



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

Merellisten organismien tuottamien meroterpenoidien rakenteellinen monimuotoisuus ja lääkekehitykselle tärkeitä biologisia aktiivisuuksia

Saku Halonen

Kemia (Luonnonyhdistekemia)

LuK-tutkielma

Laajuus 6 op

22.05.2024

Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

LuK-tutkielma

Oppiaine: Kemia

Tekijä: Saku Halonen

Otsikko: Merellisten organismien tuottamien meroterpenoidien rakenteellinen monimuotoisuus ja lääkekehitykselle tärkeitä biologisia aktiivisuuksia

Ohjaaja(t): Prof. Juha-Pekka Salminen ja Dr. Maarit Karonen

Sivumäärä: 16 sivua

Päivämäärä: 22.05.2024

Abstrakti

Meroterpenoidit kuuluvat erikoistuneisiin metaboliitteihin ja niitä löytyy monista eliöistä sekä maalla että meressä. Kasvit, bakteerit, eläimet, levät sekä sienet ovat meroterpenoidien tärkeimpiä tuottajia. Niitä valmistetaan erityisesti organismien kemiallisen puolustuksen tarpeisiin erilaisia terpeenien ja muiden erikoistuneiden metaboliittien biosynteettisiä reittejä yhdistelemällä.

Meroterpenoidien rakenne on kaksiosainen. Toinen osa koostuu terpenoidista ja toinen osa voi olla johonkin toiseen yhdisteluokkaan kuuluva yhdiste, kuten polyketidi. Meroterpenoidien rakenteella on suuri vaikutus niiden ominaisuuksiin. Suurin vaikutus on terpenoidiosaan sitoutuneella rakenteella, joka vaikuttaa eniten millaisia antibakteerisia ominaisuuksia yhdisteellä on.

Meroterpenoideilla on ominaisuuksia, jotka tekevät niistä potentiaalisia lääkeaineita. Niitä ovat esimerkiksi, antimikrobiset, sytotoksiset ja anti-inflammatoriset aktiivisuudet. Erilaisten biologisten aktiivisuuksien myötä meroterpenoideilla on todettu olevan aktiivisuuksia erilaisia syöpäsairauksia, viruksia sekä muita sairauksia, kuten Alzheimerin tautia vastaan.

Avainsanat: Alzheimerin tauti, anti-inflammatorinen, antimikrobinen, lääkekehitys meroterpenoidi, sytotoksinen

Lyhenneluettelo

AChE	asetyylikoliiniesteraasi
BACE1	β -sekretaasi entsyymi
DAHP	3-deoksi-D-arabiino-heptulosonaatti-7-fosfaatti (engl. 3-deoxy-D-arabino-heptulosonate-7-phosphate)
DHMP	5,7-dihydroksi-4-metyyliftalalidi
DHQ	3-dehydrokiinihappo
DHS	3-dehydrosikimaatti (engl. 3-dehydroshikimate)
DMOA	3,5-dimetyyliorselliinihappo
EPSP	5-enolipyruvyylisikimaatti-3-fosfaatti (engl. 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate)
FMO	Fragmentti molekyyliorbitaaliteoria (engl. Fragment molecular orbital)
FPP	farnesyylipyrofosfaatti
GA	gentisyylialkoholi
GGPP	geranyyligeranylidifosfaatti
HMP	4-hydroksi-6-metyylipyroni
HPPO	4-hydroksi-6-fenyyl-2H-pyran-2-oni
HP-3-PO	4-hydroksi-6-(3-pyridinyyli)-2H-pyran-2-oni
IGP	indoli-glyserolifosfaatti
INT-1	proto-onkogeeni, lyhenne sanasta integration 1
MIC	Pienin inhibitiokonsentraatio (engl. Minimum inhibitory concentration)
MRSA	metisiliiniresistentti Staphylococcus aureus
OA	orselliinihappo
PBR	Perifeerinen bentsodiatsepiinireseptori (engl. peripheral benzodiazepine receptor)
PEP	fosfoenolipyruvaatti (engl. phosphoenolpyruvate)
WNT	proto-onkogeeni, lyhenne sanoista wingless-related integration site)
3-MOA	3-metyyliorselliinihappo
4-HB	4-hydroksibentsoehappo
6-HM	6-hydroksimelleiini

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	Meroterpenoidit	1
2.1	Rakenne	2
2.2	Synteesi	3
3	Biologiset aktiivisuudet	6
3.1	Sytotoksisuus	6
3.2	Alzheimerin tautiin vaikuttavat aktiivisuudet	7
3.3	Antimikrobiset aktiivisuudet	8
3.4	Anti-inflammatoriset aktiivisuudet	8
4	Biologisesti aktiivisia yhdisteitä	9
4.1	Makroforiini A	9
4.2	Terreusterpeeni A	10
4.3	Dysidinoidi A	10
4.4	Penijantiini C	11
4.5	Asperiinidoli A	12
4.6	Diasepinomisiini	12
5	Johtopäätökset ja yhteenveto	13
6	Kirjallisuusviitteet	14

1 Johdanto

Luonnosta löytyy kattava valikoima erilaisia yhdisteitä. Yhtä näistä useista yhdisteryhmistä kutsutaan meroterpenoideiksi. Nimityksen meroterpenoideille keksi John Cornforth vuonna 1968.^[1] Meroterpenoidit ovat biosynteettisiä yhdisteitä, jotka ovat muodostuneet erilaisten biosynteettisten reittien muodostamia yhdistelmiä pitkin. Meroterpenoideja muodostavat bakteerit, eläimet, kasvit sekä levät. Tämän vuoksi meroterpenoideja löytyy useimmiten erilaisista eliöistä.^[2]

Luonnosta löytyvillä yhdisteillä on monimuotoisia ja kompleksisia rakenteita, joita luonnon omat organismit tuottavat niitä usein omiin käyttötarkoituksiinsa. Tämän takia niillä esiintyy useita erilaisia ominaisuuksia, joita voitaisiin hyödyntää monissa muissakin käyttökohteissa kuin pelkästään luonnon organismien omiin tarpeisiin. Sienet ovat meroterpenoidien pääsääntöisiä tuottajia. Ne tuottavat paljon erilaisia meroterpenoideja niin maan päällä kuin meressä.

Useilla meroterpenoideilla on useita erilaisia biologisia aktiivisuuksia, kuten antimikrobisia, sytotoksisia, anti-inflammatorisia ja Alzheimerin tautia ehkäiseviä aktiivisuuksia. Nämä aktiivisuudet mahdollistavat monien meroterpenoidien käytön lääkekehityksessä, etenkin potentiaalisina lääkeaineina.^[3] Meroterpenoidit ovat uusiutuvia luonnonvaroja ja se on yksi meroterpenoidien suurimmista eduista muihin lääkeaineisiin verrattuna.

2 Meroterpenoidit

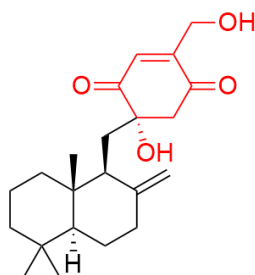
Meroterpenoidit ovat yhdisteitä, jotka kuuluvat erikoistuneisiin metaboliitteihin. Erikoistuneilla metaboliiteilla tarkoitetaan sellaisia yhdisteitä, jotka eivät ole isäntäeliön elämälle välttämättömiä, mutta kuitenkin hyödyllisiä. Meroterpenoideja löytyy luonnosta erilaisista eliöistä sekä maankamaralta että merestä, kuten esimerkiksi kasveista tai sienistä. Tärkeimpiä meroterpenoidien tuottajia ja metaboloijia ovat etenkin sienet^[4]. Useilla kasveilla erikoistuneisiin metaboliitteihin kuuluu yhdisteitä, jotka ylläpitävät kasvin puolustusjärjestelmää. Terminä ”sekundääriset metaboliitit” saattaa olla monille tutumpi, koska erikoistuneita metaboliitteja on aiemmin kutsuttu sekundäärisiksi metaboliiteiksi.^[5]

Meroterpenoidit luokitellaan rakenteensa perusteella. Luokittelussa huomioidaan terpenoidiosan rakenne sekä muut sitoutuneet yhdisteryhmät, kuten mahdollisesti alkaloidit, aminohapot tai polyketidit. Terpenoidiosan nimeämisessä huomioidaan rakenteessa olevien isopreeniyksiköiden eli viiden hiilen muodostamien hiiliketjujen määrä, joka määrittää

terpenoidiosan nimeen liitettävän etuliitteen. Etuliitteitä ovat hemi, mono, seskvi, di, sester, tri ja tetra. Edellä mainitut etuliitteet ovat järjestyksessä pienimmästä suurimpaan.^[6] Hemiterpenoidissa on yksi viiden hiilen muodostaa hiiliketju, kun taas triterpenoidissa on kuusi viiden hiilen muodostamaa hiiliketjua eli yhteensä 30 hiiliatomia.

2.1 Rakenne

Etuliite ”mero” kertoo paljon meroterpenoidien rakenteesta, sillä sen suomennotukset ovat osa, osittainen ja fragmentti^[7]. Tämän perusteella sen voidaan päätellä koostuvan terpenoidista ja jonkun muun yhdisteluokan yhdisteestä tai yhdisteistä. Kuten kappaleessa alussa todettiin, meroterpenoidit ovat siis isopreeniyksiköistä eli viiden hiilen muodostamista ketjuista koostuvia hybridiyhdisteitä, mikä tarkoittaa, että perusrakenne on hapettunut tai substituotunut erilaisilla funktionaalisilla ryhmillä. Nämä funktionaaliset ryhmät voivat olla esimerkiksi alkaloideja, aminohappoja, fenolisia yhdisteitä tai polyketidejä.^[2]



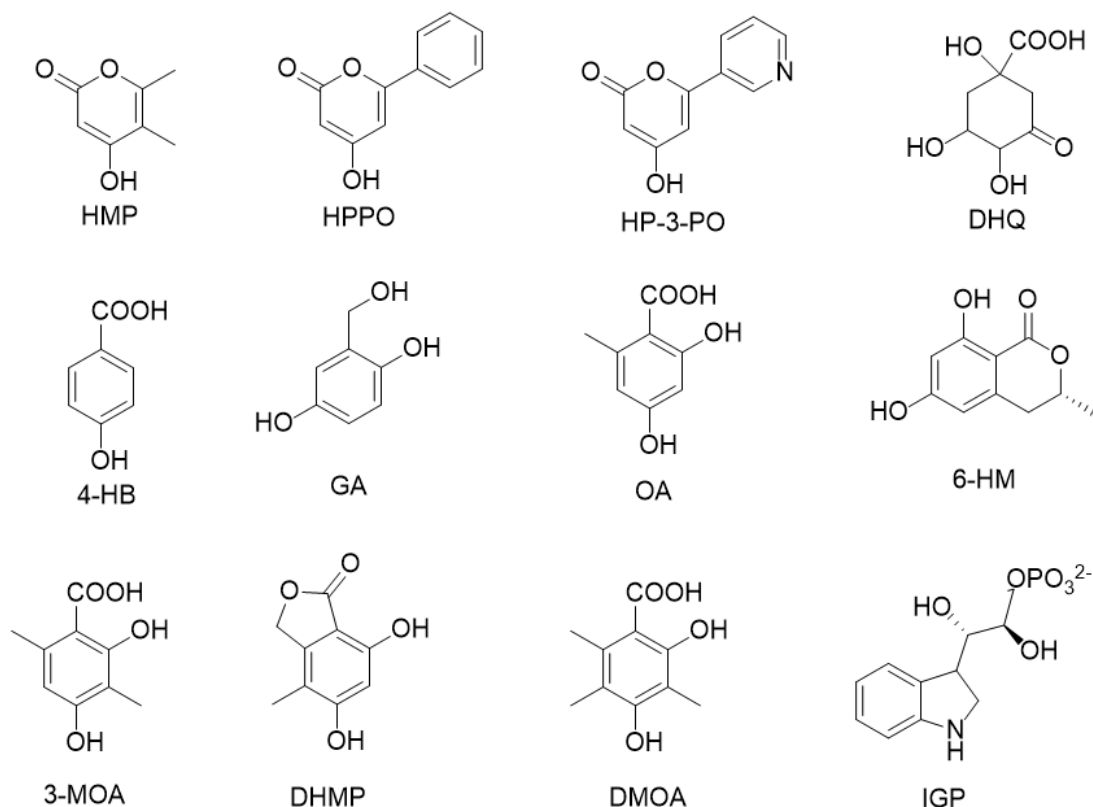
Kuva 1. Esimerkki meroterpenoidin rakenteesta (purpurogemonin), jossa punaisella on havainnollistettu polyketidiosa ja mustalla terpenoidiosa.

Meroterpenoidit voidaan jakaa rakenteensa perusteella polyketidiosan sisältäviin terpenoideihin ja terpenoideihin, jotka eivät sisällä polyketidiosaa^[4]. Erilaisia meroterpenoideja, jotka eivät sisällä polyketidiosaa, ovat esimerkiksi indoliterpenoidit, sikimaattiterpenoidit sekä moniosaiset terpenoidit^[8]. Eri meroterpenoidityypit eroavat toisistaan terpenoidiosaan substituoidun ryhmän osalta. Polyketiditerpenoidissa rakenteeseen kuuluu polyketidi, joka koostuu nimensä mukaisesti polyketidistä eli ketonin eri muodoista ja metyleeniosasta. Polyketiditerpenoidit voidaan vielä jakaa alaluokkiin, kuten tetra- tai triketideihin. Indoliterpenoidit koostuvat pääsääntöisesti aminohappo-osasta ja terpenoidiosasta. Sikimaattiterpenoidit eroavat muista meroterpenoideista synteesipolkunsa takia, joka on nimensä mukaisesti sikimaattipolku.^[3] Tämä biosynteesipolku on seitsemän vaiheinen. Siitä valmistuu esimerkiksi aminohappoja, joita sikimaattiterpenoidien toiset osat usein ovat.^[9] Toinen synteesipolun mukaan nimetty meroterpenoidien tyyppi on muut terpenoidit, jotka ovat läpikäyneet monipuolisen biogeneettisen synteesipolun. Kyseinen

synteesipolku on hyvin monipuolinen, ja siinä voi olla vaikutteita muiden meroterpenoidityyppien synteesipoluista. Eri meroterpenoidityypeistä polyketiditerpenoidit ovat yleisimpiä.^[3]

2.2 Synteesi

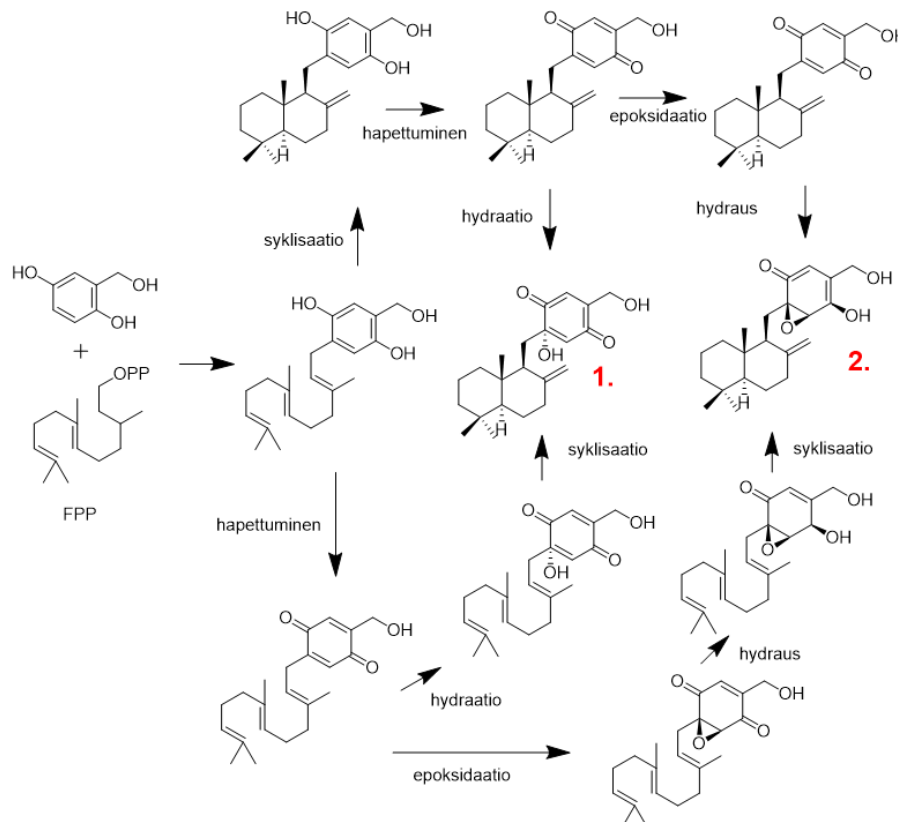
Meroterpenoidien synteesille tyypillisiä prekursoreita on 12 (Kuva 2.). Näitä prekursoreita ovat 4-hydroksi-6-metyylipyroni (HMP), 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni (HPPO), 4-hydroksi-6-(3-pyridinyyli)-2H-pyran-2-oni (HP-3-PO), 3-dehydrokiinihappo (DHQ), 4-hydroksibentsoehappo (4-HB), gentisyylialkoholi (GA), orselliinihappo (OA), 6-hydroksimelleiini (6-HM), 3-metyyliorselliinihappo (3-MOA), 5,7-dihydroksi-4-metyyli-fitalidi (DHMP) 3,5-dimetyyliorselliinihappo (DMOA), ja indoli-glyserolifosfaatti (IGP). Näistä, HMP, HPPO, HP-3-PO, DHQ, 4-HB ja GA ovat tyypillisiä triketidiosan sisältävien meroterpenoidien synteesin prekursoreita. Tetraketidiosan sisältävien meroterpenoidien synteesissä OA, 6-HM, 3-MOA, DHMP ja DMOA yleisiä prekursoreita. IGP soveltuu indoliterpenoidien synteesiin prekursoriksi.^[4]



Kuva 2. Meroterpenoidien synteesien prekursorit. HMP = 4-hydroksi-6-metyylipyroni, HPPO = 4-hydroksi-6-fenyyli-2H-pyran-2-oni, HP-3-PO = 4-hydroksi-6-(3-pyridinyyli)-2H-pyran-2-oni, DHQ = 3-dehydrokiinihappo, 4-HB = 4-hydroksibentsoehappo, GA = gentisyylialkoholi, OA = orselliinihappo, 6-

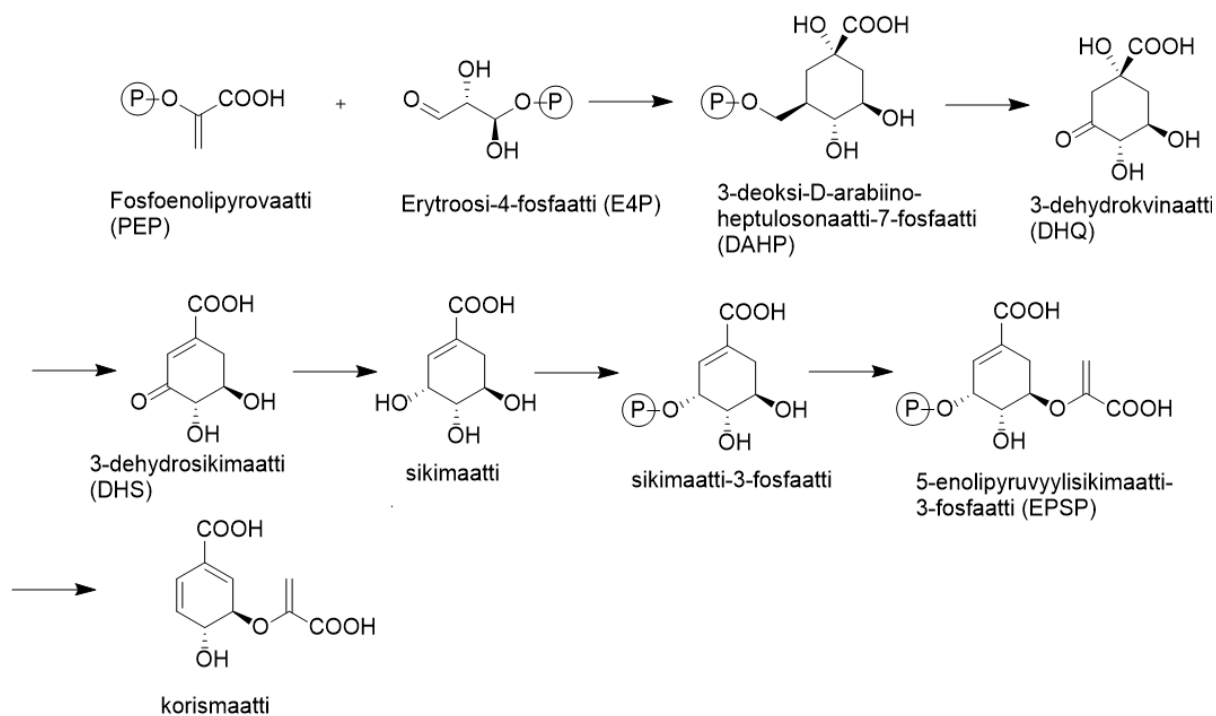
HM = 6-hydroksimelleiini, 3-MOA = 3-metyyliorselliinihappo, DHMP = 5,7-dihydroksi-4-metyyliifitalidi, DMOA = 3,5-dimetyyliorselliinihappo, IGP = indoli-glyserolifosfaatti

Polyketidiosan sisältävien meroterpenoidien biosynteesi alkaa yleisesti ottaen aina polyketidiosan järjestäytymisellä. Yleisimpiä polyketidien prekursoreita ovat esimerkiksi HMP, DMOA, GA ja 4-HB^[4]. Biosynteesi (kuva 3.) jatkuu polyketidiosan prenyloinnilla, jolloin siihen liitetään viiden hiilen ketjujen muodostama polaariton ja veteen liukenematon yhdiste eli prenyyliryhmä. Yleisin prenyyliryhmä on isopreeni. Prenyloinnissa prenyyliryhmien lisäksi prekursoriin voidaan liittää esimerkiksi farnesyylipyrofosfaatti (FPP) tai geranyyligeranylidifosfaatti (GGPP). Prenyyliryhmän sitoutumisen jälkeen tapahtuu usein prenyyliosan syklistaatio. Tämän jälkeen rakenne yleensä hapettuu. Seuraavaksi vuorossa on joko hydraatio tai olefiinin prenyyliosan stereospesifinen epoksidaatio, joka tarkoittaa hapen siirtymistä peroksidilta alkeenille. Olefiini on vähintään yhden kaksoissidoksen sisältävän hiiliketjun. Biosynteesin vaiheet voivat vaihdella hieman reaktiovaiheiden osalta. Prenyliosian syklistaatio voi tapahtua myös biosynteesin viimeisenä vaiheena.^[10] Osalla polyketiditerpenoideista on monimutkaisemmat synteesit. Ne tapahtuvat saman periaatteen mukaisesti, mutta jossain väleissä saattaa olla ylimääräisiä reaktiovaiheita^[11].



Kuva 3. Polyketiditerpenoidin biosynteesi. Tässä esimerkkinä on purpurogemutantidiinin (1.) ja makroforiini A:n (2.) mahdolliset biosynteesipolut.

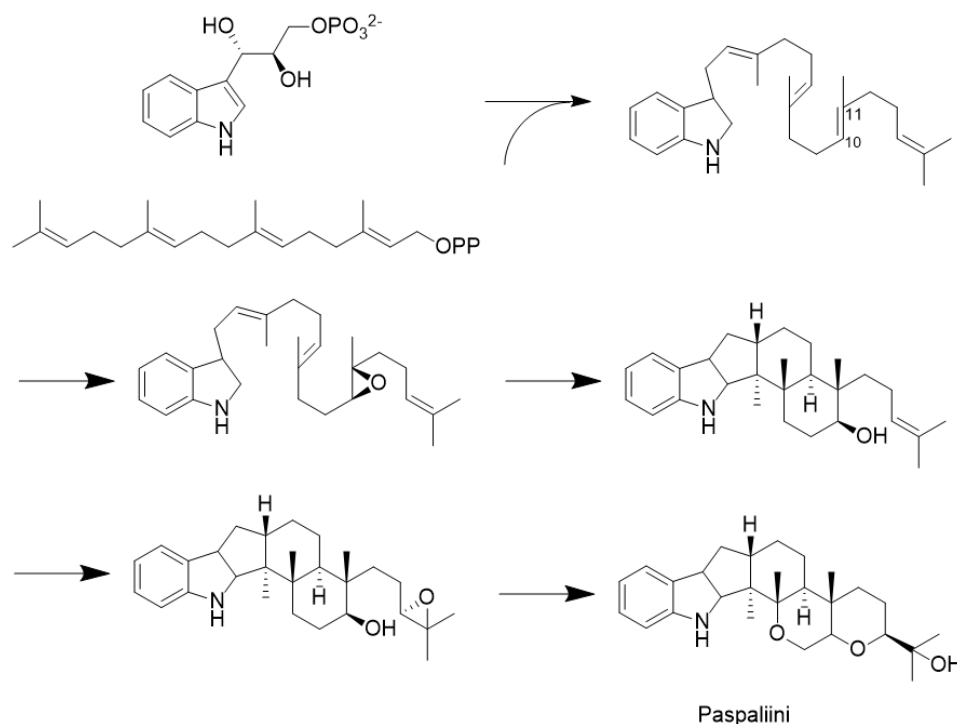
Useimmissa artikkeleissa sikimaattipolun reaktiomekanismien esittäminen on vähäistä [3]. Sikimaattipolku on seitsemänvaiheinen synteesipolku, joka on esitetty kuvassa 4. Sen synteesit alkavat monivaiheisella hapettumisella, jota seuraa eliminaatioreaktio. Ensimmäisen vaiheen väliaine (DAHP) pelkistetään, josta muodostuu DHQ. Synteesipolun kolmannessa vaiheessa toisen vaiheen väliaine (DHQ) kuivatetaan, josta muodostuu DHS. Synteesipolun neljännessä vaiheessa kolmannessa vaiheessa syntetisoitunut väliaine (DHS) pelkistetään, josta muodostuu sikimaattipolulle metabolisesti avainasemassa oleva väliaine eli sikimaatti.^[9] Tämä muodostunut väliaine modifioidaan kovalenttisesti esimerkiksi fosforylaation avulla synteesin viidennessä vaiheessa. Fosforylaation jälkeen väliainetta (sikimaatti-3-fosfaatti) annetaan reagoitamaan ylimääräisen reagenssin, kuten PEP:n kanssa, josta muodostuu EPSP. Sikimaattipolun viimeisessä vaiheessa EPSP:sta eliminoidaan siinä oleva fosfaattiosa. Syntetisoitunut yhdiste on korismaatti, josta useat sikimaattiterpenoidit syntyvät modifikaatioiden myötä.^[9]



Kuva 4. Sikimaattipolun tyypilliset biosynteesivaiheet ja väliaineet.

Indoliterpenoideja on kahdenlaisia, paspaliineja ja epäpaspaliineja, joiden erona on paspaliinin rakenteessa oleva happisillan sisältävä rengasrakenne. Indoliterpenoidin synteesi (Kuva 5.) alkaa IGP:n prenyloimisella. Fragmentti molekyyliorbitaaliteorian (FMO) mukaan

paksilliini M muodostaa epoksidirenkaan hiilen 10 ja hiilen 11 kanssa. Seuraavaksi muodostunut epoksidirengas pelkistyy. Pelkistyminen saa aikaan rakenteessa syklisaation, sekä hiilien 10 ja 11 epoksidirengas poistuu. Tämän jälkeen hiiliketjun päässä olevalla kaksoissidoksella tapahtuu epoksidaatio, jonka myötä rakenteeseen muodostuu epoksidirengas. Epoksidaation jälkeen tapahtuu syklisaatio, jonka seurauksena muodostuu paspaliini.^[12] Epäpaspaliinit ovat uusia yhdisteitä, joilla on vähän rakenteellisia yhtäläisyyksiä, eikä niiden biosynteesistä ole paljoa tietoa vähäisen tutkimuksen takia^[13].



Kuva 5. Indoliterpenoideihin kuuluvan paspaliinin biosynteesi.

3 Biologiset aktiivisuudet

Meroterpenoidit omaavat useita erilaisia biologisia aktiivisuuksia, kuten sytotoksisia, antimikrobisia ja anti-inflammatorisia aktiivisuuksia. Niillä on lisäksi aktiivisuuksia suoraan sairauksia vastaan, kuten Alzheimerin tautia ja malariaa vastustavia aktiivisuuksia. Meroterpenoidien biologisten aktiivisuuksien myötä ne ovat potentiaalinen lääkeaineiden tutkimuskohde.^[14]

3.1 Sytotoksisuus

Sytotoksisia aktiivisuuksia omaavia meroterpenoideja on useita. Sytotoksisia aktiivisuuksia omaavia merellisten organismien tuottamia meroterpenoideja löytyy jokaisesta

meroterpenoidityypistä. Eniten aktiivisuuksia omaavia meroterpenoideja löytyy yhdisteistä, joiden synteesin prekursoreina toimivat IGP, 4-HB, HMP tai DMOA.^[4] Merellisten organismien tuottamat meroterpenoidit omaavat aktiivisuuksia monipuolisesti erilaisia syöpiä vastaan. Näitä ovat esimerkiksi rintasyöpä, eturauhassyvät, myelooninen leukemia, keuhkojen karsinoma ja erilaiset vatsan syövät. Makroforiini A kuuluu merellisten organismien tuottamiin meroterpenoideihin, millä on sytotoksisia aktiivisuuksia.^[15]

Sytotoksisia aktiivisuuksia omaavien meroterpenoidien vaikutus perustuu β -kateniiniin ja wnt-signaalipolkuun. Lyhenne WNT tulee sanasta siivetön (engl. wingless) ja INT-1 (engl. integrated). Wnt-geeni on proto-onkogeeni, joka tarkoittaa tervettä geeniä ennen mutaatiota, jossa geeni muuttuu syöpägeeniksi eli onkogeeniksi.^[16] Wnt-signaalipolku hallitsee osaa soluille tärkeistä toiminnoista. Wnt-signaalipolku käyttää wnt-geenejä tiedonvälitykseen, jotta signaalipolku pystyisi hallitsemaan solujen toimintaa mahdollisimman hyvin. Näitä wnt-signaalipolun hallitsemia toimintoja ovat esimerkiksi solujen kohtalon määritys, uudelleenjärjestyminen, polariteetti sekä alkion kehitys. β -kateniini on solujen lisääntymistä, erikoistumista ja solukuolemaa hallitseva proteiini, jonka poikkeuksellisen korkea ilmeneminen aiheuttaa syöpiä. Syynä tähän on β -kateniinin toiminta, joka estää lymfosyyttien eli infektiolta suojaavaa ja syöpätaistelua edistävää veressä olevaa valkosolun toimintaa. β -kateniinit edistävät myös kasvainten kehittymistä.^[17]

3.2 Alzheimerin tautiin vaikuttavat aktiivisuudet

Merestä peräisin olevista meroterpenoideista Alzheimerin tautiin vaikuttavia biologisia aktiivisuuksia löytyy etenkin polyketiditerpenoideista. Triketideistä Alzheimerin taudille aktiivisuuksia omaavia meroterpenoideja vähäsen, mutta ne on jakautunut tasaisesti monelle eri prekursorista syntetisoituneelle triketiditerpenoidille. Tetraketiditerpenoideilla aktiivisuuksia Alzheimerin tautia vastaan omaavat meroterpenoidit ovat pääsääntöisesti syntetisoituneet DMOA:sta. Toinen yleinen prekursori on OA, mutta siitä syntetisoituneista meroterpenoideista on löydetty huomattavasti vähemmän aktiivisuutta omaavia yhdisteitä kuin DMOA-lähtöisiltä meroterpenoideilta.^[4] Terreusterpeeni A on esimerkki DMOA:sta syntetisoituneesta merellisen organismin tuottamasta meroterpenoidista, jolla on aktiivisuuksia Alzheimerin tautia vastaan^[15].

Alzheimerin tautia vastaan aktiivisuuksia omaavat meroterpenoidit vaikuttavat kahden entsyymin toimintaan ja määrään. Näitä entsyymeitä ovat β -sekretaasi (BACE1) ja asetyylikoliiniesteraasi (AChE).^[4] Näistä BACE1 on entsyymi, jonka toiminta edistää

Alzheimerin taudin toimintaa tuottamalla beta-amyloideja.^[15] Beta-amyloidit ovat membraaniin liittyvän amyloidin prekursoriproteiinin peptidiosa-aggregaatti, joka aiheuttaa synaptista toimintahäiriötä ja hermoston rappeutumista. Tämä on tyypillinen piirre Alzheimerin taudille.^[18] AChE on BACE1:n vastakohta siinä, mitä Alzheimerin tautiin tulee. AChE toimii inhibiittorina eli hidastaa tai pyrkii estämään rappeutumista lisäämällä asetyylikoliinin (ACh) määrää aivoissa, mikä parantaa puutteellista tiedon välittymistä solujen välillä.^[19]

3.3 Antimikrobiset aktiivisuudet

Merestä löytyvien organismien tuottamilla meroterpenoideilla on löydetty antimikrobisia aktiivisuuksia. Aktiivisuuksia on havaittu eniten indoliterpenoideilla sekä polyketiditerpenoideilla. Antimikrobisia aktiivisuuksia on löytynyt yhdisteistä, joiden synteesin prekursoreina ovat IGP, DMOA ja HMP. Etenkin indoliterpenoideilla eli IGP:stä syntetisoituneilla yhdisteillä antimikrobiset aktiivisuudet ovat yleisin biologisten aktiivisuuksien luokka.^[4]

Metisilliinille resistentti *Staphylococcus Aureus* eli MRSA-bakteeri, *Vibrio Anguillarum*, *Vibrio Parahemolyticus* ja *Vibrio Alginolyticus* ovat mikrobeja, joille merellisten organismien tuottamilla meroterpenoideilla on aktiivisuuksia. MRSA-bakteeri aiheuttaa infektoita ja samalla muodostaen potilaille huomattavan vaaran. MRSA-bakteeri on maailmanlaajuisesti yksi eniten kuolemia aiheuttava infektio tauti, jota on vaikea hoitaa sen kalliiden hoitojen ja korkean lääkeneresistanssin takia. Antimikrobiset aktiivisuudet perustuvat mikro-organismien tappamiseen tai kasvun ja lisääntymisen hidastamiseen ja estämiseen. Dysidinoidi A (engl. dysidinoid A) ja penijantiini C (engl. penijanthine C) ovat esimerkkejä merellisten organismien tuottamista meroterpenoideista, joilla on antimikrobisia aktiivisuuksia.^{[14], [20]}

3.4 Anti-inflammatoriset aktiivisuudet

Anti-inflammatorisia aktiivisuuksia omaavia merellisten organismien tuottamia meroterpenoideja on suhteessa eniten muihin biologisiin aktiivisuuksiin verrattuna. Suurin osa anti-inflammatorisia aktiivisuuksia omaavista meroterpenoideista ovat polyketiditerpenoideja. Tri- ja tetraketidien osalta jakauma on suhteellisen tasainen. Eniten anti-inflammatorisia aktiivisuuksia omaavia meroterpenoideja ovat polyketidit, joissa prekursoreina toimivat 4-HB sekä DMOA, joissa molempien bentseenirenkaassa on karboksyyli-ryhmä (-COOH) ja hydroksyyli-ryhmä (-OH).^[4]

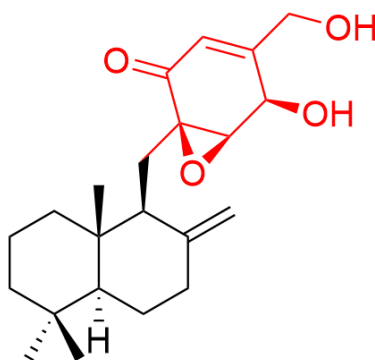
Meroterpenoidien anti-inflammatoriset aktiivisuudet perustuvat sytokiiniin, kuten IL-6 tai TNF- α toiminnan kasvattamiseen tai sen rajoittamiseen^[3]. Sytokiinit ovat proteiineja, joilla on sekä anti- että pro-inflammatorisia^[21]. Anti-inflammatorisille aktiivisuuksille tyypillistä on pro-inflammatoristen sytokiiniin toiminnan rajoittaminen, jotta NF- κ B:n tuotanto ei lisääny^[3]. NF- κ B on proteiini, joka on niin sanottu ”transcription factor”, joka tarkoittaa proteiinia, joka hallitsee geneettisen tiedon välittymistä DNA:lta RNA:lle^[22]. Usein haavan tai tulehduksen syntyessä pro-inflammatoriset sytokiinit lisääntyvät. Nämä pro-inflammatoriset sytokiinit aktivoivat NF- κ B-proteiineja, jotka hallitsevat sytokiiniin tuotantoa, solujen selviytymistä tai uusiutumista. NF- κ B on osallisena tulehduksen hallinnassa ja siinä, kuinka solut ja proteiinit reagoi tulehdukseen.^[23]

4 Biologisesti aktiivisia yhdisteitä

4.1 Makroforiini A

Makroforiini A (engl. Macrophorin A) on bisyklinen seskviterpeeni, johon on sitoutunut sykloheksanoniepoksidi^[24]. Makroforiini A kuuluu polyketiditerpenoidien luokkaan. Kuvassa 6 mustalla oleva osa on makroforiini A:n terpeeniosa, ja punaisella oleva on sykloheksanoniepoksidi^[24]. Makroforiini A:ta on löydetty merellisiin sieniin liittyvästä *Gliomastix* ZSDS1-F7 -sienestä, joka kerättiin *Phakellia Fusca* -sienestä Yongxingista Kiinassa.^[15]

Makroforiini A:lla on havaittu olevan merkittäviä in vitro sytotoksisia aktiivisuuksia useita eri syöpien solulinjoja vastaan. Näitä ovat leukemian K562, keuhkosityövän MCF-7, eturauhassyövän DU145, myeloonisen leukemian U937 sekä HL-60, keuhkojen karsinooman H1975, vatsalaukun syövän SGC-7901, keuhkosityövän A549 ja lymfoblastisen leukemian MOLT-4 syöpien solulinjat.^[15]

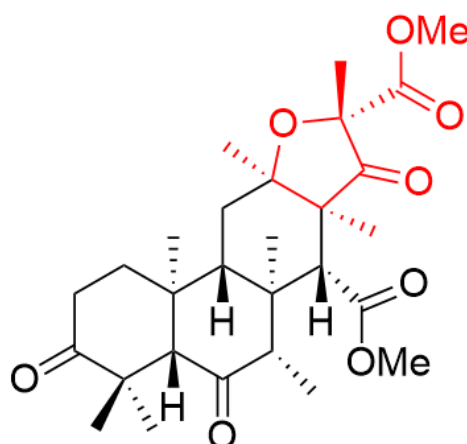


Kuva 6. Makroforiini A:n rakenne.

4.2 Terreusterpeeni A

Terreusterpeeni A (engl. Terreusterpene A) (Kuva 7.) on diterpeeni, johon on sitoutunut 3,5-DMOA-ryhmä. Kuvassa 7 punaisella värillä oleva osa on 3,5-DMOA:sta muodostunut tetraketidinen polyketidiosa ja mustalla oleva osa on terreusterpeeni A:n terpeeniosa. Terreusterpeeni A:ta on löydetty Kiinasta Xisha-saarelta *Aspergillus Terreus* -nimisen homesienien viljelmän uutteesta. Tätä homesientä löytyi *Sarcophyton subviride* -nimisen pehmeän korallin sisäosasta.^[15]

Terreusterpeeni A:lla on havaittu olevan aktiivisuuksia BACE1-entsyymien toiminnalle. BACE1-entsyymi on todettu olevan beta-amyloidien tuottaja. Beta-amyloidit ovat membraaniin liittyvän amyloidin prekursoriproteiinin peptidiosa-aggregaatti. Beta-amyloidi on Alzheimerin tautia varten olevan tehdyn lääketutkimuksen ja -kehityksen kohteena.^[15]



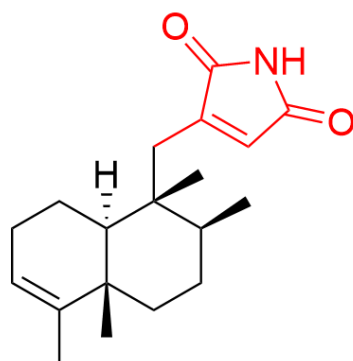
Kuva 7. Terreusterpeeni A:n rakenne.

4.3 Dysidinoidi A

Dysidinoidi A (engl. Dysidinoid A) on meroterpenoidi, joka omaa metyloidun bisyklisen rakenteen (engl. 9,4-friedodrine), johon on sitoutunut 2,5-dionipyrroli (engl. 2,5-dione pyrrole). Kyseisen rakenteen löytäminen luonnosta on harvinaista. Kuvassa 8 mustalla on esitetty metyloitu bisyklinen rakenne ja punaisella 2,5-dionipyrroli-rakenne. Dysidinoidi A on ensimmäinen tuon rakenteen omaava yhdiste, joka on löydetty luonnosta. Dysidinoidi A on löydetty Etelä-Kiinan merestä *Dysidea sp.* nimisestä sienestä.^[20]

Dysidinoidi A omaa antimikrobista aktiivisuutta MRSA:ta vastaan. Dysidinoidi A inhiboi kahta eri MRSA-kantaista bakteeria, MRSA H0556 ja MRSA H0117 8 µg/mL MIC-

arvoilla, joka tarkoittaa pienintä inhibitiokonsentraatiota. Tämä tarkoittaa, että lääkeainetta tarvitaan vähemmän kohdeorganismien kasvun estämiseen.^[20]

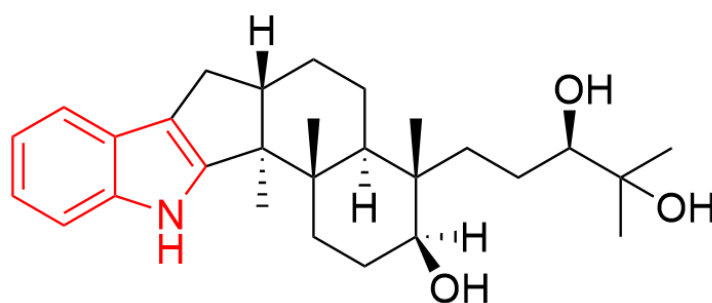


Kuva 8. Dysidinoidi A:n rakenne

4.4 Penijantiini C

Penijantiini C (engl. Penijanthane C) on indoliterpenoidien luokkaan kuuluva yhdiste, jonka rakenne on esitetty kuvassa 9. Rakenteessa punaisella on IGP:stä syntetisoitunut indoliosa. Rakenteessa oleva musta osa on diterpenoidi. Penijantiini C:ta löydettiin ja erotettiin merisedimentti-johdannaisesta *Penicillium Janthinellum* -sienestä.^[3]

Penijantiini C omaa aktiivisuuksia kolmea eri patogeenista vibrio-lajia vastaan 3.1–6.30 μM ja 12.5 μM MIC-arvoilla^[3]. Nämä kolme vibrio-lajia ovat *V. Anguillarum*, *V. Parahemolyticus* ja *V. Alginolyticus*^[25]. Vibriot ovat ryhmä gram negatiivisia bakteereita, jotka elävät makeassa vedessä ja merellisissä elinympäristöissä. Vibrioiden aiheuttamat infektiot tapahtuvat usein kosketuksessa meriveden kanssa ja raakojen tai pilaantuneiden merenelävien syömisestä.^[26] *V. Anguillarum*, *V. Parahemolyticus* ja *V. Alginolyticus* aiheuttavat esimerkiksi infektiota haavoihin, silmiin, korviin, ulkoisia ja sisäisiä haavaumia, ruokahaluttomuutta ja valtimoiden tukkeutumista^{[27], [28]}.

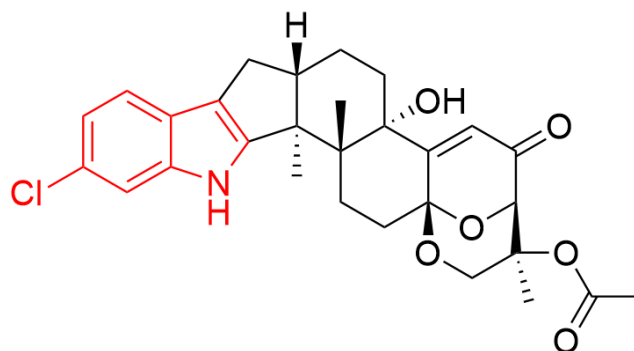


Kuva 9. Penijantiini C:n rakenne

4.5 Asperiinidoli A

Asperiinidoli A (engl. Asperindole A) on meroterpenoidi, joka kuuluu indoliterpenoidien luokkaan. Yhdisteen rakenne on esitetty kuvassa 10, jossa punaisella värillä oleva osa on rakenteessa esiintyvä indoliosa ja mustalla oleva osa on terpenoidiosa. Asperiinidoli A:ta on löydetty *Aspergillus sp.* -nimisestä meressä elävästä sienestä.^[29] Asperiinidoli A on harvinainen luonnosta löytyvä meroterpenoidi, koska kloorattuja indoliterpenoideja esiintyy luonnossa vähän^[30].

Asperiinidoli A:lla on havaittu sytotoksisia aktiivisuuksia eturauhassyöpiä vastaan. Aktiivisuuksia havaittiin hormoniterapia resistenttejä PC-3 ja 22Rv1 syöpälinjoja sekä erilaisia hormoniterapialle sensitiivisiä syöpälinjoja vatsaan. Näiden aktiivisuuksien myötä asperiinidoli A on lupaava yhdiste eturauhassyöpien hoidolle.^[30]

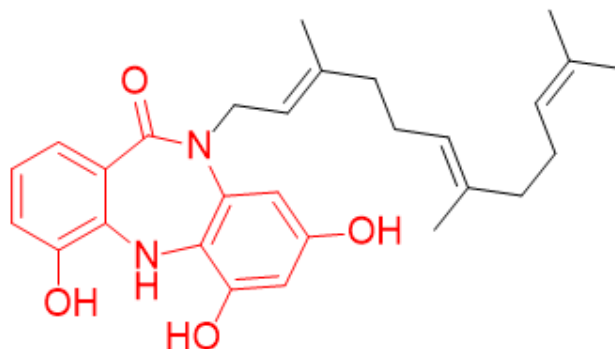


Kuva 10. Asperiinidoli A:n rakenne

4.6 Diasepinomisiini

Diasepinomisiini (engl. Diazepinomicin) on sikimaattiterpenoideihin kuuluva yhdiste. Sen rakenne on esitetty kuvassa 11, jossa punaisella on merkitty yhdisteessä oleva alkaloidiosa ja mustalla terpenoidiosa. Diasepinomisiinia on löydetty *Micromonospora*-nimiseen merelliseen bakteerisukuun kuuluvasta DPJ12-bakteerilajista. Kyseinen bakteerilaji löydettiin ja eristettiin *Didemnum Proliferum* -nimisestä meritupesta, joka on meressä elävä vaippaeläin.^[14]

Diasepinomisiini omaa antitumoriaalisia ja sytotoksisia aktiivisuuksia. Yhdiste on osoittanut aktiivisuuksia rotilla aivojen tukisolukasvaimia, PC-3 eturauhassyövän ja MDA-MB-231 rintasyövän solulinjoja vastaan. Diasepinomisiini pystyy sitoutumaan selektiivisesti perifeeriseen bentsodiatsepiinireseptoriin (PBR). Tämä johtaa TLN-4601-signalointireitin estäjän spesifisen kerääntymisen PBR-positiivisiin kasvaimiin ja rajoittaa Ras-MAPK signaalireittiä, jonka on todettu aiheuttavan syöpiä.^[14]



Kuva 11. Diasepinomisiinin rakenne.

5 Johtopäätökset ja yhteenveto

Luonnosta löytyvillä yhdisteillä on laaja kirjo erilaisia rakenteita. Tuottajat kehittävät ja valmistavat yhdisteitä yleisesti johonkin omaan tarpeeseensa. Tämän takia luonnossa olevien yhdisteiden rakenteet ovat hyvin monimuotoisia, ja sen myötä niillä on runsaasti erilaisia ominaisuuksia. Meroterpenoidien monimuotoisuuden taustalla on biosynteesissä tapahtuvat harvinaiset reaktiot, joissa entsyymit yhdistävät erilaisia rakenteita. Meroterpenoidien tuottajat elävät merissä ja maan kamaralla, jossa suurin osa näistä tuottajista elää. Rakenteellisesti meroterpenoideja on neljää eri päätyyppiä: polyketidi-, sikimaatti-, indoli- ja sekalaiset terpenoidit. Ne eroavat toisistaan joko rakenteellisesti, sitoutuneiden funktionaalisten ryhmien, tai niiden käyttämien synteesipolkujen myötä. Merellisten organismien tuottamalla meroterpenoideilla on havaittu useita erilaisia biologisia aktiivisuuksia, näitä ovat esimerkiksi sytotoksisuus, antimikrobiset, anti-inflammatoriset sekä Alzheimerin tautia vastustavat aktiivisuudet

Lääkekehityksessä on jatkuva tarve kehittää uusia lääkeaineita, minkä takia merellisten organismien tuottamat meroterpenoidit voivat olla tulevaisuudessa potentiaalinen ratkaisu tälle tarpeelle. Merellisten organismien tuottamalla meroterpenoideilla voisi olla potentiaalinen tulevaisuus lääkekehityksessä, etenkin syöpien ja erilaisten tautien hoidossa. Haasteena merestä peräisin olevilla meroterpenoideilla on kuitenkin niiden tutkiminen, joka on olennaisessa osassa tullakseen hyväksytyksi lääkeaineeksi.

6 Kirjallisuusviitteet

- [1] R. Geris ja T. J. Simpson, ”Meroterpenoids produced by fungi”, *Nat Prod Rep*, vsk. 26, nro 8, ss. 1063–1094, 2009, doi: 10.1039/b820413f.
- [2] M. Nazir *ym.*, ”Meroterpenoids: A comprehensive update insight on structural diversity and biology”, *Biomolecules*, vsk. 11, nro 7. MDPI AG, 1. heinäkuuta 2021. doi: 10.3390/biom11070957.
- [3] M. Jiang, Z. Wu, L. Liu, ja S. Chen, ”The chemistry and biology of fungal meroterpenoids (2009-2019)”, *Organic and Biomolecular Chemistry*, vsk. 19, nro 8. Royal Society of Chemistry, ss. 1644–1704, 28. helmikuuta 2021. doi: 10.1039/d0ob02162h.
- [4] M. Zhao, Y. Tang, J. Xie, Z. Zhao, ja H. Cui, ”Meroterpenoids produced by fungi: Occurrence, structural diversity, biological activities, and their molecular targets”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vsk. 209. Elsevier Masson s.r.l., 1. tammikuuta 2021. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112860.
- [5] M. Erb ja D. J. Kliebenstein, ”Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy1[OPEN]”, *Plant Physiology*, vsk. 184, nro 1. American Society of Plant Biologists, ss. 39–52, 1. syyskuuta 2020. doi: 10.1104/PP.20.00433.
- [6] J. Gershenzon ja R. B. Croteau, ”Terpenoid Biosynthesis: The basic pathway and formation of monoterpenes, sesquiterpenes, and diterpenes”, *In Lipid metabolism in plants*, ss. 339–388, 1993.
- [7] ”mero”, teoksessa *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), 2008. doi: 10.1351/goldbook.m03836.
- [8] K. Chen *ym.*, ”Terpene–Shikimate conjugated meroterpenoids from the endophytic fungus *Guignardia mangiferae*”, *Phytochemistry*, vsk. 190, loka 2021, doi: 10.1016/j.phytochem.2021.112860.
- [9] V. V. Shende, K. D. Bauman, ja B. S. Moore, ”The shikimate pathway: gateway to metabolic diversity”, *Natural Product Reports*. Royal Society of Chemistry, 2024. doi: 10.1039/d3np00037k.
- [10] S. M. Fang *ym.*, ”Purpurogemutantini ja purpurogemutantidiini, uusia drimenyli syklohexenonin johdannaisia tuotettuja mutantin avulla, joka saatiin dietylisulfaattimutaatioilla merestä peräisin olevasta *Penicillium purpurogenum* G59”, *Mar Drugs*, vsk. 10, nro 6, ss. 1266–1287, 2012, doi: 10.3390/md10061266.
- [11] Y. Matsuda, T. Awakawa, T. Mori, ja I. Abe, ”Unusual chemistries in fungal meroterpenoid biosynthesis”, *Current Opinion in Chemical Biology*, vsk. 31. Elsevier Ltd, ss. 1–7, 1. huhtikuuta 2016. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.11.001.

- [12] Y. Matsuda ja I. Abe, "Biosynthesis of fungal meroterpenoids", *Natural Product Reports*, vsk. 33, nro 1. Royal Society of Chemistry, ss. 26–53, 1. tammikuuta 2016. doi: 10.1039/c5np00090d.
- [13] Y. Hou *ym.*, "The Biosynthesis Related Enzyme, Structure Diversity and Bioactivity Abundance of Indole-Diterpenes: A Review", *Molecules*, vsk. 27, nro 20. MDPI, 1. lokakuuta 2022. doi: 10.3390/molecules27206870.
- [14] M. Gozari, M. Alborz, H. R. El-Seedi, ja A. R. Jassbi, "Chemistry, biosynthesis and biological activity of terpenoids and meroterpenoids in bacteria and fungi isolated from different marine habitats", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vsk. 210. Elsevier Masson s.r.l., 15. tammikuuta 2021. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112957.
- [15] A. El-Demerdash, D. Kumla, ja A. Kijjoa, "Chemical diversity and biological activities of meroterpenoids from marine derived-fungi: A comprehensive update", *Marine Drugs*, vsk. 18, nro 6. MDPI AG, 1. kesäkuuta 2020. doi: 10.3390/md18060317.
- [16] H. Clevers, "Wnt/ β -Catenin Signaling in Development and Disease", *Cell*, vsk. 127, nro 3. ss. 469–480, 3. marraskuuta 2006. doi: 10.1016/j.cell.2006.10.018.
- [17] S. Shang, F. Hua, ja Z.-W. Hu, "The regulation of β -catenin activity and function in cancer: therapeutic opportunities", 2017. [Verkossa]. Saatavissa: www.impactjournals.com/oncotarget
- [18] E. Tamagno, M. Guglielmotto, V. Vasciaveo, ja M. Tabaton, "Oxidative stress and beta amyloid in alzheimer's disease. Which comes first: The chicken or the egg?", *Antioxidants*, vsk. 10, nro 9. MDPI, 1. syyskuuta 2021. doi: 10.3390/antiox10091479.
- [19] G. Marucci, M. Buccioni, D. D. Ben, C. Lambertucci, R. Volpini, ja F. Amenta, "Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease", *Neuropharmacology*, vsk. 190. Elsevier Ltd, 1. kesäkuuta 2021. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108352.
- [20] J. Wei-Hua *ym.*, "Dysidinoid A, An unusual meroterpenoid with anti-mrsa activity from the South China Sea sponge *Dysidea* sp", *Molecules*, vsk. 19, nro 11, ss. 18025–18032, marras 2014, doi: 10.3390/molecules191118025.
- [21] J. M. Zhang ja J. An, "Cytokines, inflammation, and pain", *International Anesthesiology Clinics*, vsk. 45, nro 2. ss. 27–37, maaliskuuta 2007. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
- [22] B. C. Albensi, "What is nuclear factor kappa B (NF- κ B) doing in and to the mitochondrion?", *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vsk. 7, nro JULY. Frontiers Media S.A., 2019. doi: 10.3389/fcell.2019.00154.
- [23] T. Lawrence, "The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation.", *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, vsk. 1, nro 6. 2009. doi: 10.1101/cshperspect.a001651.
- [24] T. Sassa, A. Ishizaki, M. Nukina, M. Ikeda, ja T. Sugiyama, "Isolation and Identification of New Antifungal Macrophorins E, F and G as Malonyl Meroterpenes from

- Botryosphaeria berengeriana”, *Biosci Biotechnol Biochem*, vsk. 62, nro 11, ss. 2260–22622, 1998.
- [25] N. Kasanah, M. Ulfah, ja D. C. Rowley, ”Natural products as antivibrio agents: insight into the chemistry and biological activity”, *RSC Advances*, vsk. 12, nro 53. Royal Society of Chemistry, ss. 34531–34547, 1. joulukuuta 2022. doi: 10.1039/d2ra05076e.
- [26] C. Baker-Austin *ym.*, ”Vibrio spp. infections”, *Nat Rev Dis Primers*, vsk. 4, nro 1, joulou 2018, doi: 10.1038/s41572-018-0005-8.
- [27] K. M. Jacobs Slifka, A. E. Newton, ja B. E. Mahon, ”Vibrio alginolyticus infections in the USA, 1988-2012”, *Epidemiol Infect*, vsk. 145, nro 7, ss. 1491–1499, touko 2017, doi: 10.1017/S0950268817000140.
- [28] M. E. Hickey ja J. L. Lee, ”A comprehensive review of Vibrio (Listonella) anguillarum: ecology, pathology and prevention”, *Reviews in Aquaculture*, vsk. 10, nro 3. Wiley-Blackwell, ss. 585–610, 1. elokuuta 2018. doi: 10.1111/raq.12188.
- [29] Q. Yin, X. Liu, Z. Zhang, H. Lei, ja B. Wu, ”Chemistry and bioactivities of alkaloids isolated from marine fungi (covering 2016–2022)”, *Fitoterapia*, vsk. 164. Elsevier B.V., 1. tammikuuta 2023. doi: 10.1016/j.fitote.2022.105377.
- [30] E. V. Ivanets *ym.*, ”Asperindoles A–D and a p-terphenyl derivative from the ascidian-derived fungus *Aspergillus* sp. KMM 4676”, *Mar Drugs*, vsk. 16, nro 7, heinä 2018, doi: 10.3390/md16070232.