

## BETA-AMINOKYSELINY A JEJICH PŘÍRODNÍ BIOLOGICKY AKTIVNÍ DERIVÁTY I. DERIVÁTY BETA-ALANINU A BETA-LEUCINU

Jiří PATOČKA

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

### Souhrn

Na rozdíl od proteinogenních  $\alpha$ -aminokyselin, které jsou základem všech proteinů a enzymů kontrolujících metabolismus v živé materii, většina  $\beta$ -aminokyselin se vyskytuje pouze jako součást omezeného počtu přírodních látek. Jak se zdá, zejména bakterie, cyanobakterie, houby a rostliny často inkorporují  $\beta$ -aminokyseliny do svých sekundárních metabolitů. Nejvýznamnějšími  $\beta$ -aminokyselinami jsou  $\beta$ -alanin,  $\beta$ -leucin,  $\beta$ -lysin,  $\beta$ -arginin,  $\beta$ -glutamát,  $\beta$ -phenylalanin a  $\beta$ -tyrosin.

Beta-alanin je přírodní aminokyselina, která však není využívána při biosyntéze žádných důležitých proteinů a enzymů. Přesto je  $\beta$ -alanin nejrozšířenější  $\beta$ -aminokyselinou. Byl nalezen u živočichů, rostlin, hub i bakterií, neboť je zabudován do látek jejich primárního i sekundárního metabolismu. U savců je  $\beta$ -alanin součástí přirozeně se vyskytujících dipeptidů karnosinu a anserinu, které jsou důležitými molekulami jejich primárního metabolismu, a také kyseliny pantotenové (vitamin B5), která sama je součástí koenzymu A. Některé sekundární metabolity  $\beta$ -alaninu jsou biologicky velmi aktivní sloučeniny, které byly nejprve nalezeny v rostlinách a suchozemských bakteriích a později, počínaje rokem 1980, v mořských houbách a cyanobakteriích (sinicích), které se staly významným předmětem výzkumu. Tyto organismy velmi často obsahují cyklické a acyklické peptidy a depsipeptidy s neobvyklými aminokyselinami. Přírodní látky se zabudovaným  $\beta$ -alaninem představují substance zajímavé jak akademické, tak průmyslové chemiky, farmakology a toxikology. Neobyčejně významné jsou tyto látky pro všechny, kteří se zajímají o bioorganickou a biologickou chemii. Přírodní deriváty  $\beta$ -leucinu jsou méně početné, ale četné nálezy B12-dependentní 2,3-aminomutáz u bakterií, rostlin i savců podporují myšlenku většího rozšíření přírodních látek s  $\beta$ -leucinovým motivem.

**Klíčová slova:** Beta-alanin; Přírodní látky; Anserin; Karnosin; Barangamid; Destruxin; Kryptofycin; Leualacin; Leucinostatin; Theonellamid; Theonellaepetolid; Yanucamid.

### Beta-Amino Acids and Their Natural Biologically Active Derivatives. I. Derivatives of Beta-Alanine and Beta-Leucine

#### Summary

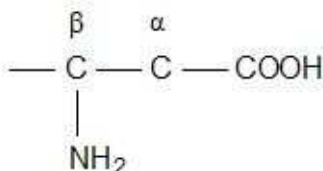
Contrary to proteinogenic  $\alpha$ -amino acids that are constituents of all proteins and enzymes which control the metabolism in living matter, most  $\beta$ -amino acids only occur as constituents of distinct natural compounds. Apparently, bacteria, cyanobacteria, fungi, and plants often incorporate  $\beta$ -amino acids into secondary metabolites. The most important  $\beta$ -amino acids are  $\beta$ -alanine,  $\beta$ -leucine,  $\beta$ -lysine,  $\beta$ -arginine,  $\beta$ -glutamate,  $\beta$ -phenylalanine and  $\beta$ -tyrosine.

Beta-alanine is a naturally occurring amino acid which is not used in the biosynthesis of any major proteins or enzymes. Beta-Alanine is the most widespread of all  $\beta$ -amino acids. It has been found in animals, plants, fungi, and bacteria because it is incorporated in compounds of the primary and secondary metabolism. In mammals,  $\beta$ -alanine is a component of the naturally occurring dipeptides carnosine and anserine which are important molecules of their primary metabolism and also of pantothenic acid (vitamin B5) which itself is a component of coenzyme A. Multiple secondary metabolites of  $\beta$ -alanine are biologically very active compounds which were primarily found in plants and terrestrial bacteria and later, starting with the 1980s, in marine sponges and cyanobacteria which became important subjects of investigation. These organisms often contain cyclic and acyclic peptides and depsipeptides with unusual amino acid moieties. Natural compounds with incorporated  $\beta$ -alanine represent substances of interest to both academic and industrial chemists, pharmacologists, and toxicologists. Exceedingly important are these compounds for all who are interested in bioorganic and biological chemistry. Beta-Leucine natural derivatives are less numerous but finding of B12-dependent 2,3-aminomutase in bacteria, plants, and mammals provides an idea of better spread compounds with  $\beta$ -leucine moiety in nature.

**Key words:** Beta-Alanine; Beta-Leucine; Natural compounds; Anserine; Carnosine; Barangamide; Destruxin; Cryptophycine; Leualacine; Leucinostatin; Theonellamide; Theonellaepetolide; Yanucamide.

## Úvod

Jako  $\beta$ -aminokyseliny jsou označovány organické karboxylové kyseliny, jejichž aminoskupina je vázána na druhém atomu uhlíku počítáno od karboxylové (COOH) skupiny.



Na rozdíl od  $\alpha$ -aminokyselin, které jsou pravidelnou součástí všech proteinů,  $\beta$ -aminokyseliny se v těchto biomakromolekulách objevují jen zcela mimořádně. Jsou však poměrně časté v některých dalších přírodních látkách, jako např. v peptidech, cyklopeptidech, depsipeptidech, glykopeptidech, alkaloidech a terpenoidech. Zejména bakterie, cyanobakterie (sinice), houby a rostliny často inkorporují  $\beta$ -aminokyseliny do svých sekundárních metabolitů, které slouží jako ochranné faktory v konkurenčním boji s ostatními organismy. Proto tyto látky obvykle vykazují vysokou biologickou a fyziologickou aktivitu, jež je často založena právě na substruktuře přítomné  $\beta$ -aminokyseliny. Mnohé tyto molekuly představují potenciální léky nebo mohou být modelovými strukturami pro vývoj léků nových.

Biosyntéza  $\beta$ -aminokyselin probíhá tak, že aminoskupina proteinogenní L- $\alpha$ -aminokyseliny je účinkem specifické 2,3-aminomutázy přesunuta z pozice 2 do pozice 3 a vznikne odpovídající  $\beta$ -aminokyselina. 2,3-aminomutázy náleží do velké skupiny tzv. SAM-enzymů, v nichž figuruje jako koenzym S-adenosylmethionin (SAM) (7).

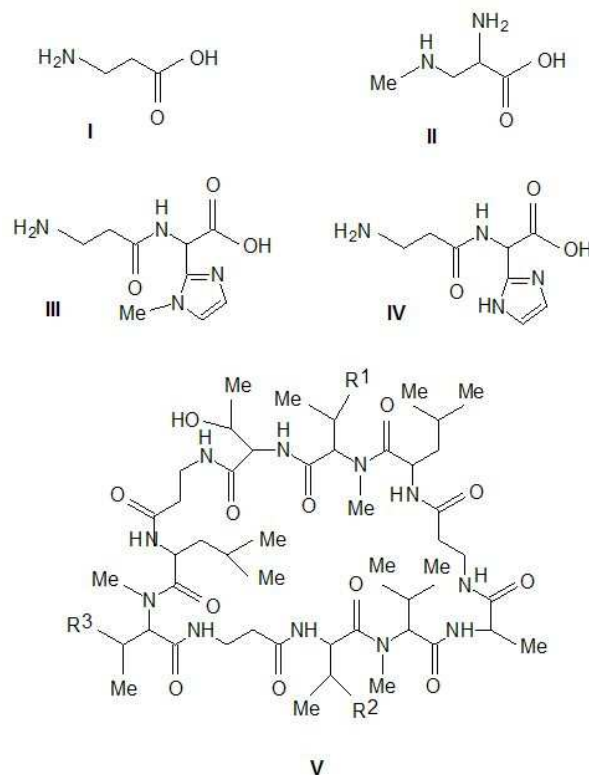
Časté jsou také případy, kdy zabudováním  $\beta$ -aminokyseliny za přirozenou  $\alpha$ -aminokyselinu do molekuly peptidu při jeho syntéze v laboratoři se dosáhne zvýšení jeho stability snížením degradace savčími peptidázami. Použití  $\beta$ -aminokyselin v peptidové syntéze je proto významnou metodou jak připravit biologicky aktivní produkty odolné biodegradaci (48) či s poněkud jinými vlastnostmi (37, 38).

Inkorporace  $\beta$ -aminokyseliny do molekuly antibiotika zvyšuje jeho odolnost vůči bakteriálním peptidázám.

Nejčastěji se vyskytujícími  $\beta$ -aminokyselinami v přírodních produktech jsou  $\beta$ -alanin,  $\beta$ -leucin,  $\beta$ -lysin,  $\beta$ -arginin,  $\beta$ -glutamová kyselina,  $\beta$ -glutamin,  $\beta$ -fenylalanin a  $\beta$ -tyrosin. Tento přehled je věnován derivátům  $\beta$ -alaninu a  $\beta$ -leucinu.

## Deriváty $\beta$ -alaninu

Beta-alanin (**I**) (obr. 1) je v přírodě vůbec nejrozšířenější  $\beta$ -aminokyselinou (3-aminopropionová kyselina). Byl nalezen u živočichů, rostlin, hub i bakterií a často je inkorporován do látek jejich primárního metabolismu. Například koenzym A, esenciální kofaktor všech organismů a jedna z nejdůležitějších molekul živé hmoty, obsahuje ve své molekule  $\beta$ -alanin. U savců byl  $\beta$ -alanin objeven i ve volné formě jako výsledek katabolismu uracilu. U některých rostlin (*Plumbaginaceae*, čeled' olověncovité) zase betain  $\beta$ -alaninu (N,N,N-trimethyl- $\beta$ -alanin) funguje jako osmoprotektant, který chrání rostlinu před osmotickým stresem, stabilizuje terciární strukturu bílkovin a podílí se rovněž na odstraňování reaktivních forem kyslíku (39).



Obr. 1: Chemické strukturální vzorce  $\beta$ -alaninu (**I**),  $\beta$ -N--methylamino-alaninu (**II**), dvou  $\beta$ -alaninových dipeptidů – anserinu (**III**) a karnosinu (**IV**) a cyklických undekapeptidů barangamidů (**V**): Barangamid A ( $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Et}$ ), barangamid B ( $R^1 = R^2 = \text{Et}$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ), barangamid C ( $R^1 = R^3 = \text{Et}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ), barangamid D ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{Et}$ ).

Důležitými přírodními deriváty  $\beta$ -alaninu jsou zejména  $\beta$ -methylamino-alanin, anserin a karnosin, barangamidy, destruxiny, některé kryptofyciny, leucalacin, leucinoastatiny, theonellamidy a theonellapeptolidy. Mezi přírodní deriváty  $\beta$ -alaninu můžeme zařadit také physariginy, žluté pigmenty izolované z myxomycety *Physarum rigidum* (31).

### Beta-N-methylamino-alanin (BMAA)

BMAA (**II**) (obr. 1) je neurotoxin nalezený v semenech cykasů (*Cycas circinalis*), který je produkován cyanobakteriemi rodu *Nostoc* žijícími na jejich kořenech (3). Toxin je zřejmě zodpovědný za vznik amyotrofní laterální sklerózy (ALS), jejíž vysoká incidence byla zaznamenána zejména na ostrově Guam mezi domorodci kmene Chamorro (47), pro něž je cykas zdrojem potravy. Ze škrobovitého středu kmene (tzv. ságo), případně semen, připravují placky. Otrava BMAA je spojena se vznikem demence podobné Parkinsonově nemoci (amyotrophic lateral sclerosis associated with a Parkinson's disease-like dementia complex – ALS-PDC) (21). Jedovaté jsou všechny části cykasů a otrava může být i smrtelná. Cyanobakterie v kořenech cykasů produkují vedle neurotoxicky účinného BMAA, který se ukládá zejména v semenech, ještě další jed, který produkují všechny cykasy, a tím je cykasin. Jedná se o glykosid methylazoxymethanolu, který je hepatotoxický, neurotoxický a karcinogenní pro člověka i zvířata. Před konzumací potravy z cykasů je zapotřebí tyto jedy odstranit propíráním či fermentací.

BMAA poškozuje neurony a způsobuje jejich smrt (43) tím, že indukuje oxidativní stres (28). Selektivně pak ničí motorické neurony tím, že aktivuje AMPA/kainátové receptory (40).

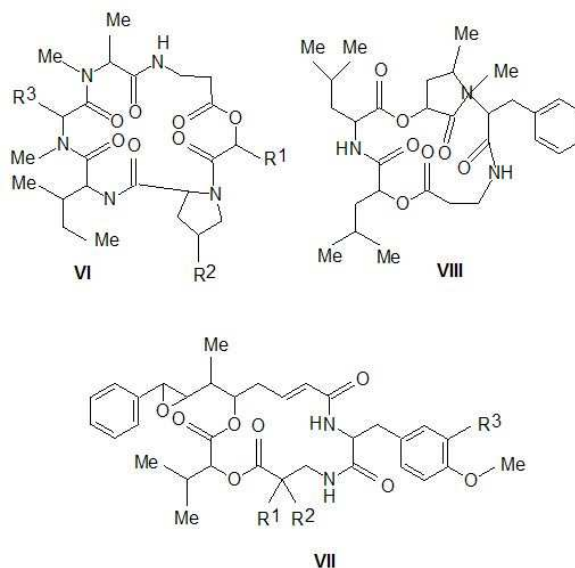
### Anserin a karnosin

Dipeptidy anserin (**III**) ( $\beta$ -alanyl-3-N-methyl-L-histidin) a karnosin (**IV**) ( $\beta$ -alanyl-L-histidin) (obr. 1), spolu s homokarnosinem ( $\gamma$ -aminobutyryl-L-histidin) jsou u savců mimo jiné významnými scavengery volných radikálů. Tyto strukturně blízké histidinové dipeptidy se nacházejí ve vysokých koncentracích ve svazech, ale také v mozku (20). Inhibují velmi účinně vznik hydroxylových radikálů generovaných superoxid-dismutázovým systémem (18) jakož i ostatních volných radikálů (1), a zpomalují tak procesy stárnutí (13). Významnou úlohu pravděpodobně hrají také v přenosu nervového vzruchu v některých částech mozku (35), např. v neuronech bulbus olfactorius (44). Tyto peptidy vykazují afinitu k histaminovým receptorům a také k receptorům  $\gamma$ -aminomáselné kyseliny (GABA) a mohly by mít vztah k panické poruše vyvolané nedostatkem GABA v okcipitální kůře mozku (8). Anserin je ve vysoké koncentraci obsažen zejména ve svalových buňkách ptáků (lat. anser = husa) a ryb, karnosin zejména ve svazech savců. Podáváním karnosinu a anserinu či ještě lépe perorálním podáváním kom-

binace  $\beta$ -alaninu a L-histidinu lze dosáhnout nárůstu svalové hmoty a u sportovců zlepšení jejich výkonu (14, 49). Tyto látky tvoří podstatnou část různých potravinových doplňků a přípravků pro výživu sportovců.

### Barangamidy

Barangamidy (**V**) jsou cyklické peptidy o 11 aminokyselinách. Tři z těchto aminokyselin tvoří  $\beta$ -alanin a další tři jsou N-methylované aminokyseliny. Barangamid A byl izolován z mořské houby *Theonela swinhoei* nalezené v Indonésii u ostrova Baranglombo, který dal substanci jméno (42). Na rozdíl od imunosupresivně účinných theonellapeptidů, které jsou v houbě také přítomny, je barangamid A v tomto směru inaktivní (41). Další izosterní barangamidy (B až D) byly izolovány ze stejného biologického zdroje. Jejich cyklický polypeptidový skelet je stejný a jednotlivé látky se liší jen v podrobnostech (obr. 1).



Obr. 2: Chemické strukturní vzorce destruxinů (VI), cyklohexadepsipeptidů z entomopatogenní houby *Metarrhizium anisopliae* (Destruxin A:  $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Et}$ ; destruxin B:  $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Et}$ ; destruxin E:  $R^1 = \text{CH}_2\text{-CH}_2(\text{O})\text{CH}_2$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Et}$ ; roseotoxin B:  $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = i\text{Pr}$ ; roseokardin:  $R^1 = \text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = i\text{Pr}$ ), kryptofycinů (VII), cyklopentadepsidů cyanobakteri (Kryptofycin-1:  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{Cl}$ ; kryptofycin-24:  $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$ ; kryptofycin-52:  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{Cl}$ ) a leualacinu (VIII), cyklického depsipeptidu z askomycety *Hapsidospora irregularis*

### Destruxiny

Destruxiny (**VI**) (A, B a E) (obr. 2) byly poprvé izolovány z entomopatogenní houby *Metarrhizium anisopliae* (dřívější jméno *Oospora destructor*) roku

1961 (24) jako látky toxické pro hmyz. Destruixiny jsou cyklické hexadepsipeptidy, které se chovají jako antagonisté napětově řízených kalciových kanálů a aktivují influx kalcia v hmyzím skeletárním svalstvu (2). Podobných cyklohexadepsipeptidů byla z různých entomopatogenních hub izolována celá řada a v poslední době jsou tyto látky intenzivně studovány jako potenciální ekologicky přívětivé biopesticidy (17, 27). Do stejné skupiny cyklohexapeptidů s motivem  $\beta$ -alaninu v molekule patří dále např. roseokardin B nebo roseokardin (51), jejichž chemická struktura i biologická aktivita je destruxinům velmi podobná (56).

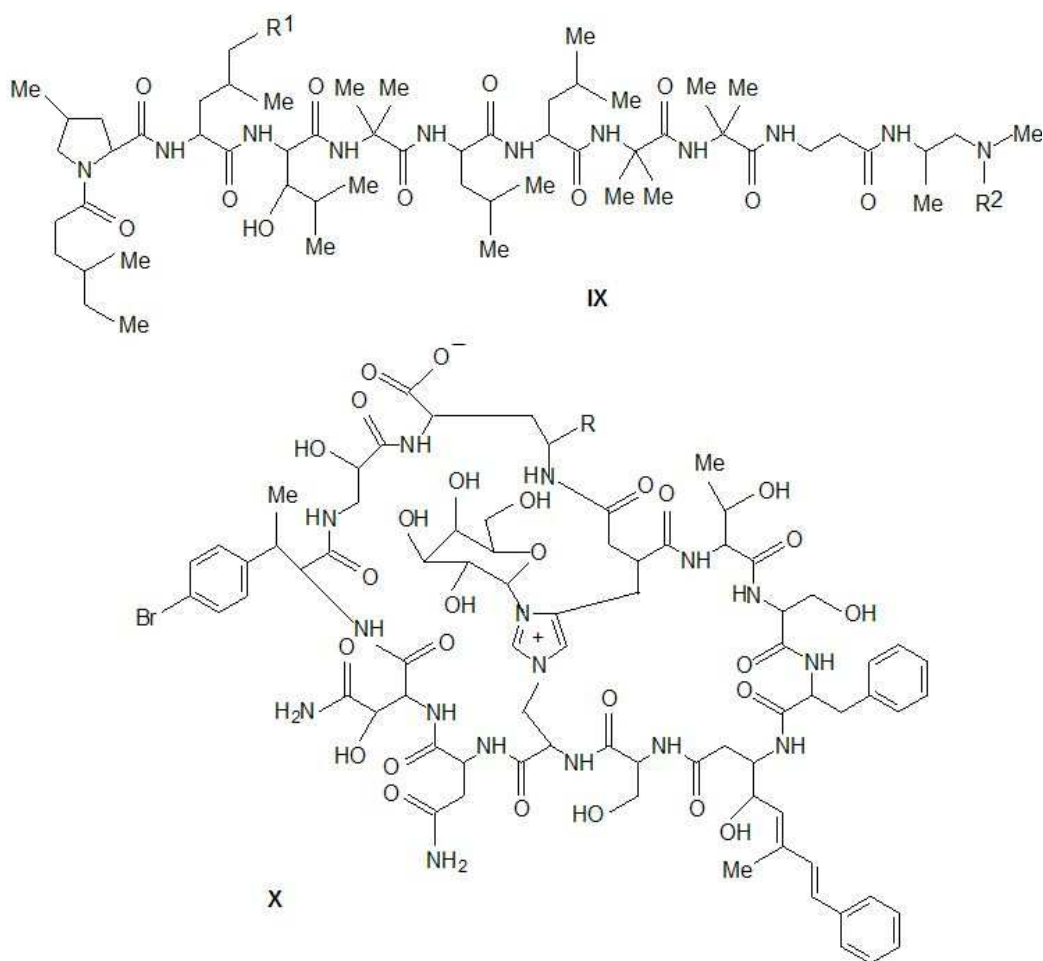
### Kryptofyciny

Kryptofyciny (VII) tvoří početnou skupinu strukturně podobných látek (obr. 2) produkovaných cyanobakteriemi (55). Jedná se o 16-členné makrocyclické depsipeptidy, pro něž je charakteristická přítom-

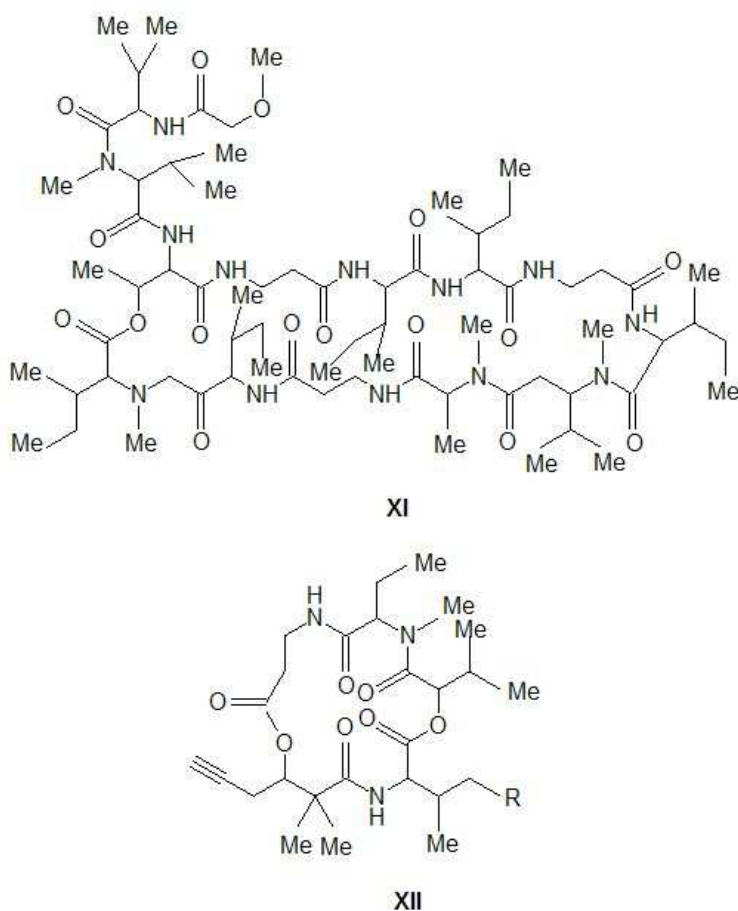
nost oxiranového cyklu v molekule (obr. 4). Mají schopnost interagovat s tubulinem (6) a vykazují protinádorovou aktivitu *in vitro* i *in vivo* (26). Kryptofyciny zasahují do dynamiky buněčného cytoskeletu a patří do velké skupiny inhibitorů mikrotubulů (36), které již delší dobu mají své pevné místo v terapii rakoviny.

### Leualacin

Leualacin (VIII) je cyklický depsipentapeptid (obr. 2), který byl izolován z askomycety *Hapsidospora irregularis* (12). Látka se chová jako blokátor kalciových kanálů (11) a má silný vazodilatační účinek. Jeho synteticky připravený amid je vazodilatačně ještě účinnější a navíc silně inhibuje agregaci krevních destiček vyvolanou kolagenem ( $IC_{50} = 0,6 \mu M$ ) nebo kyselinou arachidonovou ( $IC_{50} = 2,0 \mu M$ ) (16).



Obr. 3: Chemické strukturní vzorce peptidických antibiotik leucinostatinů (IX) (Leucinostatin A:  $R^1 = CH(OH)CH_2COCH_2CH_3$ ,  $R^2 = Me$ ;  $R^1 = CH(OH)CH_2COCH_2CH_3$ ,  $R^2 = H$ ; leucinostatin C:  $R^1 = R^2 = H$ ; leucinostatin D:  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$ ) a bicyklických peptidů z rodiny theonellamidů (X) (Theopalauamid:  $R = H$ ; theonellamid A:  $R = OH$ ).



Obr. 4: Chemická struktura theonellapeptolidu-Id, zástupce depsipeptidů z rodiny theonellapeptolidů a dvou malých cyklických depsipeptidů z rodiny yanucamidů (yanucamid A: R = H; yanucamid B: R = Me).

### Leucinostatiny

Leucinostatiny (IX) tvoří skupinu peptidických antibiotik produkovanou saprofytickými houbami *Paecilomyces lilacinus* a *P. marquandii* (32). Tyto lineární hydrofobní nonapeptidy (obr. 3) fungují jako ionofory pro mono- a divalentní ionty (4) a vykazují antimikrobiální a antitumorovou aktivitu (19). Jsou účinné proti některým penicilin-rezistentním kmenům gram-pozitivních bakterií (např. *Staphylococcus aureus*), ale jsou bohužel příliš toxické pro savce. Letální dávka LD<sub>50</sub> pro myš při intraperitoneálním podání je 1,8 mg/kg a při perorálním podání 5,4 mg/kg (29).

### Theonellamidy

Theonellamidy (X) jsou bicyklické peptidy, které mají ve své molekule amidickou skupinu (obr. 3). Theonellamid A je hydroxyderivátem jiného bicyklického peptidu, theopalauamidu. Oba jsou představiteli nové skupiny látek vážících steroly (15). Theonellamid F, pro který je charakteristická přítomnost

neobvyklé aminokyseliny, (2S,4R)-2-amino-4-hydroxyadipové, byl izolován (53) z mořské houby *Theonella* sp. jako bicyklický peptid s antifungicidní a cytotoxickou aktivitou. Toxický účinek theonellamidů je vysvětlován jejich schopností způsobovat vakuolizaci buněk (53). V těchto vakuolách se zvyšuje koncentrace vodíkových iontů, což vede k zániku buňky (52).

### Theonellapeptolidy

Mořské houby rodu *Theonella* jsou nevyčerpatelným zdrojem nových biologicky aktivních látek. Jejich produktem jsou i theonellapeptolidy izolované z houby *T. swinhoei*, která obývá korálové útesy ostrova Okinawy. Název peptolid je méně častým označením pro depsipeptid či peptidový lakton (34). Jsou to obvykle cyklické peptidy, v nichž alespoň jedna z peptidických vazeb je nahrazena vazbou esterovou. Ta je realizována mezi karboxylem aminokyseliny a hydroxylovou skupinou hydroxyaminokyseliny.

Theonellapeptolidy (**XI**) jsou vysoce hydrofobní cyklické tridekadepsi-peptidy (23). Jejich chemická struktura je po mnoha stránkách zajímavá (obr. 4). Nejenže obsahují hned tři molekuly  $\beta$ -alaninu, ale část aminokyselin je ve formě D-enantiomerů (D-Leu, D-Ileu, D-Val), na aminovou skupinu koncové aminokyseliny (L-Val) je navázán methoxy-acetyl a většina peptidových vazeb je methylována. V současné době je známo již více než deset těchto látek, které byly nalezeny i v některých dalších druzích mořských hub (50), např. v *Lamellomorpha strongylata*, která je hojná v okolí Nového Zélandu (25), nebo v *Kaliopsis* sp. z Indonésie (45).

Theonellapeptolidy mají imunosupresivní aktivitu (5) a theonellapeptolidy Ib, Ic, Id a Ie vykazují *in vitro* silný cytostatický účinek u buněčné linie myši leukémie L1210 ( $IC_{50}$  = 1,6; 1,3; 2,4, resp. 1,4  $\mu$ g/ml). Theonellapeptolid Ie inhibuje transport  $Na^+$  a  $K^+$  iontů přes membránu a u nezralých oocytů mořské hvězdice *Asterina pectinifera* vyvolává nevídané morfologické změny díky tomu, že narušuje cytoskeletární F-aktin a vytváří shluky a jakési prstence (33). Theonellapeptolid IId v koncentracích 25 mg/ml a vyšších brání fertilizaci vajíček mořského ježka *Hemicentrotus pulcherrimus*, ale nemá žádný vliv na časný embryonální vývoj až do stadia gastruly (22, 23).

### Deriváty $\beta$ -leucinu

Beta-leucin je v malých množstvích syntetizován i u vyšších organismů (9) z L- $\alpha$ -leucinu účinkem specifické leucin-2,3-aminomutasy, ale jeho úloha není známa. V přírodních derivátech byl  $\beta$ -leucin nalezen v depsi-peptidech zvaných yanucamidy.

### Yanucamidy

Yanucamidy A a B (**XII**) jsou cyklické depsi-peptidy izolované z cyanobakterie *Lyngbya majuscula* a také z cyanobakterií rodu *Schizothrix* sp. (46). Charakteristická je pro ně přítomnost koncové trojné vazby, která je součástí unikátní 2,2-dimethyl-3-hydroxy-7-oktynové kyseliny (obr. 4), která byla až dosud v přírodě nalezena pouze jako součást kulolidu-1 a kulokainolidu-1, metabolitů mořského měkkýše *Philinopsis speciosa* (30). Oba yanucamidy jsou velmi toxické pro krevety ( $LD_{50}$  = 5 ppm) a pravděpodobně i pro další korýše.

### Závěr

Zdrojem přírodních chemických látek byly po dlouhou dobu zejména rostliny a v menší míře houby a živočichové. Rozvoj lékařské a biologické chemie je velmi úzce spjat s izolováním mnoha přírodních chemických látek a poznáním jejich chemické struktury a jejich biologického účinku. Pomocí moderních separačních metod a metod chemické strukturní analýzy jsou poznávány stále nové a nové substance. Jejich nevyčerpatelným zdrojem se staly bakterie, sinice, řasy, mikromycety i makromycety a zejména pak nejružnější organismy žijící v moři. Moře a oceány poskytují prostor obrovskému množství rozmanitých organismů, často ještě nepoznaných, a ty jsou zdrojem obrovského množství chemických substancí rozmanitých struktur (10).

Chemikům se tak dostávají do rukou zcela nové látky s dosud nepoznanou strukturou a po jejím dešifrování provokují organické syntetiky k jejich přípravě v laboratoři. Farmakologům a toxikologům se dostávají do rukou látky s novými biologickými účinky, od nichž si slibují možnost využití v medicíně. Dochází k nebývalému spojení biologie a chemie, což prospívá oběma vědám. Zpracované téma derivátů  $\beta$ -alaninu představuje jen nepatrný zlomek stále narůstajícího objemu nově objevovaných molekul. V současné době je každoročně popsáno asi jeden milion nových látek, z nichž velká část má svůj původ v přírodě (54). Teprve jejich další výzkum ukáže, zda obohatí jen naše znalosti, či zda také najdou praktické uplatnění v našem životě.

### Literatura

1. BOLDYREV, AA. – STVOLINSKY, SL. – TYULINA, OV., et al. Biochemical and physiological evidence that carnosine is an endogenous neuroprotector against free radicals. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 1997, vol. 17, no. 2, p. 259–271.
2. BRADFISCH, GA. – HARMER, SL. Omega-Conotoxin GVIA and nifedipine inhibit the depolarizing action of the fungi metabolite, destruxin B on muscle from the tobacco budworm (*Heliothis virescens*). *Toxicon*, 1990, vol. 28, no. 11, p. 1249–1254.
3. COX, PA. – BANACK, SA. – MURCH, SJ., et al. Diverse taxa of cyanobacteria produce  $\beta$ -N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, no. 27, p. 5074–5078.
4. CSERMELY, P. – RADICS, L. – ROSSI, C., et al. The nonapeptide leucinoastatin A acts as a weak ionophore and as immunosuppressant on T lymphocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994, vol. 1221, no. 2, p. 125–132.
5. DEWI, AS. Biologically active secondary metabolites from

- tropical marine invertebrates (Thesis). Canada, University of British Columbia, 2009. 104 p.
6. EISSLER, S. – STONCIUS, A. – NAHRWOLD, M., et al. The synthesis of cryptophycins. *Synthesis*, 2006, no 22, p. 3747–3789.
  7. FREY, PA. – HEGEMAN, AD. – RUZICKA, FJ. The radical SAM superfamily. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 2008, vol. 43, no. 1, p. 63–88.
  8. GODDARD, AW. – MASON, GF. – ALMAI, A., et al. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2001, vol. 58, no. 6, p. 556–561.
  9. GRIFFITH, OW. Beta-amino acids: mammalian metabolism and utility as alpha-amino acid analogues. *Annu. Rev. Biochem.*, 1986, vol. 55, p. 855–878.
  10. HAEFNER, B. Deep-sea natural products. *Drug Disc. Today*, 2003, vol. 8, no. 12, p. 536–544.
  11. HAMANO, K. – KINOSHITA, M. – FURUYA K., et al. Leualacin, a novel calcium blocker from *Hapsidospora irregularis*. II. Structure determination. *J. Antibiot.*, 1992b, vol. 45, no. 6, p. 906–913.
  12. HAMANO, K. – KINOSHITA, M. – TANZAWA, K., et al. Leualacin, a novel calcium blocker from *Hapsidospora irregularis*. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties. *J. Antibiot.*, 1992a, vol. 45, no. 6, p. 899–905.
  13. HIPKISS, AR. – BROWNSON, C. – CARRIER, MJ. Carnosine, the anti-ageing, anti-oxidant dipeptide, may react with protein carbonyl groups. *Mech. Ageing Dev.*, 2001, vol. 122, no. 13, p. 1431–1445.
  14. HIPKISS, AR. Chapter 3 carnosine and its possible roles in nutrition and health. *Adv. Food Nutr. Res.*, 2009, vol. 57, p. 87–154.
  15. HO, CH. – MAGTANOG, L. – BARKER, SL., et al. A molecular barcoded yeast ORF library enables mode-of-action analysis of bioactive compounds. *Nature Biotechnol.*, 2009, vol. 27, no. 4, p. 369–377.
  16. HU, MK. – YANG, FC. – CHOU, CC., et al. Synthesis and evaluation of backbone/amide-modified analogs of leualacin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, vol. 9, no. 4, p. 563–568.
  17. HU, QB. – AN, XC. – JIN, FL., et al. Toxicities of destruxins against *Bemisia tabaci* and its natural enemy, *Serangium japonicum*. *Toxicon*, 2009, vol. 53, no. 1, p. 115–121.
  18. CHOI, SY. – KWON, HY. – KWON OB., et al. Hydrogen peroxide-mediated Cu, Zn-superoxide dismutase fragmentation: protection by carnosine, homocarnosine and anserine. *Biochim. Biophys. Acta*, 1999, vol. 1472, no. 3, p. 651–657.
  19. ISHIGURO, K. – ARAI, T. Action of the peptide antibiotic leucinostatin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1976, vol. 9, no. 6, p. 893–898.
  20. JACKSON, MC. – LENNEY, JF. The distribution of carnosine and related dipeptides in rat and human tissues. *Inflamm. Res.*, 1996, vol. 45, no 3, p. 132–135.
  21. KARAMYAN, VT. – SPETH, RC. Animals models of BMAA neurotoxicity: a critical review. *Life Sci.*, 2008, vol. 82, no. 5/6, p. 233–246.
  22. KOBAYASHI, M. – KANZAKI, K. – KATAYAMA, S., et al. Marine natural products. XXXIII. Theonellapeptolide IId, a new tridecapeptide lactone from the Okinawan marine sponge *Theonella swinhoei*. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 1994, vol. 42, no. 12, p. 1410–1415.
  23. KOBAYASHI, M. – LEE, NK. – SHIBUYA, H., et al. Marine natural products. XXVI. Biologically active tri-decapeptide lactones from the Okinawan marine sponge *Theonella swinhoei* (Theonellidae). 2. Structures of theonellapeptolides Ia, Ib, Ic, and Ie. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 1991, vol. 39, no. 5, p. 1177–1184.
  24. KODAIRA, Y. Toxic substances to insects produced by *Aspergillus ochraceus* and *Oospora destructor*. *Agric. Biol. Chem.*, 1961, vol. 25, no. 3, p. 261–262.
  25. LI, S. – DUMDEI, EJ. – BLUNT, JW., et al. Theonella-peptolide IIIe, a new cyclic peptolide from the New Zealand deep water sponge *Lamellomorpha strongylata*. *J. Nat. Prod.*, 1998, vol. 61, no. 6, p. 724–728.
  26. LIANG, J. – MOORE, RE. – MOHER, ED., et al. Cryptophycins-309, 249 and other cryptophycin analogs: Preclinical efficacy studies with mouse and human tumors. *Invest. New Drugs*, 2005, vol. 23, no. 3, p. 213–224.
  27. LIRA, SP. – VITA-MARQUES AM. – SELEGHIM, MH., et al. New destruxins from the marine-derived fungus *Beauveria felina*. *J. Antibiot.* (Tokyo), 2006, vol. 59, no. 9, p. 553–563.
  28. LIU, X. – RUSH, T. – ZAPATA, J., et al. Beta-N-methyl-aminolalanine induces oxidative stress and glutamate release through action on system Xc(-). *Exp. Neurol.*, 2009, vol. 217, no. 2, p. 429–433.
  29. MIKAMI, Y. – FUKUSHIMA, K. – ARAI, T., et al. Leucinostatins, peptide mycotoxins produced by *Paecilomyces lilacinus* and their possible roles in fungal infection. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. [A]*, 1984, vol. 257, no. 2, p. 275–283.
  30. MINTO, RE. – BLACKLOCK, BJ. Biosynthesis and function of polyacetylenes and allied natural products. *Progr. Lipid Res.*, 2008, vol. 47, no. 4, p. 233–306.
  31. MISONO, Y. – ITO, A. – MATSUMOTO, J., et al. Physarigins A-C, three new yellow pigments from a cultured myxomycete *Physarum rigidum*. *Tetrahedron Lett.*, 2003, vol. 33, no. 24, p. 4479–4481.
  32. MORI, Y. – TSUBOI, M. – SUZUKI, M., et al. Structure of leucinostatin A, new peptide antibiotic from *Paecilomyces lilacinus* A-267. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1982, p. 94–96.
  33. OHTA, E. – OKADA, H. – OHTA S., et al. Tridecapeptide lactone from a marine sponge *Petrosia* species, through disturbance of cortical F-actin distribution. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2003, vol. 67, no. 9, p. 1908–1915.
  34. PATOČKA, J. Co to jsou theonellapeptolidy? *Bull. ČSBMB*, 2002, vol. 30, p. 33–34.
  35. PATOČKA, J. Někteří méně známé neuromediátory a neuromodulátory v CNS. *Psychiatrie*, 2002, vol. 6, suppl. 3, p. 36–40.
  36. PATOČKA, J. – STRUNECKÁ, A. – STIBOROVÁ, M. Inhibitory microtubulů (Microtubule inhibitors). *Chem. Listy*, 2001, vol. 95, no. 11, p. 700–707.
  37. PEGGION, E. – MAMMI, S. – SCHIEVANO, E., et al. Structure-function studies of analogues of parathyroid hormone (PTH)-1-34 containing beta-amino acid residues in positions 11–13. *Biochemistry*, 2002, vol. 41, no. 25, p. 8162–875.
  38. PORTER, EA. – WANG, X. – LEE, HS., et al. Antibiotics: Non-haemolytic  $\beta$ -amino-acid oligomers. *Nature*, 2000, vol. 404, no. 6778, p. 565.

39. PŘEROSTOVÁ, S. Není nouze jako nouze: Porovnání odpovědi rostlinné buňky na solný stres, obecný osmotický stres a nedostatek vody (bakalářská práce). Přírodovědecká fakulta UK, Praha, 2009. 27 s.
40. RAO, SD. – BANACK, SA. – COX, PA., et al. BMAA selectively injures motor neurons via AMPA/kainate receptor activation. *Exp. Neurol.*, 2006, vol. 201, no. 1, p. 244–252.
41. ROY, MC. – OHTANI, IO. – ICHIBA, T., et al. New cyclic peptides from the Indonesian sponge *Theonella swinhoei*. *Tetrahedron*, 2000, vol. 56, no. 46, p. 9079–9092.
42. ROY, MC. – OTANI, IO. – TANAK, J., et al. A new cyclic peptide from the sponge *Theonella* cf. *swinhoei*, collected at Baranglombo, Indonesia. *Nippon Kag. Koen. Yokoshu*, 1999, vol. 76, no. 2, p. 706.
43. SANTUCCI, S. – ZSÜRGER, N. – CHABRY, J. Beta-N-methylamino-L-alanine induced in vivo retinal cell death. *J. Neurochem.*, 2009, vol. 109, no. 3, p. 819–825.
44. SASOE-POGNETTO, M. – CANTINO, D. – PANZANELLI, P., et al. Presynaptic co-localization of carnosine and glutamate in olfactory neurones. *Neuroreport*, 1993, vol. 5, no. 1, p. 7–10.
45. SETYOWATI, EP. – SUDARSONO, UAJ. – KARDONO, LBS., et al. Theonellapeptolide In Structure identification of cytotoxic constituent from *Kaliopsis* sp. Sponge (Bowerbank) collected from West Bali Sea Indonesia. *J. Biol. Sci.*, 2009, vol. 9, no. 1, p. 29–36.
46. SITACHITTA, N. – WILLIAMSON, RT. – GERWICK, WH. Yanucamides A and B, two new depsipeptides from an assemblage of the marine cyanobacteria *Lyngbya majuscula* and *Schizothrix* species. *J. Nat. Prod.*, 2000, vol. 63, no. 2, p. 197–200.
47. SPENCER, PS. – NUNN, PB. – HUGON, J., et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science*, 1987, vol. 237, no. 4814, p. 517–522.
48. STEER, DL. – LEW, RA. – PERLMUTTER, P., et al. Beta-amino acids: versatile peptidomimetics. *Curr. Med. Chem.*, 2002, vol. 9, no. 8, p. 811–822.
49. STOUT, JR. – CRAMER, JT. – ZOELLER, RF., et al. Effects of beta-alanine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue and ventilatory threshold in women. *Amino Acids*, 2007, vol. 32, no. 3, p. 381–386.
50. TSUDA, M. – SHIMBO, K. – KUBOTA, T., et al. Two theonellapeptolide congeners from marine sponge *Theonella* sp. *Tetrahedron*, 1999, vol. 55, no. 34, p. 10305–10314.
51. TSUNOO, A. – KAMIJO, M. – TAKETOMO, N., et al. Roseocardin, a novel cardiotonic cyclodepsipeptide from *Trichothecium roseum* TT103. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1997, vol. 50, no. 12, p. 1007–1013.
52. WADA, S. – MATSUNAGA, S. – FUSEYANI, N., et al. Accumulation of H<sup>+</sup> in vacuoles induced by marine peptide toxin, theonellamide F, in rat embryonic 3Y1 fibroblasts. *Marine Biotechnol.*, 2002, vol. 1, no. 4, p. 571–582.
53. WADA, S. – MATSUNAGA, S. – FUSEYANI, N., et al. Theonellamide F, a bicyclic peptide marine toxin, induces formation of vacuoles in 3Y1 rat embryonic fibroblast. *Marine Biotechnol.*, 1999, vol. 1, p. 337–341.
54. WAISSER, K. *Organická chemie I*. Praha, Karolinum, 1999. 339 s.
55. WASE, NV. – WRIGHT, PC. Systems biology of cyanobacterial secondary metabolite production and its role in drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.*, 2008, vol. 3, no. 8, p. 903–929.
56. ŽABKA, M. – DRASTICHOVÁ, K. – JEGOROV, A., et al. Direct evidence of plant-pathogenic activity of fungal metabolites of *Trichothecium roseum* on apple. *Mycopathologia*, 2006, vol. 162, no. 1, p. 65–68.

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