

Naturalne leki przeciwgruźlicze

Natural antitubercular drugs

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. farm. Wiesław Sawicki

SUMMARY

The emergence of new cases of tuberculosis increased incidence of strains of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to multiple drugs and the negative effects of anti-TB drugs of first and second-line led to renewed interest in natural products in the hope of discovering new anti-TB drugs. This review covers literature published during the last years about those naturally occurring compounds with reported growth inhibitory activity *in vitro* towards sensitive and resistant *M. tuberculosis* strains. Compounds with antitubercular activities ($MIC < 50 \mu\text{g/mL}$ or $60 \mu\text{M}$) were chosen and grouped according to their source of origin (plants, bacteria, fungi, marine organisms, etc.) as well as chemical nature (terpenes, steroids, alkaloids, flavonoids, poliketides, peptides, etc.). In some cases, the selection covers those structurally relevant natural products with low bioactivity ($MIC \leq 128 \mu\text{g/mL}$) and also those semisynthetic derivatives with significant antitubercular activity ($MIC \leq 10 \mu\text{g/mL}$). Moreover, this review includes a special section for those natural products that target genes and enzymes of *M. tuberculosis*. The special section includes the most important metabolic pathways.

Keywords: natural antitubercular drugs, resistant strains of *M. tuberculosis*, the genes and enzymes *M. tuberculosis*

STRESZCZENIE

Pojawienie się nowych przypadków zachorowań na gruźlicę, zwiększona częstość występowania szczepów *Mycobacterium tuberculosis* opornych na wiele leków i negatywne skutki stosowania leków przeciwgruźliczych pierwszego i drugiego rzutu doprowadziły do ponownego zainteresowania produktami naturalnymi w nadziei na odkrycie nowych leków przeciwgruźliczych. Niniejszy przegląd obejmuje literaturę naukową opublikowaną w ciągu ostatnich lat dotyczącą naturalnie występujących związków o działaniu hamującym wzrost zarówno wrażliwych, jak i opornych szczepów *M. tuberculosis* w warunkach *in vitro*. Związki o właściwościach przeciwgruźliczych ($MIC < 50 \mu\text{g/ml}$ lub $60 \mu\text{M}$) zostały wybrane i pogrupowane według źródła ich pochodzenia (rośliny, bakterie, grzyby, organizmy morskie itp.) oraz typu chemicznego (terpeny, steroidy, alkaloidy, flawonoidy, poliketidy, peptydy itp.). W niektórych przypadkach wybór odpowiednich struktur produktów naturalnych obejmuje związki o niskiej aktywności biologicznej ($MIC \leq 128 \mu\text{g/ml}$), a także półsyntetyczne pochodne o niezwykle wysokiej aktywności przeciwgruźliczej ($MIC \leq 10 \mu\text{g/ml}$). Dodatkowo, poniższy przegląd zawiera sekcję produktów naturalnych – genów docelowych i enzymów *M. tuberculosis*, która obejmuje najważniejsze szlaki metaboliczne prątków.

Słowa kluczowe: naturalne leki przeciwgruźlicze, oporne szczepy *M. tuberculosis*, geny i enzymy *M. tuberculosis*

Wstęp

Szacuje się, że 1/3 populacji ludności na świecie jest zakażona *Mycobacterium tuberculosis*, a rocznie odnotowuje się 8,9-9,9 mln nowych przypadków i nawrotów choroby (1). A zatem gruźlica nadal pozostaje jedną z najgroźniejszych i stwarzających duże problemy medyczne chorób zakaźnych na świecie. Jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów, zaraz po wirusie HIV, spośród chorób zakaźnych. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia w roku 2012 na gruźlicę zachorowało 8,6 mln ludzi, a w wyniku zakażenia zmarło 1,3 mln (1).

Pojawianie się nowych szczepów wielolekoopornych prątków (ang. *multidrug resistant tuberculosis* – MDR-TB) oraz prątków powodujących gruźlicę z lekoopornością wielolekową o rozszerzonej oporności (ang. *extensively drug resistant tuberculosis* – XDR-TB) skierowało uwagę naukowców w kierunku poszukiwania nowych alternatywnych związków o działaniu przeciwprątkowym. Szczególnie trudnym problemem są zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością immunologiczną. Ponadto obecnie dostępne i stosowane leki charakteryzują się wysoką toksycznością, która powoduje liczne, często groźne dla pacjentów działania niepożądane. W związku

z tym, stale poszukuje się nowych leków przeciwgruźliczych, a w ostatnich latach obserwowany jest wzrost zainteresowania badaczy związkami pochodzenia naturalnego, w nadziei odkrycia nowych potencjalnych tuberkulostatyków (2, 3).

Przegląd piśmiennictwa dotyczy naturalnych związków o działaniu hamującym wzrost wrażliwych i opornych szczepów *M. tuberculosis*. W pracy

przedstawiono związki o właściwościach przeciwgruźliczych, dla których wartość minimalnego stężenia hamującego wzrost prątków (MIC) była niższa niż 50 $\mu\text{g/ml}$ lub 60 μM . Tuberkulostatyki krótko zestawiono w tabelach 1 i 2 według źródła pochodzenia oraz budowy chemicznej. Zestawienie zawiera metabolity wtórne wyizolowane z roślin, bakterii, grzybów i organizmów wodnych.

Tab. 1. Tuberkulostatyki wyizolowane z roślin

Grupa substancji	Nazwa rośliny	Nazwa substancji biologicznie aktywnej (w j. angielskim)	Piśmiennictwo
Seskwiterpeny	<i>Microtropis japonica</i>	15- acetoxyorbicularin G salasol A celahin C	(2)
	<i>Microtropis fokiensis</i>	mutangin orbicularin G triptogelin G-2	(3)
	<i>Kionochaeta ramifera</i>	ramiferin	(4)
	<i>Beilschmiedia erythrophloia</i>	suberosol B	(5)
	<i>Polyalthia cerasoides</i>	α -humulene	(6)
	<i>Camchaya calcarea</i>	goyazensolide centratherin lychnophorolide B isogoyazensolide isocentratherin 5- <i>epi</i> -isogoyazensolide 5- <i>epi</i> -isocentratherin	(7)
Diterpeny	<i>Azorella compacta</i> <i>Mulinum crassifolium</i>	azorellanone azorellanol 17-acetoksy-13 α -hydroxyazorellane mulinol	(10-12)
	<i>Anisochilus harmandii</i>	pimaric acid 9 α ,13 α -epidioxyabiet-8(14)-en-18-oic acid 15-hydroxydehydroabietic acid	(13)
	<i>Plectranthus grandidentatus</i>	6 β ,7 α -dihydroxyroyleanone horminone 6,7-dehydroroyleanone 7 α -acetoxo-6 β hydroxyroyleanone	(14)
	<i>Salvia africana-lutea</i>	carosolic acid	(15)
	<i>Callicarpa pilosissima</i>	callicarpic acid	(16)
	<i>Jungermannia exsertifolia</i> subsp. <i>cordifolia</i>	<i>ent</i> -3 β -hydroxytrachylobane <i>ent</i> -trachyloban-2-one <i>ent</i> -3 β -acetoxo-19-hydroxytrachylobane <i>ent</i> -trachyloban-17-al	(17)
	<i>Pleurothyrium cinereum</i>	kaurenoic acid	(18)
	<i>Jatropha integerrima</i>	caniojane	(20)
	<i>Pedilanthus tithymaloides</i>	jatrophone-type diterpenes	(21)
	<i>Pourthiaea lucida</i>	(E)-phytol	(22)
	<i>Calliandra californica</i>	escobarine A, B	(23)

Grupa substancji	Nazwa rośliny	Nazwa substancji biologicznie aktywnej (w j. angielskim)	Piśmiennictwo
Triterpeny	<i>Radermachera boniana</i>	bonianic acid A, B	(26)
	<i>Chisocheton siamensis</i>	azadiradione epoxyazadiradione	(27)
	<i>Arctostaphylos uva ursi</i>	ursolic acid oleanolic acid	(28)
	<i>Clavija procera</i>	aegicerin	(30)
	<i>Diospyros decandra</i>	betulinic acid	(31)
	<i>Elateriospermum tapos</i>	seco-taraxane	(32)
	<i>Blepharodon nitidum</i>	hydroperoxycycloartanes	(33)
Steroidy	<i>R. boniana</i>	ergosterol peroxide β -sitostenone	(26)
	<i>Dracena angustifolia</i>	ergosterol peroxide	(34)
Alkaloidy	<i>Lunasia amara</i>	4-methoxy-2-phenylquinoline graveolinine kokusagine	(46)
	<i>Zanthoxylum wutaiense</i>	dictamnine γ -fagarine	(47)
	<i>Clausena harmandiana</i>	7-hydroksymukonal	(50)
	<i>Allium stipitatum</i>	pyridine N-oxide	(51)
	<i>P. cerasoides</i>	bidebiline E	(6)
	<i>Pseuduvaria setosa</i>	liriodenine oxostephanine	(52)
	<i>Goniothalamus laoticus</i>	(-)-nordicentrine	(53)
	<i>Piper sarmentosum</i>	sarmentine pyrrolidine sarmentosine brachyamide B pellitorine brachystamide B	(54)
Flawonoidy	<i>Eriosema chinense</i>	khonklonginol A, B, H lupinifolinol dehydrolupinifolinol flemichin eriosemaone A lupinifolin	(55)
	<i>Derris indica</i>	demethoxykanugin 3,7-dimethoxyflavone lacheolatin B maackiain karanjachromene pinnatin	(56)
	<i>Dalbergia parviflora</i>	pinocembrine dalparvone	(57)
Kumaryny	<i>Fatoua pilosa</i>	scopoletin	(58)
Chalkony		isobavachalcone	
	<i>Helichrysum melanacme</i>	chalcone	(59)
Lignany	<i>Beilschmiedia tsangii</i>	4 α ,5 α -epoksybeilschmin A, B beilschmin A, B, D beilschmin A (164) i B	(60)

Grupa substancji	Nazwa rośliny	Nazwa substancji biologicznie aktywnej (w j. angielskim)	Piśmiennictwo
Amidy fenylopropanoidowe	<i>Litsea hypophaea</i>	feruloyltyramine	(61)
Pochodne kwasu cynamonowego	<i>D. parviflora</i>	dalparvinene	(57)
Pochodne kwasu kawowego	<i>C. calcarea</i>	caffeic acid methyl ester	(7)
Pochodne kwasu cynamonowego	<i>Kaempferia galanga</i>	ethyl p-methoxycinnamate	(62)
	<i>Curcuma longa</i>	demethoxycurcumin	(63)
Ksantony	<i>Garcinia mangosta</i>	α -mangostin α -mangostin-3-sulphate	(64)
Pochodne naftalenu	<i>Rumex nepalensis</i> <i>Rumex hastatus</i>	rumexneposide A torachrysone	(67)
Antrachinony		nepodin-8-O- β -D-glucopyranoside torachrysone-8-O- β -D-glucopyranoside chrysophanol-8-O- β -D-glucopyranoside	
Chinony	<i>Ehretia longiflora</i>	ehretiquinone	(65)
	<i>Engelhardia roxburghiana</i>	engelharquinone 2-methoxyjuglone 3-methoxyjuglone	(70)
	<i>Euclea natalensis</i>	7-methyljuglone	(71)
	<i>P. lucida</i>	α -tocospiro A, B	(22)
	<i>C. pilosissima</i>	α -tocopherol trimer B	(16)
	<i>Cordia globifera</i>	globiferin cordiachrome C, B	(73)
	<i>Aglaia forbesii</i>	dezacetylopiramidyaglajn D	(74)
	<i>Bauhinia purpurea</i>	bauhinoxepin J	(75)
Kromony	<i>Harrisonia perforata</i>	perforamone B, D peucin-7-methylether greveichromenol	(76)
Estry	<i>L. hypophaea</i>	litseakolide L	(61)
	<i>B. erythrophloia</i>	erythrophloin C	(5)
Laktony	<i>G. laoticus</i>	(+)-altholactone howiinin A	(53)
Kwasy tłuszczowe	<i>Exocarpus latifolius</i>	exocarpic acid	(79)
	<i>P. cerasoides</i>	octadeca-9,11,13-triynoic acid	(6)
	<i>Oplopanax horridus</i> <i>Angelica sinensis</i>	polyyne oplopandiol	(80)
	<i>A. sinensis</i>	polyyne	(81)
	<i>Hydnocarpus anthelminthica</i>	anthelminthicin A, B, C chaulmoogric acid ethyl chaulmoograte	(83)
	<i>Polyalthia debilis</i>	debilisone B, C, E	(84)
	<i>Polyalthia evecta</i>	furanoid polyacetylene	(85)
	<i>Euphorbia platyphyllos</i>	cerebroside	(86)
	<i>Ipomoea tyrianthina</i>	tyrianthinic acids	(87)
Depsydy		diffRACTAIC acid	(88)

Grupa substancji	Nazwa rośliny	Nazwa substancji biologicznie aktywnej (w j. angielskim)	Piśmiennictwo
Acylofenole	<i>Knema glauca</i>	malabaricone A dodecanoylphloroglucinol	(89)
Hydrochinony	<i>C. globifera</i>	alliodorin	(73)
Chromeny		elaeagin cordiachromene	
Pochodne benzofuranu	<i>Z. wutaiense</i>	methyl 7-methoxyanodendroate 7-methoxywutaifuranal	(47)
Inhibitory biosyntezy kwasów tłuszczowych	<i>E. latifolius</i>	exocarpic acid	(79, 103)
Inhibitory biosyntezy PABA	<i>Rumex</i> sp.	torachrysone	(67)
	<i>H. anthelminthica</i>	anthelminthicin C	(83)

Tab. 2. Tuberkulostatyki wyizolowane z bakterii, grzybów i organizmów wodnych

Rodzaj substancji czynnej	Nazwa organizmu	Nazwa substancji biologicznie aktywnej (w j. angielskim)	Piśmiennictwo
Diterpeny	<i>Pseudopterogorgia bipinnata</i> koralowce karaibskie	coralolide B	(8)
	<i>P. bipinnata</i> koralowce kolumbijskie	bipinnapterolide B	(9)
	<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i>	elisabethin H	(19)
Seskwiterpeny	<i>Scytonema</i> sp.	scytoscalarol	(24)
Triterpeny	<i>Conoideocrella tenuis</i>	hopane-6 β ,11 β ,22,27-tetraol	(25)
	<i>Astraeus pteridis</i>	3- <i>epi</i> -astrahyrol 3- <i>epi</i> -astrapteridiol	(29)
Steroidy	<i>Stereum hirsutum</i>	epidioxysterol	(35)
	<i>Zvenzea zeai</i>	parguesterol A, B	(36)
Alkaloidy	<i>Fischerella ambigua</i>	ambiguine K, L, M, N ambiguine isonitrile A, C, E, I hapalindole G i H	(37)
		fischambiguine B ambiguine G nitrile	(38)
	<i>Hymeniacidon</i> sp.	monamphilectine 8,15-diizocyjaniano-11(20)-amphilectene	(39)
	<i>Neopetrosia proxima</i>	neopetrosiamine A	(40)
	<i>Haliclona</i> sp.	halicyclamine	(41)
	<i>Lissoclinum notti</i> <i>Diplosoma</i> sp.	ascididemin diplamine isodiplamine lissoclinidine kuanoniamine A, D 11-hydroxyascididemin shermilamine B	(42)
	<i>Prosuberites laughlin</i>	hymenidin monobromoisophakellin	(43)

Rodzaj substancji czynnej	Nazwa organizmu	Nazwa substancji biologicznie aktywnej (w j. angielskim)	Piśmiennictwo
Alkaloidy	<i>Haliclona</i> sp.	(-)-8-hydroxymanzamine A (-)-manzamine F manzamine A (+)-8-hydroxymanzamine A	(44)
	<i>Monanchora unguifera</i>	batzelladine C, L, M, N dehydrobatzelladine C crambescidine 800	(45)
	<i>Pachychalina</i> sp.	cyclostelletamines A-F	(48)
	<i>Trichoderma</i> sp.	hirsutellone F	(49)
Pochodne antracenu	<i>C. tenuis</i>	bioanthracenes	(25)
Depsydy	<i>Chaetomium brasiliense</i>	mollicellin K	(66)
Naftaleny i naftochinony	<i>Phaeosphaeria</i> sp.	(-)-regiolone (3S,4S)-3,4,8-Trihydroxy-3,4-dihydro-1(2H) naphthalenone	(68)
	<i>Eucapsis</i> sp.	eucapsitrione	(69)
Azafilony	<i>Chaetomium cochloides</i>	chaetoviridine E	(72)
Antybiotyki wielopierścieniowe	<i>Verrucospora maris</i>	(-)-abyssomicin C (-)-atrop-abyssomicin C	(77)
Kwasy tłuszczowe	<i>Plakortis halichodriodes</i>	epiplakinic acid F methyl ester plakortolides J, F	(78)
	<i>Phomopsis</i> sp.	phomoenamides	(82)
Peptydy	<i>Trichoderma</i> sp.	trichoderin A, A1, B	(90)
	<i>Lyngbya majuscula</i>	pitiprolamide	(91)
	<i>Streptomyces</i> sp.	sansanmycin A, F, G	(92, 93)
	<i>Nocardia pseudobrasiliensis</i>	nocardithiocin	(94)
	<i>Mortierella alpina</i>	calpinactam	(95)
	<i>Ophiocordyceps communis</i>	cordycommunin	(96)
	<i>Pullularia</i> sp.	pullularin A, C	(97)
<i>Streptomyces lydicus</i>	lydiamycin A	(98)	
Inhibitory biosyntezy kwasów tłuszczowych	<i>Aspergillus ochraceus</i> <i>Aspergillus carbonarius</i> <i>Penicillium verrucosum</i>	ochratoxin A	(99)
	<i>Streptomyces</i> sp.	borrelidin	
	<i>Bacillus cereus</i>	cis-pentacin	
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	mupirocin	(100, 101)
	<i>Nocardia</i> sp.	thiolactomycin	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	pseudopyronine A, B	(102)
Inhibitory polimerazy RNA	<i>Myxococcus fulvus</i>	myxoporin A	(104)
	<i>Corallocooccus coralloides</i>	corallopyronin	
	<i>Sorangium cellulosum</i>	ripostatin A	
Inhibitory różnego typu	<i>S. cellulosum</i>	thuggacin A	(105)
	<i>Tychonema</i> sp.	brunsvicamide B, C	(106)

Terpeny

Związki o budowie terpenoidów wykazują wiele właściwości farmakologicznych, w tym działanie przeciwbakteryjne, przeciwprątłakowe, przeciwwirusowe oraz przeciwprątkowe. Aktywność przeciwprątkową wykazują seskwiterpeny, diterpeny oraz triterpeny. Niezależnie od budowy chemicznej, wyższą aktywność biologiczną wykazywały związki lipofilowe w porównaniu z ich polarnymi analogami. Terpeny były głównie izolowane z materiału roślinnego oraz z niektórych gatunków koralowców i grzybów. Silne działanie przeciwprątkowe wykazały pochodne dihydroagarofuranoidu wyizolowane z *Microtropis japonica*: 15-acetoksyorbikulina G (MIC 39,6 μ M), salasol A (MIC 28,2 μ M) i celahina C (MIC 30,6 μ M) w porównaniu z etambutolem (MIC 30,6 μ M) (2). Siedem seskwiterpenów z *Camchaya calcarea* charakteryzowało się równie silnym działaniem przeciwko *M. tuberculosis* H37Ra (7). Diterpen typu kauranu wyizolowano z *Pleurothyrium cinereum* i stwierdzono, że hamuje wzrost prątków w 88,6% przy stężeniu 25 μ g/ml, co jest porównywalne z izoniazidem, który hamował wzrost *M. tuberculosis* w 94%, przy tym samym stężeniu (18). Niezwykły związek z grupą C₁₅ pentanorditerpenu wyizolowano z koralowca *Pseudopterogorgia elisabethae* zamieszkującego Morze Karaibskie i wykazano, że hamuje on wzrost prątków w 51% (w stężeniu 6,25 μ g/ml) (19). Nowy triterpen typu secotaraksanu, wyizolowany z *Elateriospermum tapos*, opisano jako związek wykazujący silną aktywność przeciw *M. tuberculosis* H37Ra o MIC 3,13 μ g/ml, co było porównywalne z kanamycyną jako kontrolą (MIC 3,13 μ g/ml) (32).

Steroidy to nieliczna grupa związków o działaniu przeciwprątkowym. Dwa znane steroidy – nadtlenek ergosterolu i β -sitosterol – wyizolowano z liści i gałęzi *R. boniana* jako związki przeciwgruźlicze o wartościach MIC odpowiednio 3,5 i 39,5 μ M. Z uwagi na silną aktywność biologiczną nadtlenku ergosterolu, brak toksyczności przeciwko komórkom Vero przy stężeniu 200 μ m i jego szczególną selektywność (SI > 57), jest on bardzo obiecującym lekiem przeciwgruźliczym (26). Przeciwgruźliczą aktywność nadtlenku ergosterolu opisano już wcześniej, po jego izolacji z *Dracena angustifolia*, ale z MIC poniżej 2,0 μ g/ml (34).

Nowy epidioksysterol, wyodrębniony z grzyba *Stereum hirsutum*, wykazał znaczną aktywność przeciw *M. tuberculosis* H37Rv (MIC 16 μ g/ml) (35). Z ekstraktu otrzymanego z gąbki z Morza Karaibskiego *Zvenzea zeai* wyizolowano dwa nowe steroidy przeciwgruźlicze,

parguesterol A i B, które odznaczały się nie tylko wyjątkową aktywnością wobec prątków (MIC 7,8 i 11,2 μ g/ml), ale również małą toksycznością wobec komórek Vero (IC₅₀ 52 μ g/ml) i niewielką selektywnością (SI < 7) (36).

Alkaloidy

Alkaloidy stanowią dużą i bardzo zróżnicowaną grupę chemiczną metabolitów wtórnych o skomplikowanych strukturach i aktywności przeciwbakteryjnej wobec prątków gruźlicy *M. tuberculosis*, w tym wobec szczepów opornych na antybiotyki. Z cyjanobakterii *Fischerella ambigua* wyizolowano szereg alkaloidów indolowych wykazujących silne działanie hamujące wzrost *M. tuberculosis* H37Rv, a mianowicie ambiguiyny: K (MIC 6,6 μ M), L (MIC 11,7 μ M), M (MIC 7,5 μ M), N (MIC 46,7 μ M), A (MIC 46,7 μ M), C (MIC 7,0 μ M), E (MIC 21,0 μ M) oraz I (MIC 13,1 μ M), a także hapalindol G (MIC 6,8 μ M) i H (MIC 58,8 μ M) (37). Ponadto znaczące działanie przeciwprątkowe wykazały związki: fischambiguina B (MIC 2,0 μ M) oraz nitylowa postać – ambiguina G (MIC 53,7 μ M) (38). Fischambiguina B odznaczała się niską cytotoksycznością w stosunku do komórek Vero (IC₅₀ 128 μ M), co sprawia, że jest bardzo selektywnym tuberkulostatycznym (SI 64).

Silnie działające tuberkulostatyki wyizolowano także z niektórych gatunków gąbek morskich. Na przykład z *Hymeniacidon* sp. otrzymano interesujący nowy diterpenoidowy alkaloid β -laktamowy o nazwie monoamfilektyna (MIC 15,3 μ g/ml) oraz znany alkaloid 8,15-diizocyjaniano-11(20)-amfilekten (MIC 2,0 μ g/ml) (39). Nowy alkaloid, pochodny bis-piperidyny – neopetrosiaminę A wyizolowano z gąbki *Neopetrosia proxima*. Neopetrosiamina A wykazuje silne działanie wobec *M. tuberculosis* H37Rv (MIC 7,5 μ g/ml), słabą toksyczność wobec komórek Vero (IC₅₀ 42,4 μ g/ml) i niewielką selektywność (SI 5,7) (40). Z *Haliclona* sp. otrzymano nowy alkaloid, pochodny diaminy tetracyklicznej – halicyklaminy, która znacząco hamowała wzrost prątków w warunkach tlenowych i bez-tlenowych (MIC w zakresie 1,0-5,0 μ g/ml) (41).

Z rośliny *Lunasia amara* wyizolowano alkaloidy chinolinowe: 4-metoksy-2-fenylchinolinę, graveolinę i kokusaginę, o znacznej aktywności wobec *M. tuberculosis* H37Rv (MIC 16 μ g/ml) (46). Dimeryczny alkaloid o nazwie hirsutellon F, wyizolowany z zarodników grzybów *Trichoderma* sp., wykazywał silną aktywność przeciwprątkową (MIC 3,12 μ g/ml) (49). Inny silny przeciwgruźliczy związek (MIC 6,25 μ g/ml), będący dimeryczną pochodną porfiry, o nazwie bidebilina E, wyizolowano z korzeni *P. cerasoides* (6).

Z kolei z kwiatów *Goniothalamus laoticus* otrzymano znany alkaloid aporfinowy: (–)-nordicentrinę, wykazującą znaczną aktywność wobec prątków gruźlicy (MIC 12,5 µg/ml) (53).

Flawonoidy

Równie liczną grupę przeciwprątkowych metabolitów naturalnych stanowią flawonoidy. Trzy nowe prenylowane flawonoidy: konkloninole A, B i H oraz pięć znanych flawonoidów: lupinifolinol, dehydrolupinifolinol, flemichinę, eriosemaon A i lupinifolinę, wyizolowano z korzeni *Eriosema chinense*. Odznaczały się one znacznym działaniem na *M. tuberculosis* H37Ra (MIC odpowiednio: 25, 50, 25, 25, 12,5, 12,5, 12,5 i 12,5 µg/ml) (55). Dwa nowe flawonoidy, wyizolowane z korzeni *Derris indica*, również charakteryzowały się znaczną aktywnością przeciwprątkową (MIC 25 i 6,25 µg/ml). Ponadto 6 znanych flawonoidów: demetoksykanugina, 3,7-dimetoksyflawon, lacheolatyna B, makianina, karanjachromen i pinnatyna, odznaczały się silnym działaniem tuberkulostatycznym (MIC 50, 50, 50, 50, 12,5, i 12,5 µg/ml) (56). Z *Dalbergia parviflora* otrzymano znany flawonoid pinocebrinę oraz nowy izoflawon dalparvon, które wykazały silne i umiarkowane działanie przeciw *M. tuberculosis* H37Ra (MIC 12,5 oraz 50 µg/ml) (57).

Chalkony i kumaryny

Z rośliny *Fatoua pilosa* wyodrębniono kumarynę o nazwie skopoletyna oraz chalkon o nazwie isobawachalkon, który okazał się stosunkowo silnym tuberkulostatykiem (MIC 18 µg/ml) (58). Z *Helichrysum melanacme* wyizolowano dwa nowe chalkony wykazujące bardzo silne działanie przeciwgruźlicze (MIC 0,05 µg/ml) (59).

Lignany i inne polifenole

Trzy nowe epoksyfuranoidowe lignany: 4α,5α-epoksybeilschmina A i B oraz beilschminę D, a także znane beilschminy A i B, wyizolowane z liści *Beilschmiedia tsangii*, wykazały działanie przeciwgruźlicze (MIC 30, 40, 50, 2,5 i 7,5 µg/ml). Związek beilschmina A był bardziej aktywny niż etambutol (6,2 µg/ml) (60). Z korzeni *Litsea hypophaea* otrzymano znany amid fenylopropanoidowy feruloilotyraminę, który silnie hamował wzrost prątków (MIC 1,6 µg/ml) (61). Kłącze *Kaempferia galanga* zawiera znany p-metoksy-cynamonian etylu, który hamował silniej wzrost prątków (MIC 0,485 i 0,242 mM), w porównaniu z pirazynamidem (MIC 0,81 mM) (62). Ponadto pochodna demetoksykurkuminy, wyizolowana z *Curcuma longa*, wykazywała silne działanie przeciwgruźlicze (MIC 7,182 µg/ml) (63).

Poliketyny i inne związki aromatyczne

Wyraźne działanie przeciwgruźlicze (MIC 15,24 µM) wykazał prenyloksanton o nazwie α-mangostyn, wyizolowany z rośliny *Garcinia mangosta* oraz jego pochodna siarczanowa (MIC 6,75 µM) (64). Nowy depsydon o nazwie mollicellina K, otrzymany z grzybów *Chaetomium brasiliense*, także odznaczał się wyraźną aktywnością tuberkulostatyczną (MIC 12,5 µg/ml) (66). Z korzeni *Rumex nepalensis* i *Rumex hastatus* wyizolowano nowy przeciwgruźliczy acetyloglukozyd naftalenu – rumeksnepozyd A – oraz 4 znane związki, pochodne naftalenu i antrachinonu, o nazwach: torachryzon, nepodin-8-O-β-D-glukopiranozyd, torachryzon-8-O-β-D-gluko-piranozyd i chryzofanol-8-O-β-D-glukopiranozyd o podobnym działaniu (MIC 20,7, 6,1, 26,6, 8,9 i 4,1 µM) (67). Dwa naftochinony wyizolowane z grzyba *Phaeosphaeria* sp. wykazały silne działanie przeciwprątkowe (MIC 6,25, 0,39 µg/ml), przy czym drugi związek wykazywał zarazem silną aktywność w stosunku do komórek Vero (IC₅₀ 0,33 µg/ml) oraz brak selektywności (SI < 1) (68).

Z sinic *Eucapsis* sp. wyizolowano nowy antrachinon o nazwie eukapsitron, który silnie hamował wzrost prątków (MIC 3,1 µM) (69). Z korzeni *Engelhardia roxburghiana* otrzymano poza tym nowy naftochinon – engelharkwinon oraz dwa znane chinony: 2-metoksyjuglon i 3-metoksyjuglon, które hamują *M. tuberculosis* H37Rv (MIC 20, 30 i 3,125 µg/ml) (70). Ponadto 7-metylojuglon, pochodzący z korzeni *Euclea natalensis*, wykazywał silną aktywność przeciwprątkową (MIC 0,5 µg/ml) i średnią toksyczność wobec limfocytów (SI < 8) (71). Natomiast liście i gałązki *C. pilosissima* zawierały trimer B α-tokoferolu, który wykazywał silne działanie tuberkulostatyczne (MIC 31,2 µM), podobne do działania etambutolu (MIC 30,6 µM) (16).

Interesujące wielopierścieniowe antybiotyki: (–)-abyssomycyna C i (–)-atrop-oabyssomycyna C odznaczały się silniejszą aktywnością przeciwprątkową wobec *M. tuberculosis* H37Rv (MIC 3,6 i 7,2 µM), w porównaniu do etionamidu (MIC 18 µM) (77). Poza tym dwa inne związki, pochodne laktonowe: (+)-al-tolakton oraz howiinina A, wyizolowane z kwiatów *G. laoticus*, wykazywały silne działanie przeciwprątkowe (MIC 6,25 µg/ml) (53).

Niektóre pochodne kwasów tłuszczowych także okazały się aktywne przeciwprątkowo. Na przykład z rośliny *P. cerasoides* otrzymano związek o silnym działaniu (MIC 6,25 µg/ml) (6). Związek wyizolowany z kory pnia *Oplopanax horridus* i korzeni *Angelica sinensis*, H37Ra (MIC 61,5 µg/ml) oraz *M. tuberculosis* H37Rv (wykazywał aktywność przeciwprątkową

MIC 50,2 $\mu\text{g/ml}$), a pokrewny związek faltarindiol również wykazywał silną aktywność przeciwpłatkową (MIC 6,2 $\mu\text{g/ml}$) i niewielką selektywność przeciwgruźliczą (SI 6,2) (80). Z *Angelica sinensis* wyizolowano ponadto związek o nazwie poliin, który charakteryzował się silną aktywnością przeciwpłatkową wobec patogennego szczepu Erdmana (MIC 1,4 $\mu\text{g/ml}$) i umiarkowaną aktywnością wobec szczepu H37Rv (MIC 25,3 $\mu\text{g/ml}$) (81).

Silne działanie przeciwgruźlicze obserwowano w przypadku nowego metabolitu fomenamid, który wyizolowano z grzyba *Phomopsis* sp. (MIC 6,25 $\mu\text{g/ml}$) (82). Z nasion *Hydnocarpus anthelminthica* otrzymano związki, które wykazywały silną aktywność wobec *M. tuberculosis*: antelmintycynę A (MIC 5,54 μM), B (MIC 16,7 μM) i C (MIC 4,38 μM) oraz kwas czalmugrowy (MIC 9,82 μM) i czalmugran etylu (MIC 16,8 μM) (83). Trzy nowe związki przeciwpłatkowe wyizolowano z korzeni *Polyalthia debilis*, które silnie hamowały wzrost *M. tuberculosis* H37Ra (MIC 25, 12,5 i 25 $\mu\text{g/ml}$) (84). Badanie *C. globifera* pozwoliło na identyfikację hydrochinonu – alliodorinu i dwóch chromenów – elaeaginu i kardiochromenu, które wykazały znaczną aktywność przeciwgruźliczą (MIC 12,5 $\mu\text{g/ml}$) (73).

Peptydy

Interesujące naturalne produkty z tej grupy obejmują trzy nowe aminolipopeptydy: trichoderyny A, A1 oraz B, wyizolowane z grzybów *Trichoderma* sp. zasiedlających gąbki morskie, które wykazały aktywność przeciwpłatkową wobec *M. tuberculosis* H37Rv w warunkach tlenowych i beztlenowych (MIC 0,12, 2,0 i 0,13 $\mu\text{g/ml}$) (90). Ze szczepu *Streptomyces* sp. otrzymano nowe peptydy: sansanmycyny A, F i G, wykazujące wyraźną aktywność przeciwgruźliczą (MIC 16 $\mu\text{g/ml}$) (92, 93). Patogenne bakterie *Nocardia pseudobrasiliensis* wytwarzają tiopeptyd nokardiotocynę, silnie hamujący wzrost wrażliwych szczepów *M. tuberculosis* H37Rv oraz szczepu opornego na ryfamycynę (MIC 0,025-6,25 i 0,025-46,25 $\mu\text{g/ml}$) (94). Z kolei nowe cyklopeptydy – związek o nazwie kordykommunina, wyizolowany z grzyba *Ophiocordyceps communin* (MIC 15 μM) (96) oraz związek lydiamycyna A, pochodzący ze szczepu *Streptomyces lydicus*, hamowały wzrost szczepu *M. tuberculosis* H37Rv i opornego na antybiotyki szczepu 246 odpowiednio w stężeniach 12,5 oraz 25 $\mu\text{g/ml}$ (98).

Swoiste substancje przeciwpłatkowe

Inhibitory biosyntezy kwasów tłuszczowych

Poszukiwanie nowych inhibitorów ligazy mikotiolej doprowadziło do odkrycia wysoce aktywnych

produktów naturalnych: ochratoksyny (IC_{50} 2,5 μM), borrelidyny (IC_{50} 2,0 μM), cis-pentacyny (IC_{50} 4,0 μM) oraz mupirocyny (IC_{50} 5,0 μM) (99). Poza tym nowe związki pokrewne: pseudopyroniny A (MIC 3,125 $\mu\text{g/ml}$) i B (MIC 0,78-1,56 $\mu\text{g/ml}$), wyizolowane z *Pseudomonas* sp., wykazały nie tylko silną aktywność przeciwpłatkową, ale również aktywność w stosunku do enoilo-acylo-reduktazy bakteryjnej (białka nośnikowego Fab I). Poza tym pseudopyronina B hamowała enzym Fab-I (IC_{50} 3,8 μM) (102). Wcześniej opisane właściwości przeciwgruźlicze kwasu eksokarpowego sugerują, że hamuje on metabolizm kwasów tłuszczowych (79). Na podstawie dalszych badań ustalono, że związek ten hamuje biosyntezę kwasu mikołowego i że jest prawdopodobnie inhibitorem niektórych enzymów w układzie FAS-II (103).

Inhibitory polimerazy RNA

Stwierdzono, że takie substancje jak myksoporyna (pochodząca z *Myxococcus fulvus*), korallopyronina (z *Coralloccoccus coralloides*) i 14-członowy makrolakton ripostatyna A (z *Sorangium cellulosum*) silnie hamują bakteryjną polimerazę RNA (RNAP, enzym biorący udział w funkcjach transkrypcyjnych drobnoustrojów) (IC_{50} odpowiednio: 1,0, 4,0 i 0,8 μM). Interesujący jest fakt, że związki te silnie hamują RNAP bakterii, natomiast nie wpływają na ten enzym (RNAP-II) u ssaków, jak zaobserwowano w przypadku ryfamycyny (leku pierwszego rzutu w leczeniu gruźlicy) (104).

Inhibitory biosyntezy kwasu p-aminobenzoowego

Pochodna naftalenu o nazwie torachryzon (MIC 12,6 μM), opisana wcześniej jako składnik roślin z rodzaju *Rumex* sp., silnie hamuje biosyntezę kwasu p-aminobenzoowego (PABA). Reakcja ta zachodzi u bakterii, a aktywność torachryzonu (8,3 μM) była porównywalna z abysomycyną C (67). Ponadto odmienna strukturalnie, ale o podobnym działaniu przeciwgruźliczym, antelmintycyna C (MIC 11,3 μM), wyizolowana z *H. anthelminthica*, także hamuje szlak biosyntezy PABA i ma podobną aktywność do abysomycyny C (83).

Inne inhibitory

Wykazano, że antybiotyk makrolidowy tuggacyna A (MIC 8,0 $\mu\text{g/ml}$), wyizolowany z bakterii śluzowych *S. cellulosum*, działa na *M. tuberculosis*. Tuggacyna A hamuje w komórkach prątków transport elektronów. Powoduje to całkowite zahamowanie zużycia tlenu oraz utlenianie zredukowanego NADH w błonie cytoplazmatycznej (105). Z sinic *Tycho-nema* sp. otrzymano dwa nowe cykloheksapeptydy:

brunswikamid B (IC_{50} 7,3 μ M) i C (IC_{50} 8,0 μ M), które hamują białkową fosfatazę tyrozynową B w *M. tuberculosis* (MptpB), biorącą udział w szlakach interferono- γ -zależnych. Enzym MptpB jest potencjalnym celem w terapii przeciwgruźliczej, ponieważ komórki prątków wydzielają go, aby zakłócić mechanizm obronny komórek gospodarza (106).

Podsumowanie

Wymienione przeciwgruźlicze produkty naturalne i niektóre ich pochodne zostały wyizolowane z roślin, glonów, grzybów, sinic i gąbek. Związki te, o indeksach selektywności $SI > 10$ i wartościach $MIC < 10 \mu$ g/ml, mogą być uważane za obiecujące substancje do dalszych badań w zakresie rozwoju nowych leków przeciwgruźliczych. Przykładem niech będą następujące związki: egiceryna, nadtlenek ergosterolu, pargu-esterol A oraz fischambiguina B, z uwagi na ich silne działanie przeciwprątkowe, niską lub nieznaczną toksyczność wobec komórek Vero i ich przeciwgruźlicze indeksy selektywności wyższe niż 10.

W ciągu ostatnich 5 lat nastąpił postęp w poszukiwaniu nowych naturalnych tuberkulostatyków działających na określone szczepy *M. tuberculosis*. Stwierdzono, że takie związki jak kwas eksokarpowy, ochratoksyna A, borrelidyna, *cis*-pentacyna i mupirocyna oddziałują na biosyntezę niezbędnych składników ścian komórkowych prątków, hamując w ten sposób metabolizm kwasów mikolowych. Poza tym myksoporyna A, korallopyronina A i ripostatyna A są inhibitorami bakteryjnej polimerazy RNA (RNAP), nie wchodząc w interakcję z polimerazą RNA ssaków (RNAP-II). Wykazano ponadto, że tuggacyna A hamuje utlenianie NADH, a dwa kolejne związki – cykloheksapeptydy brunswikamidy B i C – wykazywały hamowanie enzymu MptpB, który jest ważnym czynnikiem przemian związków fosforowych. Inhibitorami biosyntezy kwasu PABA okazały się związki torachryzon i anthelmintycyna C. Interesującym wydaje się fakt, że wymienione wyżej substancje roślinne – myksoporyna A, korallopyronina A, ripostatyna A, torachryzon oraz anthelmintycyna C – swoiście hamują RNAP bakterii i biosyntezę PABA, a zatem z praktycznego punktu widzenia mogą być brane pod uwagę w kontekście nowych leków tuberkulostatycznych (1).

Piśmiennictwo

1. García A, Bocanegra-García V, Palma-Nicolás JP i wsp. Recent advances in antitubercular natural products. *Eur J Med Chem* 2012; 49:1-23. 2. Chen JJ, Yang CS, Peng CF i wsp. Dihydroagarofuranoid sesquiterpenes, a lignan derivative, a benzenoid, and antitubercular constituents from the stem of *Microtropis japonica*. *J Nat Prod* 2008; 71:1016-21. 3. Chen JJ, Chou TH,

Peng CF i wsp. Antitubercular dihydroagarofuranoid sesquiterpenes from the roots of *Microtropis fokienensis*. *J Nat Prod* 2007; 70:202-5. 4. Bunyapaiboonsri T, Veeranondha S, Boonruangprapa T i wsp. Ramiferin, a bisphenol-sesquiterpene from the fungus *Kionochaeta ramifera* BCC 7585. *Phytochem Lett* 2008; 1:204-6. 5. Yang PS, Cheng MJ, Peng CF i wsp. Endiandric acid analogues from the roots of *Beilschmiedia erythrophloia*. *J Nat Prod* 2009; 72:53-8. 6. Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K, Lekphrom R. Bioactive constituents of the roots of *Polyalthia cerasoides*. *J Nat Prod* 2007; 70:1536-8. 7. Vongvanich N, Kittakoop P, Charoengchai P i wsp. Antiplasmodial, antimycobacterial, and cytotoxic principles from *Camchaya calcarea*. *Planta Med* 2006; 72:1427-30. 8. Ospina CA, Rodríguez AD. Corallolides A and B: bioactive diterpenes featuring a novel carbon skeleton. *Org Lett* 2009; 11:3786-9. 9. Ospina CA, Rodríguez AD, Zhao H i wsp. Bipinapterolide B, a bioactive oxapolycyclic diterpene from the Colombian gorgonian coral *Pseudopterogorgia bipinnata*. *Tetrahedron Lett* 2007; 48:7520-3. 10. Molina-Salinas GM, Bórquez J, Ardiles A i wsp. Bioactive metabolites from the Andean flora. Antituberculosis activity of natural and semisynthetic azorellane and mulinane diterpenoids. *Phytochem Rev* 2010; 9:271-8. 11. Molina-Salinas GM, Bórquez J, Ardiles A i wsp. Antituberculosis activity of natural and semisynthetic azorellane and mulinane diterpenoids. *Fitoterapia* 2010; 81:50-4. 12. Molina-Salinas GM, Bórquez J, Ardiles A i wsp. Antituberculosis activity of alkylated mulinane diterpenoids. *Fitoterapia* 2010; 81:219-22. 13. Lekphrom R, Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K. Bioactive diterpenes from the aerial parts of *Anisochilus harmandii*. *Planta Med* 2010; 76:726-8. 14. Rijo P, Simoes MF, Francisco AP i wsp. Antimycobacterial metabolites from *Plectranthus*: royleanone derivatives against *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Chem Biodiv* 2010; 7:922-32. 15. Hussein AA, Meyer JJ, Jimeno ML i wsp. Bioactive diterpenes from *Orthosiphon labiatus* and *Salvia africana-lutea*. *J Nat Prod* 2007; 70:293-5. 16. Chen JJ, Wu HM, Peng CF i wsp. Seco-abietane diterpenoids, a phenylethanoid derivative, and antitubercular constituents from *Callicarpa pilosissima*. *J Nat Prod* 2009; 72:223-8. 17. Scher JM, Schinkovitz A, Zapp J i wsp. Structure and anti-TB activity of trachylobanes from the liverwort *Jungermannia exsertifolia* ssp. *cordifolia*. *J Nat Prod* 2010; 73:656-63. 18. Coy ED, Cuca LE, Sefkow M. Macrophyllin-type bicyclo [3.2.1]octanoid neolignans from the leaves of *Pleurothyrium cinereum*. *J Nat Prod* 2009; 72:1245-8. 19. Shi YP, Wei X, Rodríguez II i wsp. New terpenoid constituents of the Southwestern Caribbean sea whip *Pseudopterogorgia elisabethae* (Bayer), including a unique pentanorditerpene. *Eur J Org Chem* 2009; 4:493-502. 20. Sutthivaiyakit S, Mongkolvisut W, Prabpai S i wsp. Diterpenes, sesquiterpenes, and a sesquiterpene-coumarin conjugate from *Jatropha integerrima*. *J Nat Prod* 2009; 72:2024-7. 21. Mongkolvisut W, Sutthivaiyakit S. Antimalarial and antitubercular poly-oacylated jatrophone diterpenoids from *Pedilanthus tithymaloides*. *J Nat Prod* 2007; 70:1434-8. 22. Chen JJ, Lin WJ, Shieh PC i wsp. A new long-chain alkene and antituberculosis constituents from the leaves of *Pourthiaea lucida*. *Chem Biodiv* 2010; 7:717-21. 23. Encarnación-Dimayuga R, Agúndez EJ, García A i wsp. Two new cassane-type diterpenes from *Calliandra californica* Benth. (Fabaceae) with antituberculosis and cytotoxic activities. *Planta Med* 2006; 72:757-61. 24. Mo S, Kronic A, Pegan SD i wsp. An antimicrobial guanidine-bearing sesterterpene from the cultured cyanobacterium *Scytonema* sp. *J Nat Prod* 2009; 72:2043-5. 25. Isaka M, Palasarn S, Supothina S i wsp. Bioactive compounds from the scale insect pathogenic fungus *Conoideocrella tenis* BCC 18627. *J Nat Prod* 2011; 74:782-9. 26. Truong NB, Pham CV, Doan HTM i wsp. Antituberculosis cycloartane triterpenoids from *Radermachera boniana*. *J Nat Prod* 2011; 74:1318-22. 27. Maneerat W, Laphookhieo S, Koysoombo-

- on S i wsp. Antimalarial, antimycobacterial and cytotoxic limonoids from *Chisocheton siamensis*. *Phytomed* 2008; 15:1130-4.
- 28.** Jaki BU, Franzblau SG, Chadwick LR i wsp. Purity-activity relationships of natural products: the case of anti-TB active ursolic acid. *J Nat Prod* 2008; 71:1742-8.
- 29.** Stanikunaite R, Radwan MM, Trappe JM i wsp. Lanostanetype triterpenes from the mushroom *Astraeus pteridis* with antituberculosis activity. *J Nat Prod* 2008; 71:2077-9.
- 30.** Rojas R, Caviedes L, Aponte JC i wsp. Aegicerin, the first oleanane triterpene with wide-ranging antimycobacterial activity, isolated from *Clavija procera*. *J Nat Prod* 2006; 69:845-6.
- 31.** Nareeboon P, Kraus W, Beifuss U i wsp. Novel 24-nor-, 24-nor-2,3-seco-, and 3,24-dinor-2,4-seco-ursane triterpenes from *Diospyros decandra*: evidences for ring A biosynthetic transformations. *Tetrahedron* 2006; 62:5519-26.
- 32.** Pattamadilok D, Suttisri R. Secoterpenoids and other constituents from *Elateriospermum tapos*. *J Nat Prod* 2008; 71:292-4.
- 33.** Aponte JC, Estevez Y, Gilman RH i wsp. Anti-infective and cytotoxic compounds present in *Blepharodon nitidum*. *Planta Med* 2008; 74:407-10.
- 34.** Case RJ, Wang Y, Franzblau SG i wsp. Advanced applications of counter-current chromatography in the isolation of antituberculosis constituents from *Dracaena angustifolia*. *J Chromatogr A* 2007; 1151:169-74.
- 35.** Cateni F, Doljak B, Zacchigna M i wsp. New biologically active epidioxysterols from *Stereum hirsutum*. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17:6330-4.
- 36.** Wei X, Rodríguez AD, Wang Y i wsp. Novel ring B abosterols as growth inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from a Caribbean Sea sponge, *Svenzea zeai*. *Tetrahedron Lett* 2007; 48:8851-4.
- 37.** Mo S, Kronic A, Chlipala G i wsp. Antimicrobial ambiguanine isonitriles from the cyanobacterium *Fischerella ambigua*. *J Nat Prod* 2009; 72:894-9.
- 38.** Mo S, Kronic A, Santarsiero BD i wsp. Hapalindole-related alkaloids from the cultured cyanobacterium *Fischerella ambigua*. *Phytochem* 2010; 71:2116-23.
- 39.** Avilés E, Rodríguez AD. Monamphilectine A, a potent antimalarial-lactam from marine sponge *Hymeniacidon* sp.: isolation, structure, semisynthesis, and bioactivity. *Org Lett* 2010; 12:5290-3.
- 40.** Wei X, Nieves K, Rodríguez AD. Neopetro-siamine A, biologically active bispiperidine alkaloid from the Caribbean Sea sponge *Neopetrosia proxima*. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20:5905-8.
- 41.** Arai M, Sobou M, Vilcheze C i wsp. Halicyclamine A, a marine spongean alkaloid as a lead for anti-tuberculosis agent. *Bioorg Med Chem* 2008; 16:6732-6.
- 42.** Appleton DR, Pearce AN, Copp BR. Antituberculosis natural products: synthesis and biological evaluation of pyridoacridone alkaloids related to ascididemin. *Tetrahedron* 2010; 66:4977-86.
- 43.** Vicente J, Vera B, Rodríguez AD i wsp. Euryjanin A: a new cycloheptapeptide from the Caribbean marine sponge *Prosuberites laughlini*. *Tetrahedron Lett* 2009; 50:4571-4.
- 44.** El Sayed KA, Khalil AA, Yousaf M i wsp. Semisynthetic studies on the manzamine alkaloids. *J Nat Prod* 2008; 71:300-8.
- 45.** Hua HM, Peng J, Dunbar DC i wsp. Batzelladine alkaloids from the Caribbean sponge *Monanchora unguifera* and the significant activities against HIV-1 and AIDS opportunistic infectious pathogens. *Tetrahedron* 2007; 63:11179-88.
- 46.** Aguinaldo A, Dalangin-Mallari VM, Macabeo AP i wsp. Quinoline alkaloids from *Lunasia amara* inhibit *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv *in vitro*. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:744-6.
- 47.** Huang HY, Ishikawa T, Peng CF i wsp. Constituents of the root wood of *Zanthoxylum wutaiense* with antitubercular activity. *J Nat Prod* 2008; 71:1146-51.
- 48.** de Oliveira JHHL, Selegim MHR, Timm C i wsp. Antimicrobial and antimycobacterial activity of cyclostelletamine alkaloids from sponge *Pachychalina* sp. *Marine Drugs* 2006; 4:1-8.
- 49.** Isaka M, Prathumpai W, Wongsa P i wsp. Hirsutellone F, a dimer of antitubercular alkaloids from the seed fungus *Trichoderma* sp. BCC 7579. *Org Lett* 2006; 8:2815-7.
- 50.** Thongthoom T, Songsiang U, Phaosiri C i wsp. Biological activity of chemical constituents from *Clausena harmandiana*. *Arch Pharm Res* 2010; 33:675-80.
- 51.** O'Donnell G, Poeschl R, Zimhony O i wsp. Bioactive pyridine-N-oxide disulfides from *Allium stipitatum*. *J Nat Prod* 2009; 72:360-5.
- 52.** Wirasathien L, Boonarkart C, Pengsuparp T. Biological activities of alkaloids from *Pseuduvaria setosa*. *Pharm Biol* 2006; 44:274-8.
- 53.** Lekphrom RS, Kanokmedhakul K. Bioactive styryllactones and alkaloid from flowers of *Goniolthalamus laoticus*. *J Ethnopharmacol* 2009; 125:47-50.
- 54.** Tuntiwachwuttikul P, Phansa P, Pootaengon Y i wsp. Chemical constituents of the roots of *Piper sarmentosum*. *Chem Pharm Bull* 2006; 54:149-51.
- 55.** Sutthivaiyakit S, Thongnak O, Lhinhatrakool TO i wsp. Cytotoxic and antimycobacterial prenylated flavonoids from the roots of *Eriosema chinense*. *J Nat Prod* 2009; 72:1092-6.
- 56.** Koonsomboon S, van Altena I, Kato S i wsp. Antimycobacterial flavonoids from *Derris indica*. *Phytochem* 2006; 67:1034-40.
- 57.** Songsiang U, Wanich S, Pitchuanom S i wsp. Bioactive constituents from the stems of *Dalbergia parviflora*. *Fitoterapia* 2009; 80:427-31.
- 58.** Chiang CC, Cheng CF, Peng MJ i wsp. A novel dimeric coumarin analog and antimycobacterial constituents from *Fatoua pilosa*. *Chem Biodiv* 2010; 7:1728-36.
- 59.** Lall N, Hussein AA, Meyer JJM. Antiviral and antituberculosis activity of *Helichrysum melanacme* constituents. *Fitoterapia* 2006; 77:230-2.
- 60.** Chen JJ, Chou ET, Peng CF i wsp. Novel epoxyfuranoid lignans and antitubercular constituents from the leaves of *Beilschmiedia tsangii*. *Planta Med* 2007; 73:567-71.
- 61.** Pan PC, Cheng MJ, Peng CF i wsp. Secondary metabolites from the roots of *Litsea hypophaea* and their antitubercular activity. *J Nat Prod* 2010; 73:890-6.
- 62.** Lakshmanan D, Werngren J, Jose J i wsp. Ethyl *p*-methoxycinnamate isolated from a traditional anti-tuberculosis medicinal herb inhibits drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. *Fitoterapia* 2011; 82:757-61.
- 63.** Agrawal DK, Saikia D, Tiwari R i wsp. Demethoxycurcumin and its semisynthetic analogues as antitubercular agents. *Planta Med* 2008; 74:1828-31.
- 64.** Arunrattiyakorn P, Suksamrarn S, Suwannasai N i wsp. Microbial metabolism of α -mangostin isolated from *Garcinia mangostana* L. *Phytochem* 2011; 72:730-4.
- 65.** Chien Y, Peng C, Lin C i wsp. Secondary metabolites from the root of *Ehretia longiflora* and their antitubercular activity. *Planta Med* 2010; 76.
- 66.** Khumkomkhet P, Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K i wsp. Antimalarial and cytotoxic depsidones from the fungus *Chaetomium brasiliense*. *J Nat Prod* 2009; 72:1487-91.
- 67.** Liang HX, Dai HQ, Fu HA i wsp. Bioactive compounds from *Rumex* plants. *Phytochem Lett* 2010; 3:181-4.
- 68.** Pittayakhajonwut P, Sohsomboon P, Dramaee A i wsp. Antimycobacterial substances from *Phaeosphaeria* sp. BCC8292. *Planta Med* 2008; 74:281-6.
- 69.** Sturdy M, Kronic A, Cho S i wsp. Eucapsitrione, an anti-*Mycobacterium tuberculosis* anthraquinone derivative from the cultured freshwater cyanobacterium *Eucapsis* sp. *J Nat Prod* 2010; 73:1441-3.
- 70.** Wu CC, Peng CF, Tsai IL i wsp. Secondary metabolites from the roots of *Engelhardia roxburghiana* and their antitubercular activities. *Phytochem* 2007; 68:1338-43.
- 71.** Bape-la NB, Lall N, Fourie PB i wsp. Activity of 7-methyljuglone in combination with antitubercular drugs against *Mycobacterium tuberculosis*. *Phytomed* 2006; 13:630-5.
- 72.** Phonkerd N, Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K i wsp. Bis-spiro-azaphilones and azaphilones from the fungi *Chaetomium cochliodes* VTh01 and *C. cochliodes* CTh05. *Tetrahedron* 2008; 64:9636-45.
- 73.** Dettrakul S, Surerum S, Rajviroongit S i wsp. Biomimetic transformation and biological activities of globiferin, a terpenoid benzoquinone from *Cordia globifera*. *J Nat Prod* 2009; 72:861-5.
- 74.** Joycharat N, Greger H, Hofer O i wsp. Flavalignanes and triterpenoids from the leaves of *Aglaiia forbesii*. *Phytochem* 2008; 69:206-11.
- 75.** Boonphong S, Puangsombat P, Baramee A i wsp. Bioactive compounds from *Bauhinia purpurea* possessing antimalarial, antimycobacterial, antifungal, anti-inflammatory, and cytotoxic activities. *J Nat Prod* 2007; 70:795-801.
- 76.** Tuntiwachwuttikul P, Phansa P, Poota-

- engon Y i wsp. Chromones from the branches of *Harrisonia perforata*. Chem Pharm Bull 2006; 54:44-7. **77.** Freundlich JS, Lalgondar M, Wei JR i wsp. The abyssomicin C family as *in vitro* inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis 2010; 90:298-300. **78.** Jiménez-Romero C, Ortiz I, Vicente J i wsp. Bioactive cycloperoxides isolated from the Puerto Rican sponge *Plakortis halichondrioides*. J Nat Prod 2010; 73:1694-700. **79.** Koch M, Bugni TS, Pond CD i wsp. Antimycobacterial activity of *Exocarpos latifolius* is due to exocarpic acid. Planta Med 2010; 75:1326-30. **80.** Inui T, Wang Y, Nikolic D i wsp. Sesquiterpenes from *Oplonax horridus*. J Nat Prod 2010; 73:563-7. **81.** Deng S, Wang Y, Inui T i wsp. Anti-TB polyynes from the roots of *Angelica sinensis*. Phytother Res 2008; 22:878-82. **82.** Rukachaisirikul V, Sommart U, Phongpaichit S i wsp. Metabolites from the endophytic fungus *Phomopsis* sp. PSU-D1. Phytochem 2008; 69:783-7. **83.** Wang JF, Dai HQ, Wei YL i wsp. Antituberculosis agents and an inhibitor of the *p*-aminobenzoic acid biosynthetic pathway from *Hydnocarpus anthelminthica* seeds. Chem Biodiv 2010; 7:2046-53. **84.** Panthama N, Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K. Polyacetylenes from the roots of *Polyalthia debili*. J Nat Prod 2010; 73:1366-9. **85.** Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K, Kantikeaw I i wsp. 2-Substituted Furans from the roots of *Polyalthia erecta*. J Nat Prod 2006; 69:68-72. **86.** Cateni F, Zilic J, Zacchigna M. Isolation and structure elucidation of cerebrosides from *Euphorbia platyphyllos* L. Sci Pharm 2008; 76:451-69. **87.** León-Rivera I, Mirón-López G, Molina-Salinas GM i wsp. Tyrianthnic acids from *Ipomoea tyrianthina*, and their antimycobacterial activity, cytotoxicity, and effects on the central nervous system. J Nat Prod 2008; 71:1686-91. **88.** Honda NK, Pavan FR, Coelho RG i wsp. Tyrianthnic acids from *Ipomoea tyrianthina* and their antimycobacterial activity, cytotoxicity, and effects on the central nervous system. Phytomed 2010; 17:328-32. **89.** Rangkaew NR, Moriyasu M, Kawanishi K. Antimycobacterial activity of lichen substances. Arch Pharm Res 2009; 32:685-92. **90.** Pruksakorn P, Arai M, Kotoku N i wsp. Trichodermins, novel aminolipopeptides from a marine sponge-derived *Trichoderma* sp., are active against dormant mycobacteria. Bioorg Med Chem Lett 2010; 20:3658-63. **91.** Montaser R, Abboud KA, Paul VJ i wsp. Pitiprolamide, a proline-rich dolastatin 16 analogue from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula* from Guam. J Nat Prod 2011; 74:109-12. **92.** Xie Y, Chen R, Si S i wsp. A new nucleosidyl-peptide antibiotic, sansanmycin. J Antibiot 2007; 60:158-61. **93.** Xie Y, Xu H, Sun C i wsp. Two novel nucleosidyl-peptide antibiotics: sansanmycin F and G produced by *Streptomyces* sp. SS. J Antib 2010; 63:143-6. **94.** Mukai A, Fukai T, Hoshino Y i wsp. Nocardithiocin, a novel thiopeptide antibiotic, produced by pathogenic *Nocardia pseudobrasiliensis* IFM 0757. J Antib 2009; 62:613-9. **95.** Koyama N, Kojima S, Fukuda T i wsp. Structure and total synthesis of fungal calpinactam, a new antimycobacterial agent. Org Lett 2010; 12:432-5. **96.** Haritakun R, Sappan M, Suvannakad R i wsp. An antimycobacterial cyclodepsipeptide from the entomopathogenic fungus *Ophiocordyceps communis* BCC 16475. J Nat Prod 2010; 73:75-8. **97.** Isaka M, Berkaew P, Intereya K i wsp. Antiplasmodial and antiviral cyclohexadepsipeptides from the endophytic fungus *Pullularia* sp. BCC 8613. Tetrahedron 2007; 63:6855-60. **98.** Huang X, Roemer E, Sattler I i wsp. Lydiamycins AeD: cyclodepsipeptides with antimycobacterial properties. Angew Chem Int Ed 2006; 45:3067-72. **99.** Gutierrez-Lugo MT, Bewley CA. Susceptibility and mode of binding of the *Mycobacterium tuberculosis* cysteinyl transferase mycothiol ligase to tRNA synthetase inhibitors. Bioorg Med Chem Lett 2011; 21:2480-3. **100.** Machutta CA, Bommineni GR, Luckner SR i wsp. Slow on-set inhibition of bacterial α -ketoacyl-acyl carrier protein synthases by thiolactomycin. J Biol Chem 2010; 285:6161-9. **101.** Kim P, Zhang YM, Shenoy G i wsp. Structure-activity relationships at the 5-position of thiolactomycin: an intact (5R)-isoprene unit is required for activity against the condensing enzymes from *Mycobacterium tuberculosis* and *Escherichia coli*. J Med Chem 2006; 49:159-71. **102.** Giddens AC, Nielsen L, Boshoff HI i wsp. Natural product inhibitors of fatty acid biosynthesis: synthesis of the marine microbial metabolites pseudopyronines A and B and evaluation of their anti-infective activities. Tetrahedron 2008; 64:1242-9. **103.** Koch M, Bugni TS, Sondossi M i wsp. Exocarpic acid inhibits mycolic acid biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis*. Planta Med 2010; 76:1678-82. **104.** Haebich D, von Nussbaum F. Lost in transcription-inhibition of RNA polymerase. Angew Chem Int Ed 2009; 48:3397-400. **105.** Steinmetz H, Irschik H, Kunze B i wsp. Thuggacins, macrolide antibiotics active against *Mycobacterium tuberculosis*: isolation from mycobacteria, structure elucidation, conformation analysis and biosynthesis. Chem A Eur J 2007; 13:5822-32. **106.** Müller D, Krick A, Kehraus S i wsp. Brunsvicamides A and C: sponge-related cyanobacterial peptides with *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase inhibitory activity. J Med Chem 2006; 49:4871-8.

Adres/address:

*mgr farm. Krzesimir Ciura

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

GUMED

Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

tel. +48 (58) 349 14 58

e-mail: krzesimir.ciura@gmail.com

Konflikt interesów**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 16.08.2016

zaakceptowano/accepted: 23.09.2016