

BETA-AMINOKYSELINY A JEJICH PŘÍRODNÍ BIOLOGICKY AKTIVNÍ DERIVÁTY. II. DERIVÁTY BETA-LYSINU A BETA-ARGININU

Jiří PATOČKA

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie, České Budějovice

Souhrn

Na rozdíl od proteinogenních α -aminokyselin, které jsou součástí všech proteinů a enzymů kontrolujících metabolismus živé hmoty, β -aminokyseliny, které nejsou tak hojné jako jejich α -isomery, můžeme většinou nalézt jako součást takových přírodních látek, jako jsou peptidy, cyklopeptidy, depsi-peptidy, glykopeptidy, alkaloidy nebo terpenoidy. Zejména bakterie, cyanobakterie, houby a některé rostliny často inkorporují β -aminokyseliny do svých sekundárních metabolitů. Tyto pak slouží jako ochranné nástroje přežití v konkurenci s jinými organismy. Často mají tyto látky mohutnou biologickou aktivitu, která je založena právě na přítomnosti β -aminokyselin.

Nejdůležitějšími β -aminokyselinami jsou β -alanin, β -leucin, β -lysin, β -arginin, β -glutamát, β -phenylalanin a β -tyrosin. Předmětem zájmu tohoto článku jsou β -lysin a β -arginin. Beta-lysin je součástí mnoha antibiotik: albothricin, capreomycin, lysinomycin, myomycin, streptothricin, tallysomylin, tuberactinomycin a viomycin. Beta-arginin byl nalezen pouze jako součást antibiotik blasticidinového typu.

Klíčová slova: Beta-aminokyselina; Beta-lysin; Beta-arginin; Přírodní látky; Antibiotika.

Beta-Amino Acids and Their Natural Biologically Active Derivatives. II. Derivatives of Beta-Lysine and Beta-Arginine

Summary

On contrary to proteinogenic α -amino acids that are constituents of all proteins and enzymes which control the metabolism in living matter, β -amino acids, which are less abundant than their α -isomers, mostly occur as constituents of distinct natural products, such as peptides, cyclopeptides, depsi-peptides, glycopeptides, alkaloids, or terpenoids. Especially bacteria, cyanobacteria, fungi, and some of plants often incorporate β -amino acids into secondary metabolites. These serve as tools to secure their survival in competition with other organism. Therefore, these compounds are often characterized by potent biological activities that are often crucially based on their β -amino acid substructures.

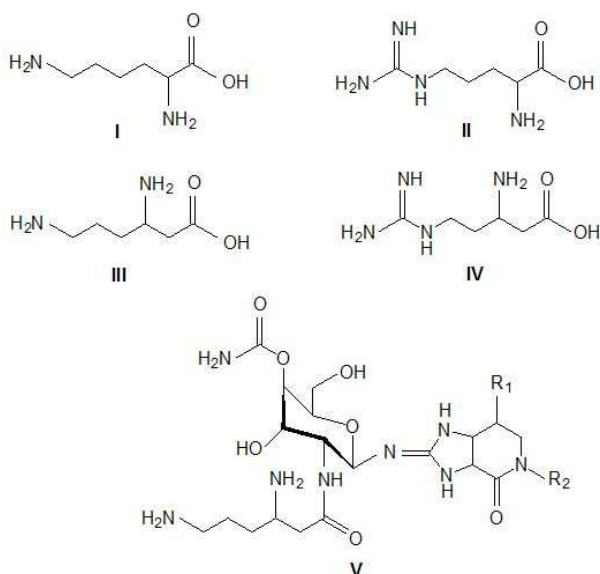
The most important β -amino acids are β -alanine, β -leucine, β -lysine, β -arginine, β -glutamate, β -phenylalanine and β -tyrosine. This article is concerned about β -lysine and β -arginine. Beta-lysine is a constituent of many antibiotics: albothricin, capreomycin, lysinomycin, myomycin, streptothricin, tallysomylin, tuberactinomycin and viomycin. Beta-arginine has been found only as a constituent of antibiotics of the blasticidin type.

Key words: Beta-Amino acid; Beta-Lysine; Beta-Arginine; Natural compounds; Antibiotics.

Úvod

Lysin a arginin jsou bazické biogenní aminokyseliny, které jsou nezbytným stavebním kamenem pro všechny bílkoviny v těle. Lysin (**I**) je esenciální aminokyselinou, arginin (**II**) patří mezi tzv. semi-esenciální aminokyseliny, je esenciální jen v době růstu (13). Isomery těchto aminokyselin s aminoskupinami v pozicích β a ϵ , tzv. β -lysin (**III**) a β -arginin (**IV**) nejsou součástí žádných významných proteinů, vyskytují se však v některých sekun-

dárních metabolitech, zejména u bakterií, u nichž hrají úlohu obranných toxinů (obr. 1). Při syntéze peptidů v laboratoři jsou β -aminokyseliny využívány jako náhrada za L- α -aminokyseliny, protože v mnoha případech příliš nemění farmakologické účinky takového peptidu, ale činí jej odolnějším proti biotransformaci (24). Náhrada kódované α -aminokyseliny za nekódovanou β -aminokyselinu vede ke změnám v architektuře peptidového řetězce a je vhodnou metodou pro studium terciární struktury peptidů a proteinů (21).



Obr. 1: Chemické strukturní vzorce lysinu (I), argininu (II), β -lysínu (III), β -argininu (IV), albothricinu (Va, $R_1 = H$, $R_2 = Me$) a streptothricinu (Vb, $R_1 = OH$, $R_2 = H$)

Deriváty β -lysínu

Volný β -lysin byl nalezen v některých bakteriích rodu *Clostridium* jako produkt katabolismu L-lysinu. Přeměna L-lysinu na β -lysin se děje účinkem specifické lysin-2,3-aminomutázy, která byla izolována např. z *Clostridium subterminale*. Tento enzym, jehož koenzymem je S-adenosylmethionin, katalyzuje přesun amino-skupiny z pozice alfa- do pozice beta (10). O úloze volného β -lysinu u bakterií není nic známo, ale jeho acetylovaný produkt N ϵ -acetyl- β -lysin hraje úlohu osmolytu u některých methanogenních archebakterií, jako např. *Methanococcus thermolithotropicus*, *Methanogenium cariaci* nebo *Methanosarcina thermophila* (23).

Z různých přírodních zdrojů byly izolovány biologicky účinné látky, v jejichž struktuře je zabudován β -lysin. Beta-lysin je zejména součástí některých přírodních látek toxických pro bakterie, jako např. albothricinu, capreomycinu, lysinomycinu, myomycinu, streptothricinu, tallysomycinu, tuberactinomycinu a viomycinu. Všechny tyto látky mají antibiotické vlastnosti.

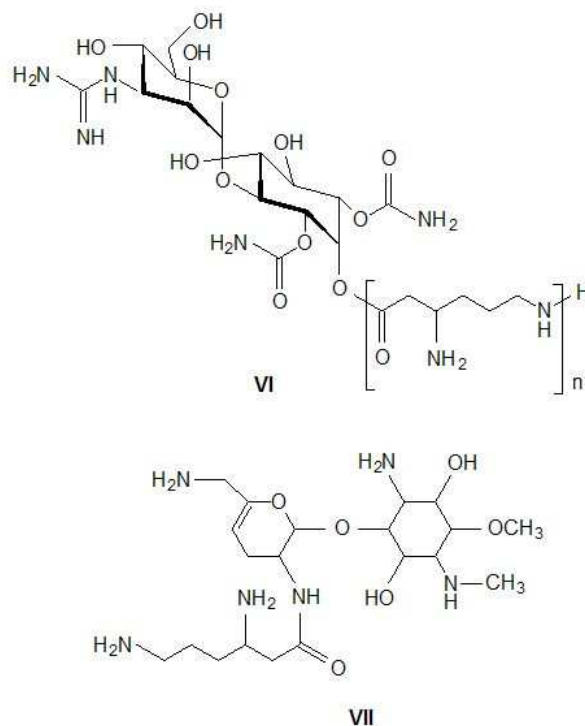
Albothricin a streptothricin

Albothricin (Va) je antibiotikum strukturně blízké streptothricinu F (Vb) (obr. 1). Bylo izolováno v roce 1985 z neidentifikovaného produkčního orga-

nismu, aktinomycety s označením SIPI-2985, která byla nalezena ve vzorku půdy odebrané na čínském ostrově Hai-Nan (21). Albothricin a streptothriciny, kterých bylo izolováno ze *Streptomyces* levandule již dříve několik, jsou peptidylová nukleosylová antibiotika. Ačkoli jsou účinná proti celé řadě patogenů, pro svou vysokou nefrotoxicitu nenalezla uplatnění v klinické praxi. Také albothricin vykazuje širokou antimikrobiální aktivitu a má nízkou toxicitu pro savce (akutní toxicita u myši nebyla pozorována ani při i. v. dávce 200 mg/kg), ale vyvolává nekrotické změny v místě vpichu (21). Streptothriciny inhibují biosyntézu proteinů vazbou na 30S podjednotku ribosomu (6). V poslední době se streptothriciny uplatňují jako selektivní markery v molekulární biologii (7).

Myomycin a lysinomycin

Myomycin (VI) (obr. 2) je chemicky neobvyklé glykopeptidové antibiotikum (1), v němž je na molekulu disacharidu navázána kromě dipeptidu složeného ze dvou β -lysinů ještě silně bazická guanidinová skupina (2). Z gram-pozitivních tyčinkovitých bakterií rodu *Nocardia* byly izolovány látky



Obr. 2: Chemické strukturní vzorce myomycinu (VI, $n = 2$) a lysinomycinu (VII). Myomycinu jsou strukturně blízká antibiotika LL-BM782a2 (VI, $n = 3$), LL-BM782a1 (VI, $n = 4$) a LL-BM782a1a (VI, $n = 5$).

podobné myomycinu, u nichž je poly- β -lysinový řetězec delší. Antibiotikum LL-BM782a1a obsahuje tři β -lysinu, LL-BM782a1 čtyři a LL-BM782a2 pět. Vykazují aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis* (11). Samotný myomycin je středně účinné, ale širokospektré antibiotikum, jehož mechanismus antibakteriálního účinku je stejný jako u streptothricinových antibiotik. Inhibuje proteosyntézu vazbou na 30S podjednotku ribosomu (6). Klinicky byl úspěšně zkoušen u pacientů s chronickou obstruktivní bronchitidou, byl minimálně toxický a byl dobře tolerován, ale větší uplatnění nenašel (17).

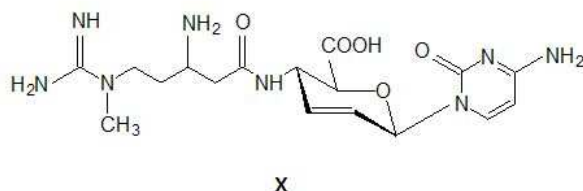
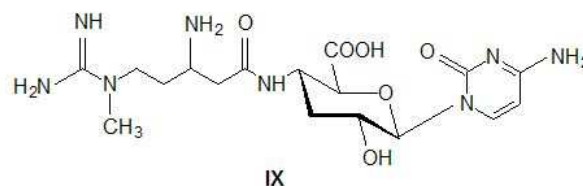
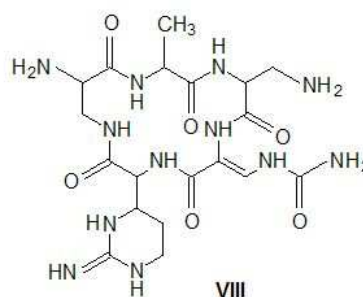
Lysinomycin (též lysinomicin) (VII) (obr. 2) je antibiotikum podobné myomycinu jak strukturou, tak biologickým účinkem (14). Mechanismus jeho biologického účinku spočívá v inhibici splicingu (sestřihu) mediátorové RNA, k níž dochází v jádru eukaryotních organismů (22).

Capreomyciny a tuberactinomyciny

Capreomyciny (VIII) (obr. 3), produkty *Streptomyces capreolus*, jsou malé cyklické peptidy, použitelné jako antibiotika v terapii atypických mykobakteriálních infekcí a HIV-pozitivních pacientů (3). Širší využití v terapii je omezeno jejich nefrotoxicitou a neurotoxitou (15). Většina antibiotik blokujících proteosyntézu navázáním na ribosom má svá vazebná místa na podjednotce 30 či 50S, ale capreomyciny působí na obě podjednotky a blokují přemístění transferové RNA podél messenger RNA. Ze streptomycety *S. griseovorticillatus* var. *tuberacticus* byly izolovány strukturně blízké tuberactinomyciny (26), s výrazným antituberkulozním účinkem.

Deriváty β -argininu

Volný β -arginin nebyl nikde v přírodě nalezen a jeho deriváty jsou vzácné. Jedinými jeho známými deriváty jsou blasticidiny. Pokud rozšíříme náš zájem i o derivát β -argininu, α -keto- β -homoarginin, můžeme mezi přirozeně se vyskytující deriváty zařadit také skupinu látek zvaných cyklotheonality. Jedná se o cyklické peptidy, které byly izolovány z mořských hub rodu *Theonella* (16) a *Ircinia* (18). Zájem o cyklotheonamidy podnítilo zjištění, že fungují jako inhibitory tryptázy (19). Tento enzym ze skupiny serinových proteáz se uvolňuje z mastocytů a podílí se na zánětlivých procesech a alergických reakcích včetně astmatu (4).



Obr. 3: Chemické strukturní vzorce capreomycinu IIB (VII), blasticidinu H (IX) a blasticidinu S (X).

Blasticidiny

Beta-arginin byl nalezen v blasticidinech H (IX) a S (X) (obr. 3), peptidových nukleosidech izolovaných ze streptomycety *Streptomyces griseochromogenes*. Praktické použití nalezl blasticidin S, jenž je účinný proti plísni *Pyricularia oryzae*, která má katastrofální dopad na pěstování rýže (9). Je dnes proto vyráběn ve velkém množství pro potřeby zemědělství. Blasticidin S blokuje syntézu u prokaryotů a eukaryotů tak, že se váže na 50S subjednotku ribosomu (5, 12). Látka je ale také silně toxická pro savce (27).

Závěr

Přirozené deriváty β -lysinu a β -argininu byly zatím nalezeny pouze jako sekundární metabolity mikroorganismů. Vykazují antibiotické vlastnosti, ale praktický význam má jen blasticidin S (8). Ostatní antibiotika této skupiny mají význam zejména při studiu proteosyntézy jako ribosomální inhibitory (25), ale vzhledem ke stále rostoucímu počtu rezistentních kmenů bakterií vzrůstá jejich

význam jako modelových látek pro syntézu nových struktur s možným klinickým využitím.

Literatura

1. DAVIES, J. – CANNON, M. – MAURER, MB. Myomycin: mode of action and mechanism of resistance. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1988, vol. 41, no. 3, p. 366–372.
2. FRENCH, JC. – BARTZ, QR. – DION, HW. Myomycin, a new antibiotic. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1973, vol. 26, no. 5, p. 272–283.
3. GÖBELS, K. – HEMKER, J. – OETTE, M., et al. Capreomycin in the treatment of atypical mycobacterial disease in HIV-positive patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2002, vol. 21, no. 7, p. 563–565.
4. HAKIM-RAD, K. – METZ, M. – MAURER, M. Mast cells: makers and breakers of allergic inflammation. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, no. 5, p. 427–430.
5. HANSEN, JL. – MOORE, PB. – STEITZ, TA. Structures of five antibiotics bound at the peptidyl transferase center of the large ribosomal subunit. *J. Mol. Biol.*, 2003, vol. 33, no. 5, p. 1061–1075.
6. HAUPT, I. – JONÁK, J. – RYCHLÍK, I., et al. Action of streptothricin F on ribosomal functions. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1980, vol. 33, no. 6, p. 636–641.
7. HENTEGES, P. – DRIESCHE, B., van – TAFFOREAU, L., et al. Three novel antibiotic marker cassettes for gene disruption and marker switching in *Schizosaccharomyces pombe*. *Yeast*, 2005, vol. 22, no. 13, p. 1013–1019.
8. HILL, DA. – PILLAI, AD. – NAWAZ, F., et al. A blasticidin S-resistant *Plasmodium falciparum* mutant with a defective plasmodial surface anion channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, no. 3, p. 1063–1068.
9. HUANG, KT. – MISATO, T. – ASUYAMA, H. Effect of blasticidin S on protein synthesis of *Pyricularia oryzae*. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1964, vol. 17, p. 65–70.
10. CHEN, D. – FREY, PA. – LEPORÉ, BW., et al. Identification of structural and catalytic classes of highly conserved amino acid residues in lysine 2,3-aminomutase. *Biochemistry*, 2006, vol. 45, no. 42, p. 1247–1253.
11. JUARISTI, E. – SOLOSHONOK, VA. (Eds.). *Enantioselective synthesis of beta-amino acids*. 2nd Ed. USA, Wiley Intersci., 2005. 634 p.
12. KINOSHITA, T. – TANAKA, N. – UMEZAWA, H. Binding of blasticidin S to ribosomes. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1970, vol. 2, no. 6, p. 288–290.
13. KREMER, JN. – VITOLINA, SP. – PUPELE, OY., et al. Semiessential and nonessential amino acids in parenteral feeding. [Article in German]. *Nahrung*, 1978, vol. 22, no. 10, p. 843–851.
14. KURATH, P. – ROSENBROOK, W., Jr. – DUNNIGAN, DA., et al. Lysinomicin, a new aminoglycoside antibiotic. II. Structure and stereochemistry. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1984, vol. 37, no. 10, p. 1130–1143.
15. LE CONTE, P. – LE GALLOU, F. – POTEL, G., et al. Pharmacokinetics, toxicity, and efficacy of liposomal capreomycin in disseminated *Mycobacterium avium* beige mouse model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994, vol. 38, no. 12, p. 2695–2701.
16. LEWIS, SD. – NG, AS. – BALDWIN, JJ., et al. Inhibition of thrombin and other trypsin-like serine proteinases by cyclotheonamide A. *Thromb. Res.*, 1993, vol. 7, no. 2, p. 173–190.
17. MIRAVALLE, C. – ARDIZZI, A. – BARBERIS, S., et al. Use of myomycin in the acute exacerbation of chronic obstructive bronchopneumopathy. Case material contribution. [Article in Italian]. *Minerva Med.*, 1987, vol. 7, no. 9, p. 623–626.
18. MURAKAMI, Y. – TAKEI, M. – SHINDO, K., et al. Cyclotheonamide E4 and E5, new potent tryptase inhibitors from an *Ircinia* species of sponge. *J. Nat. Prod.*, 2002, vol. 6, no. 3, p. 259–261.
19. NAKAO, Y. – OKU, N. – MATSUNAGA, S., et al. Cyclotheonamides E2 and E3, new potent serine protease inhibitors from the marine sponge of the genus *Theonella*. *J. Nat. Prod.*, 1998, vol. 6, no. 5, p. 667–670.
20. OHBA, K. – NAKAYAMA, H. – FURIHATA K., et al. Albothricin, a new streptothricin antibiotic. *J. Antibiotics*, 1986, vol. 3, no. 6, p. 872–875.
21. QIU, JX. – PETTERSON, J. – MATHEWS, EE., et al. Toward β -amino acid proteins: A cooperatively folded β -peptide quaternary structure. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, vol. 128, p. 11338–11339.
22. ROGERS, J. – DAVIES, J. The pseudodisaccharides: a novel class of group I intron splicing inhibitors. *Nucleic Acids Res.*, 1994, vol. 22, no. 23, p. 4983–4988. Erratum in: *Nucleic Acids Res.*, 1995, vol. 2, no. 3, p. 540.
23. SOWERS, KR. – ROBERTSON, DE. – NOLL, D., et al. N-epsilon-acetyl-beta-lysine: an osmolyte synthesized by methanogenic archaeobacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, vol. 87, no. 23, p. 9083–9087.
24. STEER, DL. – LEW, RA. – PERLMUTTER, P., et al. Beta-amino acids: versatile peptidomimetics. *Curr. Med. Chem.*, 2002, vol. , no. 8, p. 811–822.
25. TENSION, T. – MANKIN, A. Antibiotics and the ribosome. *Mol. Microbiol.*, 2006, vol. 59, no. 6, p. 1664–1677.
26. TOYOHARA, M. – NAGATA, A. – HAYANO, K., et al. Study on the antituberculous activity of tuberactinomycin, a new antimicrobial drug. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1969, vol. 10, no. 2, p. 228–230.
27. YAMASHITA, M. – NAKAMURA, K. – NAITO, H., et al. Acute blasticidin S poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1987, vol. 29, no. 1, p. 8–11.

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

Do redakce došlo 30. 9. 2009