

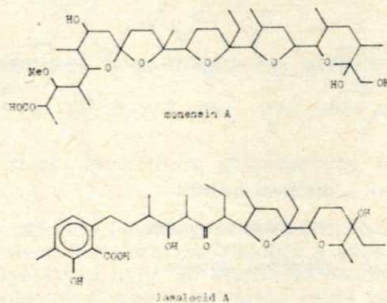
Otázky biogeneze oligoetherových kokcidostatik

RNDr. J. CUDLÍN, CSc., RNDr. NADĚŽDA STEINEROVÁ, CSc., RNDr. PhMr. ZDENKO VANĚK, DrSc., Mikrobiologický ústav ČSAV, Praha

Klíčová slova: biogeneze, oligoethery, oligoketidy, kokcidostatika, monensin, lasalocid

Skupina látek obecně nazývaných oligoetherová antibiotika představuje dnes více než 30 chemických typů a jejich problematika byla již zpracována řadou přehledných článků [1–4]. Většina těchto látek vykazuje mj. kokcidostatické účinky vůči původcům kokcidózy u drůbeže; proto bylo několik preparátů — pod různými firemními názvy — uvedeno do širokého použití v moderních zemědělských velkochovech. Mechanismus účinku těchto kokcidostatik spočívá v jejich interferenci s regulačním systémem pro přenos jednomocných a dvoumocných anorganických kationtů (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) přes biologické membrány [5].

Zjednodušené chemické vzorce (bez ohledu na stereochemii) dvou nejznámějších oligoetherových kokcidostatik — monensinu a lasalocidu — jsou uvedeny na obr. 1. Všechny tyto oligoethery jsou strukturálně velice chirální; např. monensin obsahuje ve své molekule 17 asymetrických center, takže jeho vzorec (obr. 1) představuje teoreticky více než 10^5 rozdílných látek!

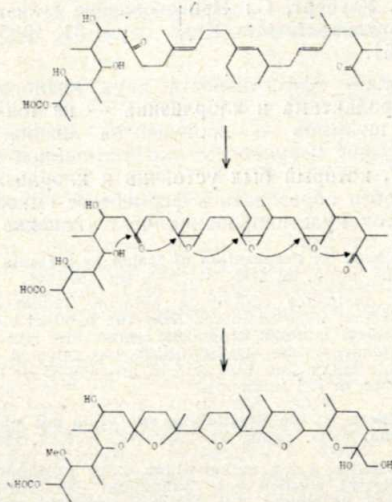


Obr. 1. Strukturní vzorce monensinu a lasalocidu

Biogeneze oligoetherových kokcidostatik vychází v podstatě pouze ze tří základních stavebních jednotek, acetátové, propionátové a butyrátové — jde tedy o typické oligoketidy. Postupnou kondenzací příslušných bioekvivalentů, tj. malonylkoenzymu A, methylmalonylkoenzymu A, resp. ethylmalonylkoenzymu A se vytváří základní lineární oligoketidový řetězec, nesoucí několik dvojných vazeb, přičemž za jeho rozvětvení (methyl- resp. ethylskupiny) jsou zodpovědny propionátové a butyrátové jednotky. Až potom se biogeneze těchto oligoetherů (alespoň po formální stránce) příliš neliší od klasické biogeneze např. mastných kyselin. Dalším, a to již podstatně odlišným způsobem dochází k transformaci dvojných vazeb oligoketidového řetězce. Pokusy s izotopem $^{18}\text{O}_2$ (růst producenta v jeho atmosféře) podporují zatím představu, že z dvojných vazeb vznikají oxiranové kruhy (epoxidy); např. při biosyntéze monensinu vzniká z trienového řetězce odpovídající hypotetický triepoxid (obr. 2) [6]. V další fázi podléhá tento triepoxid kaskádní reakci, při které zanikají trojčlenné oxiranové kruhy a současně vzniká pět kruhů etherových, z toho tři pětičlenné a dva šestičlenné; molekula se tak stává konečným spiroketalem. Bylo ukázáno, že tento poměrně složitý mechanismus je zřejmě obecného charakteru a lze jej aplikovat na všechny oligoethery, které mají na biogenetickém počátku molekuly sekvenci acetát—propionát—propionát—acetát [7].

Otevřenou otázkou zůstává i specifita enzymatického povrchu, na kterém probíhají první stupně biogeneze oligoetherů, tj. řazení a kondenzace základních stavebních jednotek. Zdá se, že některá místa na tomto povrchu jsou specificky vyhraněná pouze pro jeden typ stavební jednotky (např. acetát), na jiných místech pak může docházet k variacím při nasazení jednotky. Tak např. ve skupině lasalocidu (lasalocidy A, B, C, D a E) může, ale nemusí, butyrátová jednotka supponovat jednotku propionátovou na čtyřech různých místech v molekule. Stejná záměna

jednotek butyrát—propionát odlišuje od sebe monensiny A a B — a právě v tomto případě se podařilo přidáváním vhodných prekurzorů v širokém rozmezí měnit poměr obou vznikajících monensinů [8, 9].



Obr. 2. Předpokládaná biogeneze monensinu (dole) z oligoketidového trienu (nahore) přes odpovídající triepoxid (uprostřed)

Teoretických otázek (a zřejmě i možností praktického využití) je v této oblasti stále ještě dosti, takže se jen můžeme těšit na další nové objevy.

Literatura

- [1] WESTLEY J. W.: Ann. Rep. Med. Chem. **10**, 1975, s. 246.
- [2] WESTLEY J. W.: Adv. Appl. Microbiol. **22**, 1977, s. 177.
- [3] WESTLEY J. W.: Antibiotics IV. Biosynthesis [J. W. Corcoran, Ed.]. Springer-Verlag, New York 1981, s. 41.
- [4] WESTLEY J. W. (Ed.): Polyether Antibiotics: Carboxylic Ionophores. Marcel Dekker, New York 1982.
- [5] PRESSMAN B. C.: Ann. Rev. Biochem. **45**, 1976, s. 501.
- [6] CANE D. E., LIANG T.-C., HASLER H.: J. Am. Chem. Soc. **104**, 1982, s. 7274.
- [7] CANE D. E., CELMER W. D., WESTLEY J. W.: J. Am. Chem. Soc. **105**, 1983, s. 3594.
- [8] POSPIŠIL S., PETERKOVÁ M., KRUMPHANZL V., VANĚK Z.: FEMS Microbiol. Lett. **2**, 1984, s. 209.
- [9] POSPIŠIL S., CIMBURKOVÁ E., KRUMPHANZL V., VANĚK Z.: Folia Microbiol. **30**, 1985, s. 30.

Cudlín, J. - Steinerová, N. - Vaněk, Z.: Otázky biogeneze oligoetherových kokcidostatik. Kvas. prům. **31**, 1985, č. 7—8, s. 161—162.

Biogeneze oligoetherů ketidového typu (mezi něž patří řada významných kokcidostatik), ač vychází z jednoduchých stavebních jednotek, poskytuje stále řadu zajímavých otázek.

Цудлин, И. — Штайнерова, Н. — Ванек, З.: Некоторые вопросы биосинтеза олигоэфирных кокцидиостатиков. Квас. прум. **31**, 1985, № 7—8, стр. 161—162.

Биосинтез олигоэфиров кетидного типа (в группе которых находятся кокцидиостатики), хотя и происходит из простых строительных единиц, ставит ряд интересных проблем.

Cudlín, J. - Steinerová, N. - Vaněk, Z.: Some problems of the biogenesis of oligoether coccidiostatics. Kvas. prům. **31**, 1985, No. 7—8, pp. 161—162.

Although the biogenesis of ketide-type oligoethers (involving a series of important coccidiostatics) starts from simple building units, it offers many interesting questions.

Cudlín, J. - Steinerová, N. - Vaněk Z.: Einige Probleme der Biogenese der Oligoäther-Kokzidiostatika. Kvas. prům. **31**, 1985, Nr. 7—8, S. 161—162.

Die Biogenese der ketid-ähnlichen Oligoäther (zu denen eine Reihe wichtiger Kokzidiostatika gehört), trotzdem sie einfachen Bausteinen entstammt, bietet ständig eine Reihe interessanter Fragen.