PŘÍRODNÍ DERIVÁTY BETA-ALANINU

Natural derivatives of beta-alanine

11: 444–452, 2009
ISSN 1212-4117

Jiří Patočka

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

Summary

Amino acids are molecules having amino groups ($-\text{NH}_2$), carboxylic groups ($-\text{COOH}$) and side chains. Amino acids play a central role as structural blocks of proteins and as intermediate metabolism products. Twenty amino acids present in proteins are carriers of their enormous chemical diversity. Natural amino acids in proteins are alpha-amino acids, which means that their amino group is located at the carbon atom bearing the carboxylic group, referred to as alpha position. However, there are also amino acids, whose amino group is located at more distant carbon atoms: beta, gamma, etc. This type of amino acid is also beta-alanine. Beta-alanine is a natural amino acid, which is, however, not used in the biosynthesis of important proteins and enzymes. In spite of this, beta-alanine is the most frequently occurring beta-amino acid. It was found in animals, plants, fungi and bacteria, since it is incorporated into substances of their primary and secondary metabolism. In mammals, beta-alanine is a part of natural dipeptides carnosine and anserine, which are important molecules in their primary metabolism and also in pantothenic acid (vitamin B_5), which is a part of coenzyme A. Certain secondary metabolites of beta-alanine are biologically highly active compounds, which were first found in fungi and terrestrial bacteria and later, starting from 1980, in sponges and cyanobacteria, which became considerable subjects of research. These organisms very frequently contain cyclic and acyclic peptides and depsipeptides with unusual amino acids. Natural compounds with incorporated beta-alanine are substances, which are of interest to academic as well as industrial chemists, pharmacologists and toxicologists. These substances are very important for all the specialists who are interested in bioorganic and biological chemistry.

Key words: beta-alanine – natural substances – anserine – carnosine – barangamide – destruxine – cryptophycine – leucalacine – leucinostatin – theonellamide – theonellaheptolide – yanucamide

Souhrn

Aminokyseliny jsou molekuly obsahující aminoskupinu ($-\text{NH}_2$), karboxylovou skupinu ($-\text{COOH}$) a postranní řetězec. Aminokyseliny hrají ústřední roli jako stavební bloky proteinů i jako intermediáty metabolismu. Dvacet aminokyselin nalezených v proteinech je nositelem jejich obrovské chemické rozmanitosti. Přírodní aminokyseliny v proteinech jsou alfa-aminokyseliny, tzn. že jejich aminoskupina je lokalizována na uhlíku v blízkosti karboxylové skupiny, označované jako pozice alfa. Existují však aminokyseliny, jejichž aminoskupina je lokalizována na vzdálenějších uhlících: beta, gama atd. Takovou aminokyselinou je i beta-alanin. 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 B_5), 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.

Klíčová slova: beta-alanin – přírodní látky – anserin – karnosin – barangamid – destruxin – kryptofycin – leualacin – leucinostatin – theonellamid – theonellapeptolid – yanucamid

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 alfa-aminokyselin, které jsou pravidelnou součástí všech proteinů, beta-aminokyseliny se v těchto biomakromolekulách objevují jen zcela sporadicky. Jsou však poměrně časté v některých dalších přírodních látkách jako např. peptidech, cyklopeptidech, depsi-peptidech, 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, která je často založena právě na substruktuře přítomné beta-aminokyseliny. Mnohé tyto biologicky aktivní látky představují potenciální léky nebo mohou sloužit jako modelové molekuly pro vývoj léků nových.

Časté jsou také případy, kdy zabudováním beta-aminokyselin za přirozenou alfa-aminokyselinu do molekuly peptidu se při jeho syntéze v laboratoři 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 (Steer et al., 2002)

Nejčastěji se vyskytujícími beta-aminokyselinami v přírodních produktech jsou

beta-alanin, beta-leucin, beta-lysin, beta-arginin, beta-glutamát a jeho amid beta-glutamin, beta-fenylalanin a beta-tyrosin.

Beta-alanin

Beta-alanin (I) (obr. č. 1) je v přírodě vůbec nejrozšířenější beta-aminokyselinou. Byl nalezen u živočichů, rostlin, hub i bakterií a často je inkorporován do látek jejich primárního metabolismu. Např. 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' olověncovitě) 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 (Přerostová, 2009).

Důležitými přírodními deriváty beta-alaninu jsou zejména beta-methylamino-alanin, anserin a karnosin, barangamidy, destruxiny, některé kryptofyciny, leualacin, leucinostatin, theonellamidy, theonellapeptolidy a yanucamidy.

Beta-methylamino-alanin (BMAA)

BMAA (II) (obr. č. 1) je neurotoxin nalezený v semenech cykasů (*Cycas circinalis*), který je produkován cyanobakteriemi rodu *Nostoc*, žijícími na jejich kořenech (Cox et al., 2005). Toxin je zřejmě zodpovědný za vznik amyotrofni laterální sklerózy (ALS), jejíž vysoká incidence byla zaznamenána zejména na ostrově Guam mezi domorodci kmene Chamorro (Spencer et al., 1987), pro něž je cykas zdrojem potravy. Ti připravují placky ze škrobovitého středu kmene (tzv. ságo), případně semen. Otrava BMAA je spojena se vznikem demence podobné Parkinsonově nemoci (amyotrophic lateral sclerosis associated with a Parkinson's disease-like dementia complex – ALS-PDC) (Karamyan a Spe-

th, 2008). Všechny části cykasů jsou jedovaté 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.

Anserin a karnosin

Dipeptidy anserin (III) (beta-alanyl-3N-methyl-L-histidin) a karnosin (IV) (beta-alanyl-L-histidin) spolu s homokarnosinem (gamma-aminobutyryl-L-histidin) (viz obr. č. 1) jsou u savců mimo jiné významnými scavengery volných radikálů. Tyto strukturně blízké histidinové dipeptidy se nacházejí ve vysokých koncentracích ve svalích, ale také v mozku (Jackson a Lenney, 1996). Inhibují velmi účinně vznik hydroxylových radikálů generovaných superoxid

-dismutázovým systémem (Choi et al., 1999), jakož i ostatních volných radikálů (Boldyrev et al., 1997), a zpomalují tak procesy stárnutí (Hipkiss et al., 2001). Významnou úlohu pravděpodobně hrají také v přenosu nervového vzruchu v některých částech mozku (Patočka, 2002), např. v neuronech *bulbus olfactorius* (Sassoe-Pognetto et al., 1993). Tyto peptidy vykazují afinitu k histaminovým receptorům a také k receptorům gama-aminomáselné kyseliny (GABA) a mohly by mít vztah k panické poruše vyvolané nedostatkem GABA v okcipitální kůře mozku (Goddard et al., 2001). Anserin je ve vysoké koncentraci obsažen zejména ve svalových buňkách ptáků (lat. anser = husa) a ryb, karnosin zejména ve svalích savců. Podáváním karnosinu a anserinu, nebo ještě lépe perorálním podáváním kombinace beta-alaninu a L-histidinu lze dosáhnout nárůstu svalové hmoty a u sportovců zlepšení jejich výkonu (Stout et al., 2007; Hipkiss, 2009). Tyto látky tvoří podstatnou část různých potravinových doplňků a přípravků pro výživu sportovců.

Obrázek č. 1. Chemická struktura beta-alaninu (I), neurotoxicky účinného beta-methylamino-alaninu (II) a dvou beta-alaninových dipeptidů – anserinu (III) a karnosinu (IV)

Barangamidy

Barangamid A je cyklický peptid o 11 aminokyselinách. Tři z těchto aminokyselin tvoří beta-alanin a další tři jsou N-methylované aminokyseliny. Peptid byl izolován z mořské houby *Theonela swinhoei* nalezené v Indonésii u ostrova Baranglombo, který dal substanci jméno (Roy et al., 1999). Na rozdíl od imunosupresivně účinných

theonella-peptidů, které jsou v houbě také přítomny, je barangamid A v tomto směru inaktivní (Roy et al., 2000). Další isosterní 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. č. 2).

Obrázek č. 2. Chemická struktura barangamidů, cyklických undekapeptidů z mořské houby *Theonela swinhoei*. Baragamid A: $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Et}$; Baragamid B: $R_1 = R_2 = \text{Et}$, $R_3 = \text{Me}$; Baragamid C: $R_1 = R_3 = \text{Et}$, $R_2 = \text{Me}$; Baragamid D: $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = R_3 = \text{Et}$

Destruxiny

Destruxiny (A, B a E) byly poprvé izolovány z entomopatogenní houby *Metarrhizium anisopliae* (dřívější jméno *Oospora destructor*) v roce 1961 (Kodaira, 1961) jako látky toxické pro hmyz. Destruxiny jsou cyklické hexadepsipeptidy, které se chovají jako antagonisté napětově řízených kalciových kanálů a aktivují influx kalcia v hmyzím skeletárním svalstvu (Bradfish a Harmer, 1990). Podobných cyklohexadepsipe-

tidů byla z různých entomopatogenních hub izolována celá řada a v poslední době jsou tyto látky intenzivně studovány jako potenciální ekologicky přívětivé biopesticidy (Lira et al., 2006; Hu et al., 2009). Do stejné skupiny cyklohexapeptidů s motivem beta-alaninu v molekule patří dále např. roseotoxin B nebo roseocardin (Tsunoo et al., 1997), jejichž chemická struktura i biologická aktivita je destruxinům velmi podobná (Zabka et al., 2006) (obr. č. 3).

Obrázek č. 3. Chemická struktura destruxinů, cyklohexadepsipeptidů z entomopatogenní houby *Metarrhizium anisopliae* (dřívější jméno *Oospora destructor*). 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: $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{iPr}$; Roseocardin: $R_1 = \text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{iPr}$

Kryptofyciny

Kryptofyciny tvoří početnou skupinu strukturně podobných látek produkovaných cyanobakteriemi (Wase a Wright, 2008). Jedná se o 16členné makrocyclické depsipeptidy, pro něž je charakteristická přítomnost oxiranového cyklu v molekule (obr. č. 4). Mají schopnost interagovat

s tubulinem (Eissler et al., 2006) a vykazují protinádorovou aktivitu *in vitro* i *in vivo* (Liang et al., 2005). Kryptofyciny zasahují do dynamiky buněčného cytoskeletu a patří do velké skupiny inhibitorů mikrotubulů (Patočka et al., 2001), které již delší dobu mají své pevné místo v terapii rakoviny.

Obrázek č. 4. Chemická struktura kryptofycinů, cyklopentadepsidů cyanobakterií. 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: $R_1 = R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{Cl}$

Leualacin

Tento cyklický depsipentapeptid (obr. č. 5) byl izolován z askomycety *Hapsidospora irregularis* (Hamano et al., 1992a). Látka se chová jako blokátor kalciových kanálů (Hamano et al., 1992b) a má silný vazodilatační účinek. Jeho

synteticky připravený amid je vazodilatačně ještě účinnější a navíc silně inhibuje agregaci krevních destiček vyvolanou kolagenem ($\text{IC}_{50} = 0,6 \mu\text{M}$) nebo kyselinou arachidonovou ($\text{IC}_{50} = 2,0 \mu\text{M}$) (Hu et al., 1999).

Obrázek č. 5. Chemická struktura leualacinu, cyklického depsipeptidu z askomycety *Hapsidospora irregularis*

Leucinostatiny

Leucinostatiny tvoří skupinu peptidických antibiotik produkovanou saprofytickými houbami *Paecilomyces lilacinus* a *P. marquandii* (Mori et al., 1982). Tyto lineární hydrofobní nonapeptidy (obr. č. 6) fungují jako ionofóry pro mono- a divalentní ionty (Csermely et al., 1994) a vykazují antimikrobiální a antitumorovou aktivitu

(Ishiguro a Arai, 1976). Jsou účinné proti některým penicilin-rezistentním kmenům gram-pozitivních bakterií (např. *Staphylococcus aureus*), ale jsou bohužel příliš toxické pro savce. Letální dávka LD₅₀ pro myš při intraperitoneálním podání je 1,8 a při perorálním podání 5,4 mg/kg (Mikami et al., 1984).

Obrázek č. 6. Chemická struktura peptidických antibiotik leucino-statínů. Leucino-statín A: R₁ = CH(OH)CH₂COCH₂CH₃, R₂ = Me; : R₁ = CH(OH)CH₂COCH₂CH₃, R₂ = H; Leucino-statín C: R₁ = R₂ = H; Leucino-statín D: R₁ = H, R₂ = Me

Theonellamidy

Theonellamidy jsou bicycklické peptidy (obr. č. 7), které mají ve své molekule amidickou skupinu. Theonellamid A je hydroxyderivátem jiného bicycklického peptidu, theopalauamidu. Oba jsou představiteli nové skupiny látek vážících steroly (Ho et al., 2009). Theonellamid F, pro nějž je charakteristická přítomnost neobvyklé aminokyseliny (2S,4R)-2-amino-4-hydroxyadipové, byl

izolován (Wada et al., 1999) z mořské houby *Theonella* sp. jako bicycklický peptid s antifungicidní a cytotoxickou aktivitou. Toxic- ký účinek theonellamidů je vysvětlován jejich schopností způsobovat vakuolizaci buněk (Wada et al., 1999). V těchto vakuolách se zvyšuje koncentrace vodíkových iontů, což vede k zániku buňky (Wada et al., 2002).

Obrázek č. 7. Chemická struktura bicycklických peptidů z rodiny theonellamidů. Theopalauamid: R = H; Theonellamid A: R = OH

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 (Patočka, 2002). 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 hydroxyl-aminokyseliny.

Theonellapeptolidy jsou vysoce hydrofobní cyklické tridekadepsipeptidy (Kobayashi et al., 1991). Jejich chemická struktura je po mnoha stránkách zajímavá (obr. č. 8). 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 methoxyacetyl 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 (Tsuda et al., 1999), např. v *Lamellomorpha strongylata*, která je hojná v okolí Nového Zélandu (Li et al., 1998), nebo v *Kaliopsis* sp. z Indonésie (Setyowati et al., 2009).

Theonellapeptolidy mají imunosupresivní aktivitu (Dewi, 2009) a theonellapeptolidy Ib, Ic, Id a Ie vykazují in vitro silný cytostatický účinek u buněčné linie myši leukemie L1210 (IC_{50} = 1,6, 1,3, 2,4 resp. 1,4 μ 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 (Ohta et al., 2003). 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 (Kobayashi et al., 1991, 1994).

Obrázek č. 8. Chemická struktura theonellapeptolidu-Id, zástupce depsipeptidů z rodiny theonella-peptolidů

Yanucamidy

Yanucamidy A a B jsou cyklické depsipeptidy izolované z cyanobakterie *Lyngbya majuscula* a také z cyanobakterií rodu *Schizothrix* sp. (Sitachitta et al., 2000). Charakteristická je pro ně přítomnost koncové trojné vazby, která je součástí unikátní 2,2-dimethyl-3-hydroxy-7-

oktynové kyseliny (obr. č. 9), která byla až dosud v přírodě nalezena pouze jako součást kulolidu-1 a kulokainolidu-1, metabolitů mořského měkkýše *Philineopsis speciosa* (Minto a Blacklock, 2008). Oba yanucamidy jsou velmi toxické pro krevety (LD_{50} = 5 ppm) a pravděpodobně i pro další koryše.

Obrázek č. 9. Chemická struktura malých cyklických depsipeptidů z rodiny yanucamidů. Yanucamid A: R = H; yanucamid B, R = Me

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, mikro- i makromycety a zejména pak nejrozumnější organismy žijící v moři. Moře a oceány poskytují prostor obrovskému množství rozmanitých organismů, často ještě nepoznaných, a ty jsou zdrojem nesčetných chemických substancí rozmanitých struktur (Skropena, 2008).

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 nebyvalému spojení biologie a chemie, což prospívá oběma vědám. Zpracované téma derivátů beta-alaninu představuje jen nepatrný zlomek stále narůstajícího objemu nově objevených molekul. V současné době je každoročně popsáno asi 1 milion nových látek, z nichž velká část má svůj původ v přírodě (Waisser, 1999). Teprve jejich další výzkum ukáže, zda obohatí jen naše znalosti nebo zda také najdou praktické uplatnění v našem životě.

LITERATURA

- BOLDYREV, A. A. et al.: Biochemical and physiological evidence that carnosine is an endogenous neuroprotector against free radicals. *Cell Mol Neurobiol* 1997. Vol. 7, s. 17:259–271.
- BRADFISCH, G. A., HARMER, S. L.: Omega-Conotoxin GVIA and nifedipine inhibit the depolarizing action of the fungal metabolite, destruxin B on muscle from the tobacco budworm (*Heliothis virescens*). *Toxicon* 1990. Vol. 28, s. 1249–1254.
- COX, P. A. et al.: Diverse taxa of cyanobacteria produce β -N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005. Vol. 102, s. 5074–5078.
- CSERMELY, P. et al.: The nonapeptide leucinoastatin A acts as a weak ionophore and as immunosuppressant on T lymphocytes. *Biochim Biophys Acta* 1994. Vol. 1221, s. 125–132.
- DEWI, A. S.: *Biologically active secondary metabolites from tropical marine invertebrates*. Thesis, University of British Columbia, Canada 2009. 104 s.
- EISSLER, S. et al.: *The synthesis of cryptophycins*. Synthesis 2006. Vol. 22, s. 3747–3789.
- GODDARD et al.: Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1H-magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2001. Vol. 58, s. 556–561.
- HAMANO, 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, s. 899–905.
- HAMANO, K. et al.: Leualacin, a novel calcium blocker from *Hapsidospora irregularis*. II. Structure determination. *J Antibiot* 1992b. Vol. 45, s. 906–913.
- HIPKISS, A. R., BROWNSON, C., CARRIER, M. J.: Carnosine, the anti-ageing, anti-oxidant dipeptide, may react with protein carbonyl groups. *Mech Ageing Dev* 2001. Vol. 122, s. 1431–1445.
- HIPKISS, A. R.: Chapter 3 carnosine and its possible roles in nutrition and health. *Adv Food Nutr Res* 2009. Vol. 57, s. 87–154.

- HO, C. H. et al.: A molecular barcoded yeast ORF library enables mode-of-action analysis of bioactive compounds. *Nature Biotechnol* 2009. Vol. 27, s. 369–377.
- HU, M. K. et al.: Synthesis and evaluation of backbone/amide-modified analogs of leucalacin. *Bioorg Med Chem Lett* 1999. Vol. 9, s. 563–568.
- HU, Q. B. et al.: Toxicities of destruxins against *Bemisia tabaci* and its natural enemy, *Serangium japonicum*. *Toxicol* 2009. Vol. 53, s. 115–121.
- CHOI, S. Y. et al.: Hydrogen peroxide-mediated Cu,Zn-superoxide dismutase fragmentation: protection by carnosine, homocarnosine and anserine. *Biochim Biophys Acta* 1999. Vol. 1472, s. 651–657.
- ISHIGURO, K., ARAI, T.: Action of the peptide antibiotic leucinostatin. *Antimicrobial Agents Chemother* 1976. Vol. 9, s. 893–898.
- JACKSON, M. C., LENNEY, J. F.: The distribution of carnosine and related dipeptides in rat and human tissues. *Inflamm Res* 1996. Vol. 45, s. 132–135.
- KARAMYAN, V. T., SPETH, R. C.: Animals models of BMAA neurotoxicity: a critical review. *Life Sci* 2008. Vol. 82, s. 233–246.
- KOBAYASHI, M. et al.: Marine natural products. XXVIII. Theonellapeptolide IId, a new tridecapeptide lactone from the Okinawan marine sponge *Theonella swinhoei*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1994. Vol. 42, s. 1410–1415.
- KOBAYASHI, M. et al.: Marine natural products. XXVI. Biologically active tridecapeptide lactones from the Okinawan marine sponge *Theonella swinhoei* (Theonellidae). 2. Structures of theonellapeptolides Ia, Ib, Ic, and Id. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1991. Vol. 39, s. 1177–1184.
- KODAIRA, Y.: Toxic substances to insects produced by *Aspergillus ochraceus* and *Oospora destructor*. *Agric Biol Chem* 1961. Vol. 25, s. 261–262.
- LI, S. et al.: Theonellapeptolide IIIe, a new cyclic peptolide from the New Zealand deep water sponge *Lamellomorpha strongylata*. *J Nat Prod* 1998. Vol. 61, s. 724–728.
- LIANG, J. et al.: Cryptophycins-309, 249 and other cryptophycin analogs: Preclinical efficacy studies with mouse and human tumors. *Investig New Drugs* 2005. Vol. 23, s. 213–224.
- LIRA, S. P. et al.: New destruxins from the marine-derived fungus *Beauveria felina*. *J Antibiot (Tokyo)* 2006. Vol. 59, s. 553–563.
- MIKAMI, Y. et al.: Leucinostatins, peptide mycotoxins produced by *Paecilomyces lilacinus* and their possible roles in fungal infection. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1984. Vol. 257, s. 275–283.
- MINTO, R. E., BLACKLOCK, B. J.: Biosynthesis and function of polyacetylenes and allied natural products. *Progr Lipid Res* 2008. Vol. 47, s. 233–306.
- MORI, Y. et al.: Structure of leucinostatin A, new peptide antibiotic from *Paecilomyces lilacinus* A-267. *J Chem Soc Chem Commun* 1982. S. 94–96.
- OHTA, E. et al.: Tridecapeptide lactone from a marine sponge *Petrosia* species, through disturbance of cortical F-actin distribution. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2003. Vol. 67, s. 1908–1915.
- PATOČKA, J.: Co to jsou theonellapeptolidy? *Bull ČSBMB* 2002. Vol. 30, s. 33–34.
- PATOČKA, J.: Některé méně známé neuromediátory a neuromodulátory v CNS. *Psychiatrie* 2002. Vol. 6, suppl. 3, s. 36–40.
- PATOČKA, J., STRUNECKÁ, A., STIBOROVÁ, M.: Inhibitory microtubulů (Microtubule inhibitors). *Chem. Listy* 2001. Vol. 95, s. 700–707.
- PREROSTOVÁ, 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.
- ROY, M. C. et al.: New cyclic peptides from the Indonesian sponge *Theonella swinhoei*. *Tetrahedron* 2000. Vol. 56, s. 9079–9092.
- ROY, M. C. et al.: A new cyclic peptide from the sponge *Theonella cf. swinhoei*, collected at Baranglampo, Indonesia. *Nippon Kag Koen Yokoshu* 1999. Vol. 76, s. 706.
- SASSOE-POGNETTO, M. et al.: Presynaptic colocalization of carnosine and glutamate in olfactory neurons. *Neuroreport* 1993. Vol. 5, s. 7–10.
- SETYOWATI, E. P. et al.: Theonellapeptolide Id: Structure identification of cytotoxic constituent from *Kaliopsis* sp. Sponge (Bowerbank) collected from West Bali Sea Indonesia. *J Biol Sci* 2009. Vol. 9, s. 29–36.
- SITACHITTA, N., WILLIAMSON, R. T., GERWICK, W. H.: 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, s. 197–200.
- SKROPENA, D.: Deep-sea natural products. *Nat Prod Rep* 2008. Vol. 25, s. 1131–1166.
- SPENCER, P. S. et al.: Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987. Vol. 31, s. 517–522.
- STEER, D. L. et al.: Beta-amino acids: versatile peptidomimetics. *Curr Med Chem*. 2002. Vol. 9, s. 811–822.
- STOUT, J. R. et al.: Effects of beta-alanine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue and ventilatory threshold in women. *Amino Acids* 2007. Vol. 32, s. 381–386.
- TSUDA, M. et al.: Two theonellapeptolide congeners from marine sponge *Theonella* sp. *Tetrahedron* 1999. Vol. 55, s. 10305–10314.
- TSUNOO, A. et al.: Roseocardin, a novel cardiotonic cyclodepsipeptide from *Trichothecium roseum* TT103. *J Antibiot (Tokyo)* 1997. Vol. 50, s. 1007–1013.
- WADA, S. et al.: Accumulation of H⁺ in vacuoles induced by marine peptide toxin, theonellamide F, in rat embryonic 3Y1 fibroblasts. *Marine Biotechnol* 2002. Vol. 4, s. 571–582.
- WADA, S. et al.: Theonellamide F, a bicyclic peptide marine toxin, induces formation of vacuoles in 3Y1 rat embryonic fibroblast. *Marine Biotechnol* 1999. Vol. 1, s. 337–341.
- WAISSER, K.: *Organická chemie I*. Karolinum Praha, 1999. 339 s.
- WASE, N. V., WRIGHT, P. C.: Systems biology of cyanobacterial secondary metabolite production and its role in drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2008. Vol. 3, s. 903–929.
- ZABKA, M. et al.: Direct evidence of plant-pathogenic activity of fungal metabolites of *Trichothecium roseum* on apple. *Mycopathologia* 2006. Vol. 162, s. 65–68.

Jiří Patočka
prof.patočka@gmail.com