19] A. Takatsuki, K. Arima, G. Tamura, *J. Antibiot.*, 1971, **24**, 215.
- [20] A. Takatsuki, G. Tamura, *J. Antibiot.*, 1971, **24**, 224.
- [21] A. Takatsuki, G. Tamura, *J. Antibiot.*, 1971, **24**, 785.
- [22] A. Sturm, A.A. Bergwerff, J.F.G. Vliegthart, *Eur. J. Biochem.*, 1992, **204**, 313.
- [23] H. Debray, J.-M. Wieruszewski, G. Strecker, H. Franz, *Carbohydr. Res.*, 1992, **236**, 135.
- [24] J. Wantyghem, N. Platzer, M. Giner, C. Derappe, Y. Goussault, *carbohydr. Res.*, 1992, **236**, 181.
- [25] A. Sturm, *eur. J. Biochem.*, 1991, **199**, 169.
- [26] N. Takahashi, T. Hotta, H. Ishihara, M. Mori, S. Tejima, R. Bligny, T. Akazawa, S. Endo, Y. Arata, *Biochem.*, 1986, **25**, 388.
- [27] G. D'Andrea, J.B. Bouwstra, J.P. Kamerling, J.F.G. Vliegthart, *Glycoconjugate J.*, 1988, **5**, 151.
- [28] S. Takayama, A. isogai, C. tsukamoto, H. Shiozawa, Y. Ueda, K. Hinata, K. Okazaki, K. koseki, A. Suzuki, *Agric. Biol. Chem.*, 1989, **53**, 713.
- [29] M. Hayashi, A. Tsuru, T. Mitsui, N. Takahashi, H. Hanzawa, Y. Arata, T. Akazawa, *Eur. J. Biochem.*, 1990, **191**, 287.
- [30] N. takahashi, H. Hitotsuya, H. Hanzawa, Y. Arata, Y. kurihara, *J. biol. Chem.*, 1990, **265**, 7793.
- [31] M. Inukai, F. Isono, S. Takahashi, R. Enokita, Y. Sakaida, T. Haneishi, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1989 **42**(5), 662.
- [32] F. Isono, M. Inukai, S. Takahashi, T. Haneishi, T. Kinoshita, H. Kuwano, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1989 **42**(5), 667.
- [33] M. Inukai, F. Isono, S. Takahashi, R. Enokita, Y. Sakaida, T. Haneishi, *J. Antibiotics*, 1989, **42**, 662.
- [34] F. Isono, T. Katayama, M. Inukai, T. Haneishi, *J. Antibiotics*, 1989, **42**, 674.
- [35] M. Inukai, F. Isono, A. Takatsuki, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, **37**(5), 980.
- [36] L.A. McDonald, L.R. Barbieri, G.T. Carter, E. Lenoy, J. Lotvin, P.J. Petersen, M.M. Siegel, G. Singh, R.T. Williamson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 10260.
- [37] D. Wiegmann, S. Koppermann, M. Wirth, G. Niro, K. Leyerer, Ch. Ducho, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2016, **12**, 769.
- [38] H. Yamaguchi, S. Sato, S. Yoshida, K. Takada, M. Itoh, H. Seto, N. Otake, *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1986, **39**(8), 1047.
- [39] H. Seto, N. Otake, S. Sato, H. Yamaguchi, K. Takada, M. Itoh, H.S.M. Lu, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 2343.