

AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA ZWIĄZKÓW ACETYLENOWYCH POCHODZENIA NATURALNEGO

BIOLOGICAL ACTIVITY OF ACETYLENE COMPOUNDS OF NATURAL ORIGIN

**Monika Kadela-Tomanek¹, Elwira Chrobak¹,
Ewa Bębenek¹, Agnieszka Lubczyńska¹,
Szymon Siudak², Anna Wójcik²,
Agnieszka Otulakowska¹**

¹ Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu,
Katedra i Zakład Chemii Organicznej,

² Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu,
Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej
ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec
e-mail: mkadela@sum.edu.pl

Abstract

Wstęp

1. Związki peptydowe
2. Związki aromatyczne
3. Antybiotyki enodinyowe
4. Sterole
5. Karotenoidy
6. Związki poliacetylenowe

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Mgr inż. Monika Kadela-Tomanek ukończyła studia na kierunkach: chemia (2008) oraz biotechnologia (2009) na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Od 2009 r. pracuje w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Jej zainteresowania naukowe dotyczą syntezy, analizy struktury oraz oceny aktywności biologicznej acetylenowych pochodnych 5,8-chinolinodionów oraz betuliny.

Dr Elwira Chrobak ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach (1986). W latach 1987–1996 pracowała w Katedrze Chemii i Analizy Leków, a od 1996 roku w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2005 roku. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych 4,4-ditlenku 1,2,4-chinotiadiazyny, a także otrzymywaniem oraz analizą struktury i aktywności biologicznej związków uzyskiwanych na drodze modyfikacji chemicznej naturalnego triterpenu – betuliny.

Dr Ewa Bęberek ukończyła studia na Wydziale Matematyczno-Fizyczno-Chemicznym Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach (1996). Od 1996 r. pracuje w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. W 2005 r. uzyskała stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych. Realizowane przez nią badania naukowe związane są z syntezą związków pochodzenia naturalnego w grupie triterpenów pentacyklicznych typu lupanu.

Mgr Agnieszka Lubczyńska ukończyła studia licencjackie na kierunku kosmetologia na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu a następnie kontynuowała naukę na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, uzyskując tytuł magistra. Obecnie jest studentką II roku studiów doktoranckich.

Szymon Siudak jest studentem V roku na kierunku farmacja na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Swoją pracę magisterską zrealizowała w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej w zakresie syntezy i oceny aktywności biologicznej pochodnych betuliny.

Mgr Anna Wójcik ukończyła studia na kierunku Farmacja na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. W 2014 r. zrealizowała swoją pracę magisterską w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej obejmującą syntezę i ocenę aktywności cytotoksycznej acetylenowych pochodnych 5,8-chinolinodionu.

Mgr inż. Agnieszka Otulakowska ukończyła studia na kierunku chemia na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach (2013). Od października 2013 r. pracuje w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

ABSTRACT

The natural acetylenic products containing at least one a carbon-carbon triple bond, are important class of compounds widely distributed in the environment. Development of spectroscopic techniques and methods for the isolation of metabolites allowed the extraction of natural acetylenic compounds. The most of these substances have been obtained from marine organisms, such as: cyanobacteria, algae and sponges. The next source of metabolites are herbal plants, which were used in the Chinese traditional medicine. A many of them show interesting biological activity. The first isolated natural compound possessing an acetylenic unit was dehydromatricaria ester, which was obtained from rhizome European goldenrod (*Solidago virgaurea*). To present day have been found and researched more than 2000 natural acetylenic metabolites.

Due to the chemical structure, natural acetylenic compounds were divided into six groups: peptides, aromatic compounds, enediyne antibiotics, sterols, carotenoids, and poliacetylenic compounds .

This article focuses natural acetylenic substances, which exhibit interesting biological properties, particularly anticancer ones. The review presents many of such metabolites, including fatty alcohols, ketones, acids, ethers, and carotenoids.

Keywords: natural products, acetylenic derivatives, cytotoxicity

Słowa kluczowe: produkty naturalne, pochodne acetylenowe, cytotoksyczność

WSTĘP

Acetylenowe związki pochodzenia naturalnego są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie. Substancje te są głównie produktami metabolizmu organizmów morskich: mięczaków, osłonnic, glonów, mikroalg i gąbek. Wyodrębniono je także z bakterii glebowych, mchów, porostów, grzybów oraz z różnych części morfotycznych roślin, takich jak: korzenie, liście lub nasiona. Metabolity zawierające wiązanie potrójne charakteryzują się szerokim spektrum aktywności biologicznej obejmującym działanie: przeciwbakteryjne przeciwnowotworowe, przeciwprzciwniakowe oraz przeciwgrzybicze [1, 2].

Najprostszy związek organiczny zawierający wiązanie potrójne, etyn, został otrzymany przez Edmunda Davy w 1836 roku. Jednak jego strukturę chemiczną oraz właściwości jako pierwszy opisał francuski chemik Marcellin Berthelot w 1860 roku. On także wprowadził nazwę acetylen [3].

W 1826 roku z kłączy nawłoci pospolitej (*Solidago virgaurea*) wyizolowano ester metylowy kwasu dehydrorumiankowego **1**, pierwszy naturalny związek acetylenowy, który zawiera trzy wiązania potrójne [4]. Francuski badacz Léon-Albert Arnaud w 1892 roku z nasion żółtej śliwki (*Ximenia americana*) wyodrębnił kolejną pochodną, kwas tarirynowy **2**.



Stwierdzono, że związek **2** działa przeciwgrzybiczo w stosunku do drożdżaka *Candida albicans*, dla którego wartość IC₅₀ wynosi 1,04 µg/ml, ale nie wykazuje działania przeciwnowotworowego wobec ludzkich linii komórek nowotworowych, takich jak komórki: piersi (BT-549), gruczołakoraka jajnika (SK-OV-3) oraz czerniaka (SK-MEL) [5].

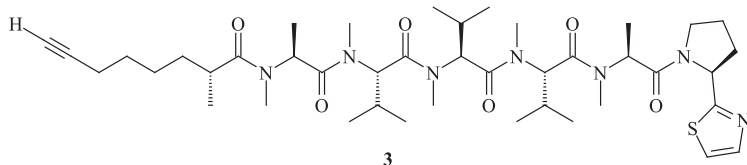
W latach 1960–1980 wraz z rozwojem technik spektroskopowych oraz metod izolacji metabolitów nastąpił przełom w badaniach naturalnych związków acetylenowych. Do dnia dzisiejszego opisano ponad 2000 metabolitów zawierających, co najmniej jedno wiązanie potrójne. Ze względu na budowę chemiczną naturalne związki acetylenowe podzielono na sześć grup [1, 2, 6, 7]: związki peptydowe, związki aromatyczne, antybiotyki enodiyne, sterole, karotenoidy i związki poliacetylenowe.

1. ZWIĄZKI PEPTYDOWE

Acetylenowe związki peptydowe, wytwarzane głównie przez sinice *Lyngbya majuscula*, ze względu na różnice w strukturze chemicznej podzielono na dwie podgrupy. Pierwszą stanowią lipopeptydy o budowie liniowej, które zawierają w swojej

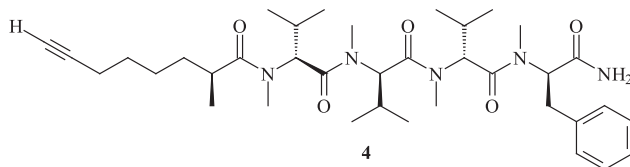
strukturze naturalne aminokwasy połączone z łańcuchami kwasów tłuszczowych posiadających wiązanie potrójne. Do drugiej należą depsipeptydy posiadające cykliczny pierścień zbudowany z reszt aminokwasów oraz kwasów hydroksykarboksylowych, w tym kwasów hydroksyacetylenowych [1].

Przedstawicielem lipopeptydów jest apramid **3** wyodrębniony z sinic *Lyngbya majuscula* występujących u wybrzeży Apra Harbor na wyspie Guam [1, 6].

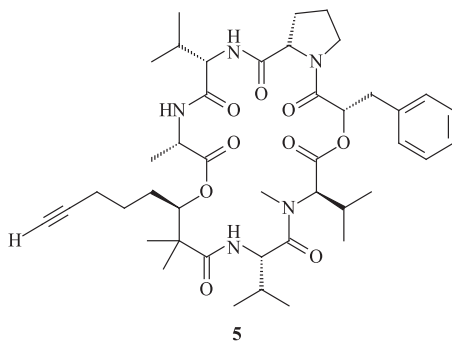


Pochodna **3** charakteryzuje się wysoką cytotoksycznością wobec komórek ludzkich nowotworów jamy ustnej (KB) oraz gruczolakoraka okrężnicy (LoVo), dla których wartości IC_{50} wynoszą odpowiednio 33 ng/ml oraz 11 ng/ml [1, 6, 8].

Z tego samego rodzaju sinic zebranych na plaży Boca del Drago w Panamie uzyskano dragonamid **4**, wykazujący działanie przeciwnowotworowe wobec linii ludzkich komórek nowotworów płuc (A549), gruczolakoraka okrężnicy (HT-29), czerniaka (SK-MEL-28) oraz mysiej białaczki (P338) [6, 9].



Jednym z pierwszych związków depsipeptydowych był kulolid **5**, wyodrębniony w 1996 roku ze ślimaków *Philinopsis speciosa*. W jego strukturze oprócz reszt aminokwasów występują amidy kwasów L-2-hydroksy-3-fenylpropionowego oraz R-2,2-dimetylo-3-hydroksy-7-oktynowego [10].

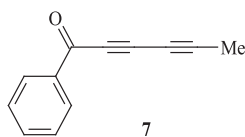


Pochodna **5** wykazuje działanie przeciwnowotworowe wobec linii komórek mysich białaczek P338 oraz L-1210, dla których wartości ID_{50} wynoszą odpowiednio 2,1 μ g/ml i 0,7 μ g/ml [10].

Do depsipeptydów należy również pitipeptolid A **6**, otrzymany z sinic *Lyngbya majuscula* żyjących w jaskiniach Piti Bomb Holes w archipelagu Guam [11]. Związek **6** posiada niską aktywność cytotoksyczną wobec komórek raka jelita grubego LoVo, wykazuje jednak wysokie działanie przeciwbakteryjne oraz stymuluje działanie elastazy, enzymu hydrolizującego wiązanie peptydowe [1, 6].

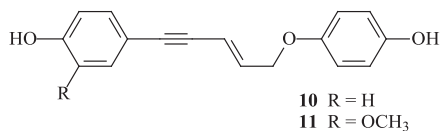
2. ZWIĄZKI AROMATYCZNE

Aromatyczne związki acetylenowe są produktami metabolizmu wtórnego, typowego dla roślin wyższych, grzybów i bakterii. W swojej strukturze zawierają jeden lub kilka pierścieni aromatycznych oraz sprzężony układ wiązań potrójnych. Do tej grupy należy kapilina **7**, wyizolowana z bylicy włosowatej (*Artemisia capillaris*) w 1956 roku.

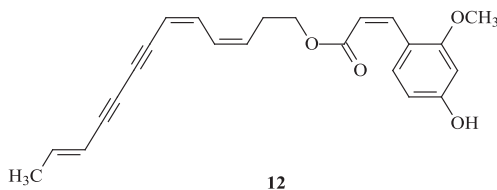


Wykazano, że pochodna acetylenowa **7** działa przeciwgrzybiczo, przeciwzapalnie oraz posiada właściwości hamujące aktywność rakotwórczego wirusa Epsteina-Barr [6, 12]. Dodatkowo kapilina **7** zapobiega apoptozie hepatocytów wywołanej przez transformujący czynnik wzrostu TGF-beta 1. Dowiedziono, że związek **7** w stężeniach w zakresie 1–10 μM wykazuje aktywność cytotoksyczną wobec ludzkich linii komórek nowotworów trzustki (MIA), krtani (HEp-2), płuc (A549) oraz gruczolakoraka jelita grubego (HT-29) [13]. Mechanizm działania przeciwnowotworowego kapiliny **7** polega na zahamowaniu cyklu komórkowego pomiędzy fazą G2 a fazą M, w wyniku czego nie zachodzi proces mitozy a komórka jest kierowana na drogę apoptozy [13].

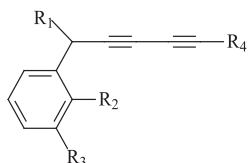
W chińskiej oraz koreańskiej medycynie ludowej jako lek przeciwgorączkowy i przeciwzapalny, od ponad 2000 lat wykorzystywana jest bulwa korzeniowa *Asparagus cochinchinensis* [6, 14]. Z bulwy tej wyizolowano dwie pochodne acetylenowe: asparenydiol **10** oraz 3-metoksyasparenydiol **11**, które wykazują aktywność cytotoksyczną wobec ludzkiej linii komórek nowotworu jamy ustnej (KB), raka jelita grubego (Col-2), raka prostaty (LNCaP) oraz komórek strukturalnych śródbłonka naczyniowego (HUVEC), dla których wartości IC_{50} mieszczą się w zakresie 4–20 $\mu\text{g/ml}$ [6, 15].



Jedną z roślin wykorzystywanych w chińskiej i japońskiej medycynie ludowej jest *Atractylodes lancea*, której kłącze stosowano w leczeniu zaburzeń gastrycznych m.in. dyspepsji funkcjonalnej [6, 16]. Wyizolowana z tego kłącza pochodna **12** powoduje zmniejszenie aktywności enzymów odpowiedzialnych za proces zapalny. Wartości IC_{50} oznaczone wobec 5-lipooksygenazy oraz cyklooksygenazy-1 wynosiły odpowiednio 3,4 μM oraz 1,1 μM [6].

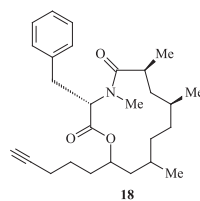
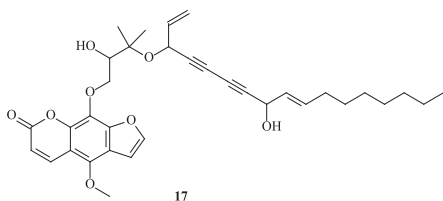


Właściwości przeciwnowotworowe oraz przeciwdrobnoustrojowe wykazują ekstrakty pochodzące z siedmiu gatunków złozenia krzewiastego (*Argyranthemum frutescens*). Z korzenia tej rośliny wyizolowano cztery acetylenowe pochodne **13–16**, które wykazują aktywność przeciwnowotworową. Wartości IC_{50} dla związków **14** i **16** wobec linii komórek HeLa i HEp-2 mieszczą się w zakresie 18–30 $\mu g/ml$. Natomiast związek **15** charakteryzuje się znaczącą aktywnością przeciwbakteryjną wobec bakterii Gram-dodatnich oraz umiarkowanym wpływem na bakterie Gram-ujemne [6, 17].



- 13** $R_1 = OCOOCH_2CH(CH_3)_2$, $R_2 = COOH$, $R_3 = OCH_3$, $R_4 = CH_3$
14 $R_1 = OAc$, $R_2 = COOCH_3$, $R_3 = OH$, $R_4 = CH_3$
15 $R_1 = OAc$, $R_2 = COOCH_3$, $R_3 = OCH_3$, $R_4 = CH_3$
16 $R_1 = OAc$, $R_2 = COOCH_3$, $R_3 = H$, $R_4 = CH_3$

Z korzeni dzięgielu *Angelica japonica* wyizolowano kilka acetylenowych związków aromatycznych wykazujących szerokie spektrum działania biologicznego, takie jak: przeciwdrobnoustrojowe, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, a także hepato- oraz nefroprotektoryjne. Chloroformowy ekstrakt uzyskany z wysuszonych korzeni dzięgielu posiada wysoką aktywność cytotoksyczną wobec komórek linii gruczolakoraka żołądka (MK-1), która jest związana z występowaniem w roślinie furanokumarynowych pochodnych falkarindiolu – japoangelolów A-D [6, 18].



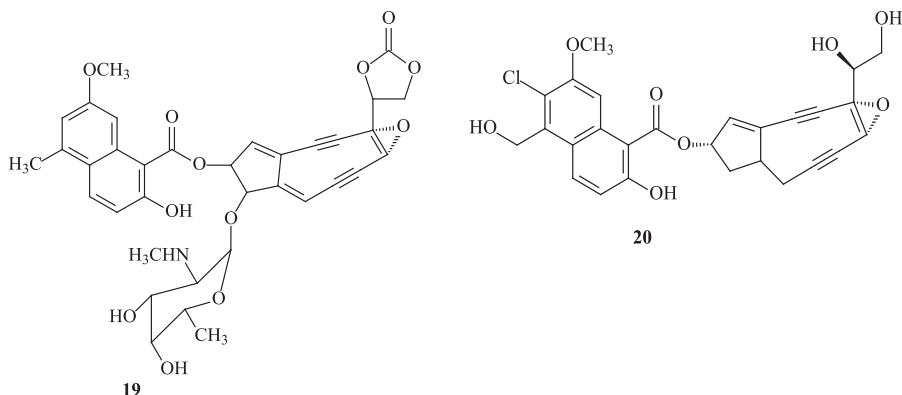
Najbardziej aktywnym jest japoangelol B **17**, który wykazuje także działanie wobec komórek nowotworów szyjki macicy (HeLa) oraz skóry (B16F10) [6].

Bogatym źródłem acetylenowych pochodnych o charakterze aromatycznym jest nie tylko królestwo roślin, ale także prymitywne zwierzęta wodne. Z gąbek rodzaju *Spongia sp.* występujących w wodach Południowego Pacyfiku w okolicach wysp Vanuatu wyodrębniono makrolidowy 13-członowy związek o nazwie spongi-depsyna **18**, który wykazuje właściwości cytotoksyczne wobec linii mysich komórek włókniamięsa (WEHI-164) oraz linii makrofagów mysich J774.A1 o wartościach IC_{50} mieszczących się w zakresie od 0,42–0,56 μM [6, 19].

3. ANTYBIOTYKI ENODIYNOWE

Antybiotyki enodiynowe należą do jednych z najsilniej działających związków przeciwnowotworowych i przeciwbakteryjnych. Niezwykłe właściwości biologiczne tych związków wynikają z obecności w ich strukturze chemicznej wysoce nienasyconego pierścienia makrocyklicznego zawierającego dwa wiązania potrójne oraz jedno wiązanie podwójne w układzie sprzężonym [20]. Ze względu na wielkość pierścienia makrocyklicznego antybiotyki podzielono na dwie podgrupy: posiadające 9- i 10-członowy pierścień enodiynowy.

Związki zawierające 9-członowy pierścień w temperaturze pokojowej ulegają samorzutnej cykloaromatyzacji, z tego powodu przeważnie połączone są z częścią białkową (apoproteiną), która stabilizuje antybiotyk. Do tej podgrupy związków należy neokarcynostatyna, pierwszy antybiotyk enodiynowy wyizolowany z szczepu bakterii *Streptomyces carzinostaticus*, występujący jako kompleks o składzie 1:1 chromofor **19** z apoproteiną [21]. Obydwa fragmenty neokarcynostatyny są połączone ze sobą niekowalencyjnym oddziaływaniem i można je łatwo oddzielić od siebie poprzez ekstrakcję [22, 23]. Część chromoforowa odpowiada za właściwości przeciwnowotworowe, natomiast apoproteina jest zdolna do rozkładu histonów na krótkie peptydy i w ten sposób ułatwia dostęp chromoforu do łańcucha DNA [22].



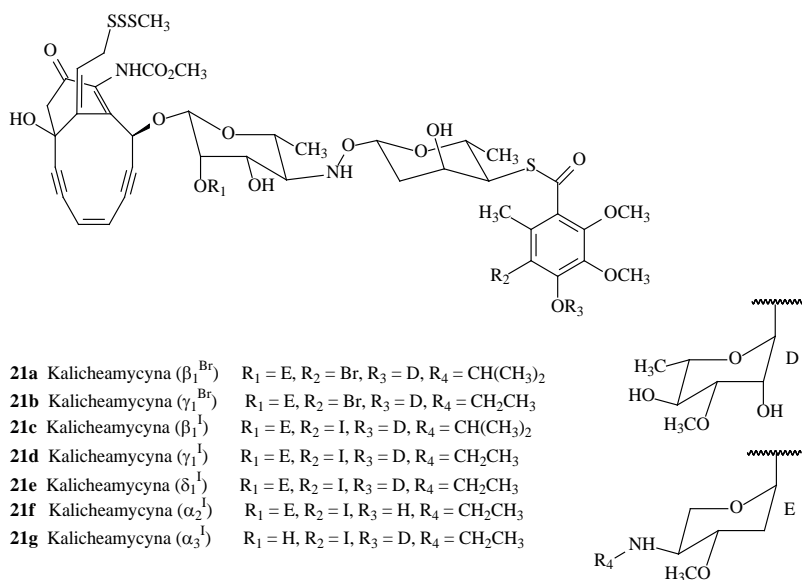
Neokarcynostatyna wykazuje wysoką aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii Gram-dodatnich, dla których wartości MIC mieszczą się w przedziale 5–32 $\mu g/$

ml. Antybiotyk charakteryzuje się również wysokim działaniem cytotoksycznym wobec komórek wątrobiaka złośliwego oraz białaczek. Wartość IC_{50} *in vitro* dla neokarcynostatyny wobec mysiej linii komórek czerniaka (B16) wynosi 1,1 $\mu\text{g/ml}$ [24]. W badaniach *in vivo* stwierdzono, że dawka 0,8–3,2 mg/kg powoduje zahamowanie wzrostu komórek mysiej białaczki o 30–80%, przy 100% przeżywalności myszy. Niestety badania kliniczne nad wprowadzeniem antybiotyku do leczenia nowotworu zakończyły się na drugiej fazie ze względu na liczne skutki uboczne terapii [25].

Związek o nazwie N1999A2 20 zawiera 9-członowy pierścień makrocykliczny, ale jako jedyny w tej grupie pochodnych nie jest związany z apoproteiną [6, 26]. Pochodna **20** różni się od neokarcynostatyny brakiem reszty cukrowej oraz wykazuje wyższą stabilność w roztworach wodnych. Podobnie jak pozostałe antybiotyki enodiynowe charakteryzuje się silnym działaniem przeciwnowotworowym oraz przeciwbakteryjnym. Wyznaczone dla niego wartości IC_{50} wobec różnych linii komórek nowotworowych mieszczą się w zakresie 10^{-3} nM–10nM [26].

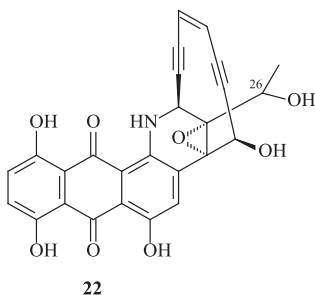
Do grupy antybiotyków enodiynowych zawierających 10-członowy pierścień makrocykliczny należy siedem rodzin związków. Nie zawierają one w swojej budowie apoproteiny oraz są bardziej stabilne w roztworze wodnym niż pochodne 9-członowe [22].

Do najważniejszych antybiotyków tej grupy zalicza się rodzinę kalicheamycyn **21a–b**, które zostały wyizolowane z bakterii glebowych *Micromonospora echinospora ssp. calichensis*. Dodanie jodku sodu do pożywki bakteryjnej umożliwiło otrzymanie jodowych pochodnych kalicheamycyny **21c–21g**, które w pozycji R2 zamiast atomu bromu zawierają atom jodu [27]. Charakterystycznym elementem budowy związków **21a–g** jest bicykliczny układ, który jest połączony z metylotrisulfidem za pomocą linkera zawierającego wiązanie podwójne [28, 29].



Kalicheamycyny **21a-g** w stężeniach poniżej 31 pg/ml wykazują bardzo silne działanie wobec bakterii Gram-dodatnich [30]. Ponadto w testach *in vivo* stwierdzono, że dawka 0,5–1,5 mg/kg powoduje zahamowanie rozwoju mysich linii komórek białaczki P388 i L1210 [22].

Antybiotyki enodiynowe ze względu na wysoką aktywność przeciwnowotworową oraz przeciwbakteryjną wciąż budzą duże zainteresowanie naukowców. W ostatnich latach otrzymano wiele syntetycznych pochodnych zawierających enodiynowy pierścień makrocycliczny. W 2005 roku z pałeczek *Cladonia uncialis* pozyskano nowy antybiotyk zawierający 9-członowy pierścień makrocycliczny uncialamycynę **22** [31].

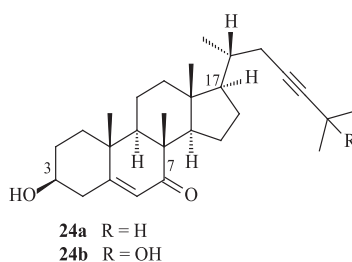
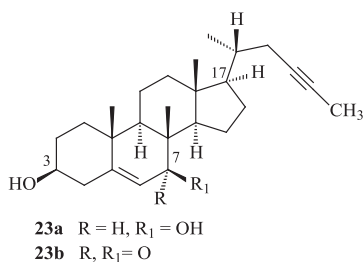


Związek **22** zawiera w swojej strukturze dwa aktywne biologicznie układy: pierścień enodiynowy oraz układ antracyklinowy. Niestety ze względu na niską wydajność izolacji do tej pory nie oznaczono konfiguracji absolutnej atomu węgla C-26. Uncialamycyna **22** wykazuje wysoką aktywność *in vitro* wobec bakterii *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Burkholderia cepacia*, natomiast nie jest aktywna wobec drożdży [32].

4. STEROLE

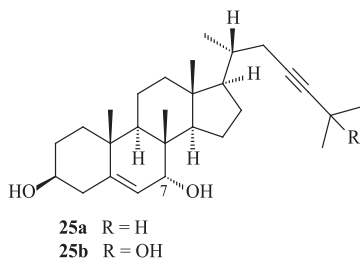
Sterolami nazywamy wszystkie związki zawierające skondensowany układ czterech pierścieni oraz grupę hydroksylową w pozycji C-3. Z tkanek roślin i zwierząt pozyskano kilkaset różnych steroli, w tym kilkadziesiąt pochodnych acetylenowych.

Bogatym źródłem sterolowych związków acetylenowych są gąbki *Gellius sp.*, z których wyodrębniono m.in. gelliusterole A-D 23-24 [33].



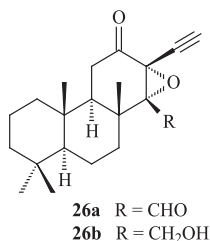
Gelliusterole A-B **23a-b** przy atomie węgla C-17 zawierają podstawnik 1-metylo-3-pentynowy, natomiast w pozycji C-7 odpowiednio grupę hydroksylową lub karbonylową. W gelliusterolu C **24a** i gelliusterolu D **24b** w pozycji C-17 znajduje się odpowiednio podstawnik 1,5-dimetylo-3-heksynowy lub 1,5-dimetylo-5-hydroksy-3-heksynowy. Wszystkie steroidowe pochodne **23a-b** i **24a-b** wykazują aktywność cytotoksyczną wobec ludzkich linii komórek nowotworów płuc (A549), gruczolakoraka jelita (HT-29), czerniaka (SK-MEL-28), raka prostaty (DU-145) oraz mysiej białaczki (P388). Najwyższą aktywność wobec linii HT-29 posiada gelliusterol C **24a** ($IC_{50} = 0,5 \mu\text{g/ml}$ [6, 33]).

Ze szczepu bakterii *Cladosporium colocasiae* wyizolowano dwa acetylenowe sterole **25a-b**, które różnią się od gelliusteroli **24a-b** obecnością przy atomie węgla C-7 grupy hydroksylowej zamiast grupy karbonylowej [34].



Stwierdzono, że związek **25a** wobec bakterii laseczki siennej (*Bacillus subtilis*) wykazuje ponad 2,5-krotnie wyższą aktywność od ciprofloksacyny, natomiast pochodna **25b** nie działa przeciwbakteryjnie. Obydwa związki **25a** i **25b** wykazują aktywność antyproliferacyjną wobec ludzkich linii komórek nowotworów piersi (SK-BR-3), trzustki (PANC-1) oraz białaczki promielocytarnej (HL-60) [34].

Eskobaryny A i B **26a-b** pozyskano z korzenia *Calliandra californica*, wiecznie zielonego drzewa rosnącego w Baja Kalifornia w Meksyku [7].

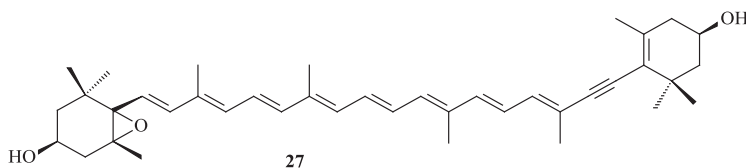


Wartość MIC wobec bakterii Gram-dodatnich *Mycobacterium tuberculosis* otrzymana dla eskobaryny **26a** jest osiem razy niższa od wartości oznaczonej dla ryfampicyny. Związki **26a-b** charakteryzują się także wysoką aktywnością przeciwnowotworową wobec ludzkich linii nowotworów: jelita (HCT-15), piersi (MCF-7), białaczki (K-562 CML), centralnego systemu nerwowego (U-251 Glio) oraz prostaty (PC-3) [7, 35].

5. KAROTENOIDY

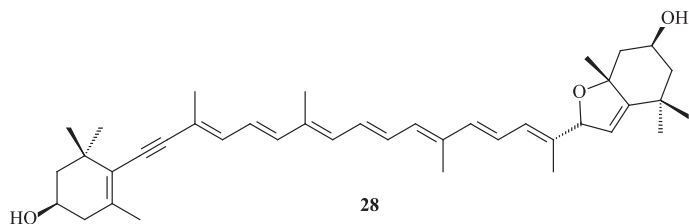
Karotenoidy stanowią grupę wtórnych metabolitów wytwarzanych głównie przez skorupiaki morskie oraz glony. Związki te zbudowane są z jednostek izoprenowych i zawierają w swojej strukturze 40 atomów węgla, ich najważniejszą rolą jest nadawanie barwy organizmom w których występują, co umożliwia wabienie lub obronę przed promieniowaniem UV.

Z wiciowca *Euglena gracilis* pozyskano diadinoksantynę A **27**, która działa jako pigment i nadaje planktonowi złoto-brązowy kolor [7, 36]. Ten sam związek występuje w znacznych ilościach w koralowcach *Acropora japonica* oraz małżach *Tridacna squamosa* [37].

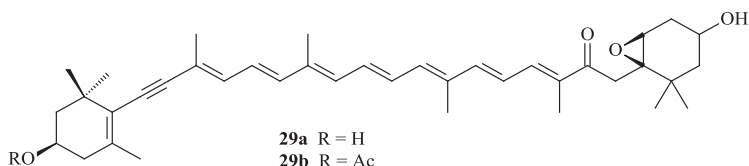


Pochodna **27** uczestniczy w szlaku metabolicznym chroniąc mikroorganizmy przed fotodestrukcją w wyniku nadmiernego naświetlania komórek [36].

Działanie przeciwnowotworowe wobec linii komórek nowotworowych raka szyjki macicy (HeLa) stwierdzono dla diadinochromu A **28**, wyizolowanego ze słodkowodnych alg *Peridinium bipes* [1, 6].



Halocynotiaksantina **29a** i jej acetylowa pochodna **29b** występuje w żachwach *Halocynthia roretzi*, a także w wielu rodzajach małż oraz ostryg [7].



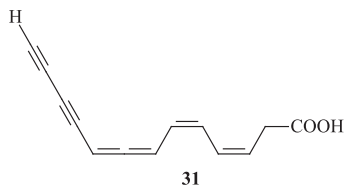
Związek **29b** wykazuje wysoką aktywność przeciwnowotworową wobec ludzkich komórek białaczki promielocytarnej (HL-60) oraz nerwiaka (GOTO), powoduje również zahamowanie produkcji tkankowego antygenu polipeptydowego (tPA) będącego markerem proliferujących komórek nabłonka [7].

Z gąbek morskich *Prianos osiros*, żyjących w Morzu Śródziemnym w okolicach Pompejów, wyizolowano acetylenowy karotenoid **30**. Związek ten wykazuje wysoką aktywność wobec linii komórek nowotworu okrężnicy (HCT-116), dla którego wartość IC_{50} wynosi 4,38 $\mu\text{g/ml}$ [1, 6].

6. ZWIĄZKI POLIACETYLENOWE

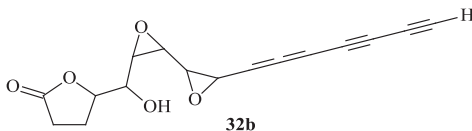
Ze względu na dużą różnorodność strukturalną, związki poliacetylenowe stanowią najliczniejszą grupę naturalnych acetylenowych pochodnych. Zalicza się tu związki z takimi grupami funkcyjnymi jak grupa karboksylowa, hydroksylowa, aldehydowa i ketonowa oraz pochodne zawierające pierścienie epoksydowe. Związki poliacetylenowe pozyskuje się głównie z bakterii, grzybów, alg oraz korzeni, liści i nasion roślin [4].

Jednym z pierwszych opisanych związków poliacetylenowych o charakterze kwasu karboksylowego jest mykomycyna **31** wyizolowana w 1950 roku z promieniowców (*Actinomyces*) z rodzaju *Nocardia acidophilus*.



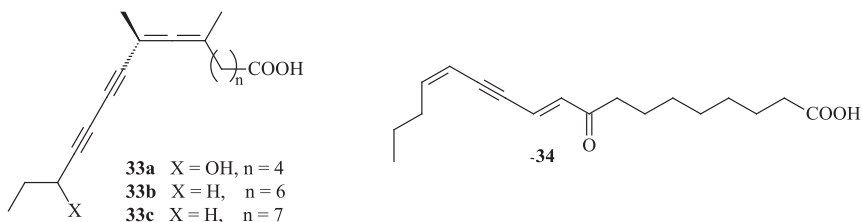
Pochodna **31** wykazuje właściwości tuberkulostatyczne, a także działa na komórki pierwotnego nowotworu wątrobowokomórkowego [2].

Dwa acetylenowe antybiotyki cepacyna A **32a** i cepacyna B **32b** pozyskane z Gram-ujemnych bakterii *Pseudomonas cepacia* zawierają w swojej strukturze pierścień epoksydowy, który w reakcjach enzymatycznych ulega przeksztalceniu w grupę hydroksylową [6].



Pochodne **32a-b** charakteryzują się wysoką aktywnością przeciwbakteryjną wobec bakterii gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*), jednak związek **32b** wykazuje 4-krotnie wyższą aktywność od cepacyny A **32a**. Wartości MIC oznaczone dla pochodnej **32b** wobec bakterii Gram-ujemnych mieszczą się w przedziale 0,1–50 µg/ml [7].

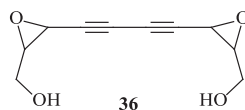
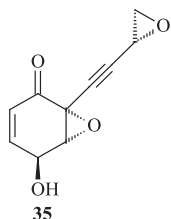
Poliacetylenowe kwasy pozyskano również z wielu gatunków grzybów. Z grzybów workowych z rodzaju *Phoma* sp. wyizolowano kwasy fomallenowe A-C **33a-c**, które hamują działanie białka Fab, występującego w organizmach prokariotycznych i uczestniczącego w biosyntezie kwasów tłuszczowych [38, 39]. W grupie badanych pochodnych **33a-c** najwyższym działaniem przeciwbakteryjnym charakteryzuje się kwas **33c**, który w stężeniu 0,77 µg/ml powoduje zahamowanie wzrostu 50% bakterii *Staphylococcus aureus*. Natomiast związki **33a-b** wykazują działanie przeciwbakteryjne wobec metycylinyopornych szczepów *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Haemophilus influenzae* [38, 39].



Kwas (10E,14Z)-9-oksooktadeka-10,14-dien-12-ynowy **34** pozyskano z popularnej kurki, czyli pieprznika jadalnego *Cantharellus cibarius*. Wykazano, że jest on agonistą receptora PPAR γ , który odpowiada za proces różnicowania komórek tłuszczowych oraz wpływa na metabolizm glukozy. Dodatkowo pochodna **34** wpływa na zmniejszenie ekspresji genów kodujących karboksykinazę fosfoenolopirogronianową oraz glukozo-6-fosfatazę. Wyznaczona wartość EC₅₀ wobec genu kodującego receptor PPAR γ wynosi 1,88 µM [2, 40].

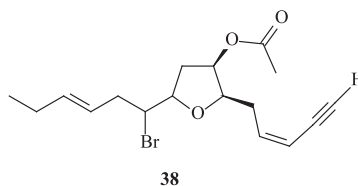
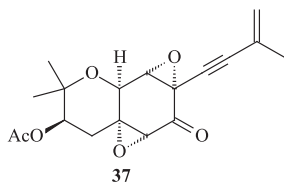
Z występujących w Chinach grzybów jadalnych z rodzaju *Hexagonia speciosa* wyizolowano spekiosyn B **35** o znacznej aktywności wobec ludzkich linii komórek

nowotworowych, takich jak: piersi (MCF-7), okrężnicy (SW480), białaczki promielocytarnej (HL-60) oraz wątrobiaka (SMMC-7721). Pochodna **35** wykazuje najwyższe działanie wobec komórek HL-60 i SMMC-7721 o wartościach IC_{50} wynoszących odpowiednio 0,23 μM i 0,70 μM [2].



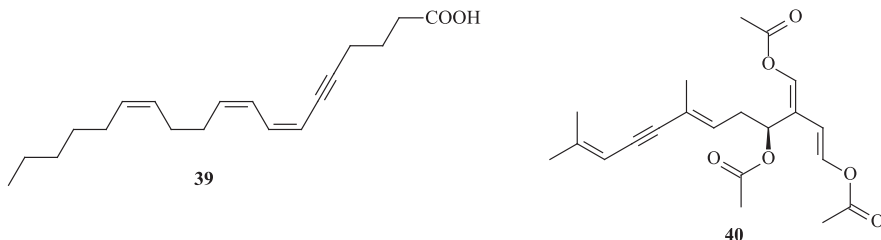
W 1992 roku z grzybów *Hydnum repandum* otrzymano repandiol **36**, związek zawierający dwa pierścienie epoksydowe i wykazujący wysoką aktywność wobec wielu linii komórek nowotworowych, takich jak: mysia białaczka (P388), mysie nowotwór okrężnicy (Colon 26) oraz gruczolakorak jelita grubego (DLD-1), dla których wartości współczynnika ID_{50} wynoszą odpowiednio 1,88 $\mu\text{g/ml}$, 0,30 $\mu\text{g/ml}$ i 0,66 $\mu\text{g/ml}$ [4, 6, 40].

Oksirapentyna A **37** wyizolowana z grzybów *Beauveria feline* posiada wysoką aktywność cytotoksyczną wobec linii komórek nowotworu: piersi (T-47D) oraz czerniaków SK-Mel-5 i SK-Mel-28, dla których wartości IC_{50} wynoszą odpowiednio 25 μM , 19 μM i 17 μM . Ważną właściwością pochodnej **37** jest brak działania toksycznego wobec mysich komórek śledziony CD-1 ($IC_{50} = 120 \mu\text{M}$). Oksirapentyna A **37** ogranicza wzrost bakterii z rodzaju *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* oraz *Pseudomonas aeruginosa*. W badaniach *in vivo* (model mysie) związek **37** w dawce 6,25 mg/kg powoduje śmierć 50% bakterii *Streptococcus faecalis* [2].



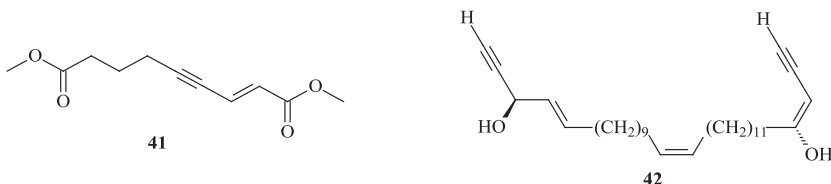
Bogatym źródłem związków acetylenowych są czerwone algi (*Laurencia obtusa*) produkujące ponad 200 wtórnych metabolitów zawierających co najmniej jedno wiązanie potrójne. Pochodne te posiadają szerokie spektrum działania biologicznego obejmującego aktywność antyproliferacyjną, przeciwbakteryjną, przeciwwirusową, przeciwgrzybiczą, przeciwmalaryczną oraz antyoksydacyjną. Przykładem acetylenowego związku wyizolowanego z alg zawierającego cykliczny układ eterowy jest *trans*-kumausyna **38** [1].

Z alg z gatunku *Liagora farinosa* otrzymano kwas oktadek-5-yne-7Z,9Z,12Z-trienowy **39**, który jest nie tylko toksyczny dla ryb raf koralowych *Eupomacentrus leucostictus*, ale również wykazuje działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie aktywności cyklooksogenazy [41].

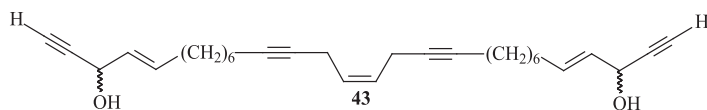


Algi *Caulerpa taxifolia*, występujące w Morzu Śródziemnym, Oceanie Indyjskim oraz Morzu Karaibskim wytwarzają kaulerpenynę **40**, o wysokim działaniu przeciwnowotworowym wobec linii komórek nerwiaka mózgu (SK-N-SH) [1, 42].

Ważną grupę organizmów morskich stanowią gąbki, które wytwarzają najwięcej wtórnych metabolitów spośród wszystkich bezkręgowców [41]. Z gatunku *Xestospongia testudinaria* żyjącego w Chinach pozyskano ksestosponginę **41**, która charakteryzuje się niską cytotoksycznością wobec ludzkich linii komórek nowotworowych żołądka (BGC-823), wątroby (Bel-7402), nabłonka jamy ustnej (KB) oraz białaczki promielocytarnej (HL-60) [41].



Z gąbek *Strongylophora durissima* (*Petrosia* sp.) wydzielono związek poliacyetylenowy **42**, wykazujący silną cytotoksyczność wobec linii ludzkich komórek raka żołądka (NUGC) [6]. Z tego samego rodzaju gąbek pozyskano również dideoksyperetrosynol A **43** [43].

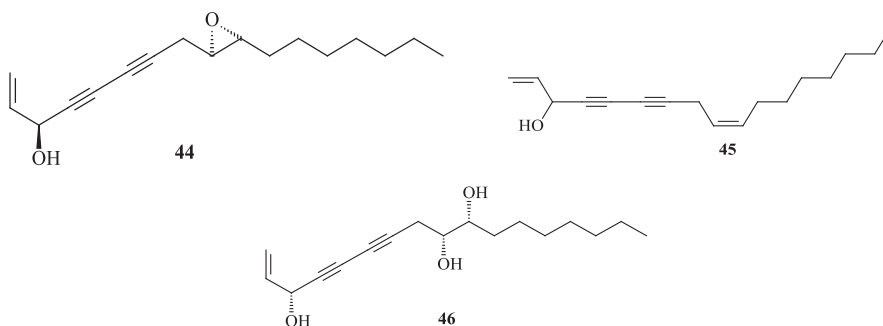


Wykazuje on cytotoksyczność wobec linii komórek nowotworu płuc (A549), jajnika (SK-OV-3), ośrodkowego układu nerwowego (XF498), okrężnicy (HCT15) oraz czerniaka (SK-MEL-2) [6]. Zaobserwowano również zahamowanie wzrostu komórek ludzkiej białaczki (U937). Mechanizm działania pochodnej **43** polega na aktywacji kaspazy-3 i kaspazy-9 oraz zwiększeniu ekspresji proapoptycznego białka Bax. Wykazano również spadek stężenia mRNA dla cyklooksygenazy 2 (COX-2), jednocześnie nie obserwując istotnych zmian poziomu mRNA dla cyklooksyge-

nazy 1 (COX-1). Obniżenie ekspresji genu COX-2 jest czynnikiem powodującym zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych. Ponadto wykazano, że związek **43** zmniejsza aktywność telomerazy oraz ekspresję genu telomerazy odwrotnej transkryptazy (hTERT). Obserwowane efekty były ściśle związane z zastosowaną dawką [43].

Jednym z najważniejszych źródeł związków acetylenowych jest korzeń żeń-szenia, który od ponad 4000 lat jest wykorzystywany w chińskiej medycynie ludowej jako panaceum na różne dolegliwości. W badaniach wykazano, że ekstrakt z korzenia żeń-szenia powoduje zahamowanie wzrostu komórek mysiej białaczki (L5178 Y), mysiego mięsaka (Sarcoma 180) oraz ludzkich komórek nowotworu płuc (A498) i nerki (Caki-1). Ponadto surowy ekstrakt wykazuje wyższą aktywność od *cis*-platyny i 5-fluorouracylu [2, 4, 6, 7].

Wysoka aktywność ekstraktu żeń-szenia związana jest z występowaniem w nim takich związków jak: panaksydol **44**, falkarinol **45** oraz falkarinodiol **46**, których zawartość w suchej masie wynosi odpowiednio: 297 µg/g, 250 µg/g i 320 µg/g. Bogatym źródłem poliacetylenowych związków **44-46** są również korzeń marchwi, pietruszki, selera oraz natka pietruszki [6].



Pochodne **44-46** charakteryzują się wysoką aktywnością cytotoksyczną wobec linii komórek nowotworowych, takich jak: szyjki macicy (HeLa), białaczki (L-1210), piersi (MCF7) oraz pęcherza moczowego (T24). W grupie badanych związków najwyższe działanie wykazuje panaksydol **44**, dla którego wartość IC_{50} wobec komórek mysiej białaczki (L-1210) wynosi 0,19 µM. Ważną właściwością związków jest niska toksyczność wobec wielu typów prawidłowych komórek [6]. Aktywność związków **44-46** względem linii gruczolakoraka żołądka (MK-1) układa się w następującym porządku: **44** > **45** > **46** [44]. Przypuszcza się, że mechanizm działania pochodnych **44-45** polega na indukcji apoptozy zależnej od katalitycznego rozpadu kinazy proteinowej C delta (PKC δ), aktywacji kaspazy-3 oraz degradacji polimerazy poli(ADP – rybozy) [6, 45]. Dodatkowo związek **45** wykazuje działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie 5-lipooksygenazy, dwóch izoform 12-lipooksygenazy oraz 15-lipooksygenazy, mając jednocześnie niewielki wpływ na aktywność cyklooksygenazy. Badania prowadzone na szczurach dowodzą, że dieta

bogata w produkty zawierające falkarinol 45 opóźnia rozwój przednowotworowych zmian w jelicie grubym [6, 46].

PODSUMOWANIE

Poszukiwanie nowych substancji leczniczych często związane jest z wykorzystaniem związków pochodzenia naturalnego o udokumentowanej, wysokiej aktywności biologicznej. Pochodne acetylenowe zawierające w swojej strukturze wiązanie potrójne węgiel-węgiel stanowią obiekt zainteresowania badaczy na całym świecie. Związki tego typu są wytwarzane, jako metabolity wtórne przez organizmy żywe takie jak: bakterie, grzyby, rośliny wyższe oraz organizmy morskie.

W przedstawionej pracy omówiono jedynie kilkadziesiąt pochodnych acetylenowych, które charakteryzują się zróżnicowaną strukturą chemiczną. Substancje te wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej obejmującej działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne oraz przeciwgrzybicze.

PODZIĘKOWANIE

Praca wykonana w ramach badań statutowych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (KNW-2-008/N/6/N).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] V.M. Dembitsky, D.O. Levitsky, T.A. Glorizovac, V.V. Poroikovc, *Nat. Prod. Commun.*, 2006, **1**, 773.
- [2] D.V. Kuklev, A.J. Domb, V.M. Dembitsky, *Phytomed.*, 2013, **20**, 1145.
- [3] S. Miller, *Acetylene: its properties, manufacture, and uses*, New York: Academic Press Inc., 1965.
- [4] R.E. Minto, B.J. Blacklock, *Prog. Lipid Res.*, 2008, **47**, 233.
- [5] Y.-C. Li, M. Jacob, H. ElSohly, G. Nagle, T. Smillie, L. Walker, A. Clark, *J. Nat. Prod.*, 2003, **66**, 1132.
- [6] A. Siddiq, V. Dembitsky, *Anti. Canc. Agents. Med. Chem.*, 2008, **8**, 132.
- [7] D.V. Kuklev, V.M. Dembitsky, *Prog. Lipid Res.*, 2014, **56**, 67.
- [8] P.G. Williams, W.J. Yoshida, R.E. Moore, V.J. Paul, *J. Nat. Prod.*, 2004, **67**, 49.
- [9] J.I. Jiménez, P.J. Scheuer, *J. Nat. Prod.*, 2000, **64**, 200.
- [10] M.T. Reese, N.K. Gulavita, Y. Nakao, M.T. Hamann, W.Y. Yoshida, S.J. Coval, P.J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 11081.
- [11] H. Luesch, R. Pangilinan, W.Y. Yoshida, R.E. Moore, V.J. Paul, *J. Nat. Prod.*, 2001, **64**, 304.
- [12] B.W. Nash, D.A. Thomas, W.K. Warburton, T.D. Williams, *J. Chem. Soc.*, 1965, **46**, 2983.
- [13] L.C. Whelan, M.F. Ryan, *Anticancer Res.*, 2004, **24**, 2281.
- [14] N.B. Samad, T. Debnath, A. Hasnat, M. Pervin, H. Kim, J.E. Jo, S.R. Park, B.O. Lim, *J. Food Biochem.*, 2014, **38**, 83.
- [15] H.J. Zhang, K. Sydara, G.T. Tan, C. Ma, B. Southavong, D.D. Soejarto, J.M. Pezzuto, H.H. Fong, *J. Nat. Prod.*, 2004, **67**, 194.

- [16] Y. Nakai, T. Kido, K. Hashimoto, Y. Kase, I. Sakakibara, M. Higuchi, H. Sasaki, *J. Ethnopharmacol.*, 2003, **84**, 51.
- [17] A.G. Gonzalez, R. Estevez-Reyes, A. Estevez-Braun, A.G. Ravelo, I.A. Jimenez, I.L. Bazzocchi, M.A. Aguilar, L. Moujir, *Phytochemistry*, 1997, **45**, 963.
- [18] K. Furumi, T. Fujioka, H. Fuji, H. Okabe, Y. Nakano, H. Matsunaga, M. Katano, M. Mori, M.K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, 93.
- [19] A. Grassia, I. Bruno, C. Debitus, S. Marzocco, A. Pinto, L. Gomez-Paloma, R. Riccio, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 6257.
- [20] J.W. Grissom, G.U. Gunawardena, D. Klingberg, D. Huang, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 6453.
- [21] N. Ishida, K. Miyazaki, K. Kumagai, M. Rikimaru, *J. Antibiot.*, 1965, **18**, 68.
- [22] S. Boryczka, W. Mól, A. Jowsa, *Wiad. Chem.*, 2007, **61**, 445.
- [23] K. Edo, M. Mizugaki, Y. Koide, H. Seto, K. Furihata, N. Ōtake, N. Ishida, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 331.
- [24] M. Hanada, H. Ohkuma, T. Yonemoto, K. Tomita, M. Ohbayashi, H. Kamei, T. Miyaki, M. Konishi, H. Kawaguchi, S. Forenza, *J. Antibiot.*, 1991, **44**, 403.
- [25] G. Falkson, D. Von Hoff, D. Klaassen, H. Du Plessis, C.F. Van Der Merwe, A.M. Van Der Merwe, P.P. Carbone, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1980, **4**, 33.
- [26] N. Miyagawa, D. Sasaki, M. Matsuoka, M. Imanishi, T. Ando, Y. Sugiura, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2003, **306**, 87.
- [27] M.D. Lee, J.K. Manning, D.R. Williams, N.A. Kuck, R.T. Testa, D.B. Borders, *J. Antibiot.*, 1989, **42**, 1070.
- [28] J. Golik, B. Krishnan, T.W. Doyle, G. Van Duyn, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6049.
- [29] J. Golik, H. Wong, D.M. Vyas, T.W. Doyle, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 2497.
- [30] W.M. Maiese, M.P. Lechevalier, H.A. Lechevalier, J. Korshalla, N. Kuck, A. Fantini, M.J. Wildey, J. Thomas, M. Greenstein, *J. Antibiot.*, 1989, **42**, 558.
- [31] J. Davies, H. Wang, T. Taylor, K. Warabi, X.-H. Huang, J. Andersen, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 5233.
- [32] S. Desrat, P. Van de Weghe, *Org. Lett.*, 2009, **74**, 6728.
- [33] W.A. Gallimore, M. Kelly, P.J. Scheuer, *J. Nat. Prod.*, 2001, **64**, 741.
- [34] D.-Z. Liua, B.-W. Liangb, X.-F. Lic, Z.-Y. Yuc, *Steroids*, 2014, **87**, 35.
- [35] R. Encarnación-Dimayuga, J. Agúndez-Espinoza, A. García, G. Delgado, G. Molina-Salinas, S. Said-Fernandez, *Planta Med*, 2006, **72**, 757.
- [36] D.V. Heelis, W. Kernick, G.O. Phillips, K. Davies, *Arch. Microbiol.*, 1979, **121**, 207.
- [37] T. Maoka, N. Akimoto, M. Tsushima, S. Komemushi, T. Mezaki, F. Iwase, Y. Takahashi, N. Same-shima, M. Mori, Y. Sakagami, *Mar. Drugs*, 2011, **9**, 1419.
- [38] K. Young, H. Jayasuriya, J.G. Ondeyka, K. Herath, C. Zhang, S. Kodali, A. Galgoci, R. Painter, V. Brown-Driver, R. Yamamoto, L.L. Silver, Y. Zheng, J.I. Ventura, J. Sigmund, S. Ha, A. Basilio, F. Vicente, J. Tormo, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, **50**, 519.
- [39] Y.-J. Jian, C.-J. Tang, Y. Wu, *J. Chem. Org.*, 2007, **72**, 4851.
- [40] A. Takahashi, T. Endo, S. Nozoe, *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, **40**, 3181.
- [41] F.Z. Zhou, M. Menna, Y.S. Cai, Y.W. Guo, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 1543.
- [42] P. Barbier, S. Guise, P. Huitorel, P. Amade, D. Pesando, C. Briand, V. Peyrot, *Life Sci.*, 2001, **70**, 415.
- [43] C. Park, J.H. Jung, N.D. Kim, Y.H. Choi, *Int. J. Oncol.*, 2007, **30**, 291.
- [44] L.P. Christensen, K. Brandt, *J. Pharm. Biomed. Analysis*, 2006, **41**, 683.
- [45] Z. Yan, R. Yang, Y. Jiang, Z. Yang, J. Yang, Q. Zhao, Y. Lu, *Molecules*, 2011, **16**, 5561.
- [46] M. Kobaek-Larsen, L.P. Christensen, W. Vach, J. Ritskes-Hoitinga, B.K., *J. Agric. Food. Chem.*, 2005, **53**, 1823.

- [47] L. Wang, B. Waltenberger, E.M. Pferschy-Wenzig, M. Blunder, X. Liu, C. Malainer, T. Blazevic, S. Schwaiger, J.M. Rollinger, E.H. Heiss, D. Schuster, B. Kopp, R. Bauer, H. Stuppner, V.M. Dirsch, A.G. Atanasov, *Biochem. Pharmacol.*, 2014, **92**, 73.

Praca wpłynęła do Redakcji 5 sierpnia 2016