

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LV – Číslo 4 – ČERVENEC 2006NAFTOCHINONY – BIOSYNTÉZA, VÝSKYT
A METABOLIZMUS V ROSTLINÁCHBABULA P.¹, MIKELOVÁ R.², ADAM V.², KIZEK R.², HAVEL L.³, SLADKÝ Z.¹¹Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav přírodních léčiv²Mendelova zemědělská a lesnická univerzita v Brně, Agronomická fakulta, Ústav chemie a biochemie³Mendelova zemědělská a lesnická univerzita v Brně, Agronomická fakulta, Ústav biologie rostlin

SOUHRN

Naftochinony – biosyntéza, výskyt a metabolismus v rostlinách

Naftochinony představují v přírodě poměrně rozšířené látky, produkty sekundárního metabolismu některých aktinomycet, hub, lišejníků a vyšších rostlin. Význam těchto látek pro vlastní producenty je díky jejich široké biologické aktivitě stále diskutovaný. Ve většině případů vystupují jako fytoalexiny. V případě hub mohou hrát významnou roli v patogenitě některých plísní – naftochinony interagují s mitochondriemi, mikrozómy a proteiny cytoplazmy, ve formě radikálů se váží k DNA a RNA a poškozují je. Naftochinony jsou látky vysoce cytotoxické, byly pozorovány antimikrobní, antifungální, antivirální a antiparazitární efekty. V tradičních medicínách, zejména v oblasti Asie (Čína) a Jižní Ameriky mají rostliny s obsahem naftochinonů široké uplatnění především v léčbě různých nádorových a parazitárních onemocnění.

K l í ě o v á s l o v a: plumbagin – juglon – vitamin K – kyselina šikimová – Drosera

Čes. slov. Farm., 2006; 55, 151–159

SUMMARY

Naphthoquinones – biosynthesis, occurrence and metabolism in plants

Naphthoquinones are relatively widely occurring natural substances, products of secondary metabolism of some actinomycetes, fungi, lichens, and higher plants. The importance of these substances for the producers proper is, due to their wide biological activity, still discussed. In most cases they act as phytoalexines. In the case of fungi, they may play a significant role in the pathogenicity of moulds – naphthoquinones interact with mitochondria, microsomes and cytoplasmic proteins, in the form of radicals they are bound to DNA and RNA, and they do damage to them. Naphthoquinones are highly cytotoxic substances; their antimicrobial, antifungal, antiviral and antiparasitic effects have been observed. In traditional medicines, particularly in some parts of Asia (China) and South America, naphthoquinones-containing plants are widely used primarily in the treatment of various tumoral and parasitic diseases.

K e y w o r d s: plumbagin – juglone – vitamin K – shikimic acid – Drosera

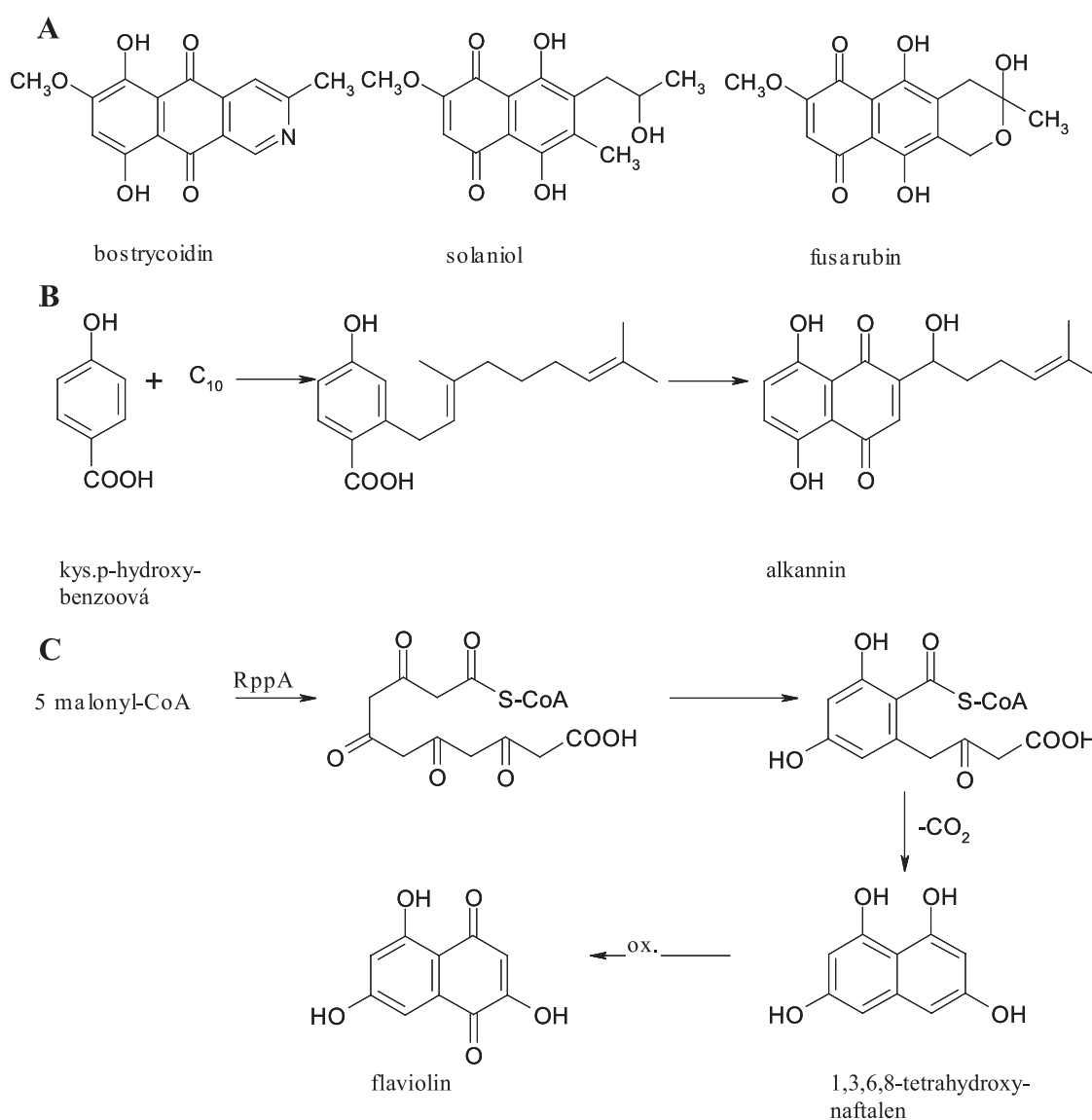
Čes. slov. Farm., 2006; 55, 151–159

Má

Rozšíření naftochinonů

Naftochinony v přírodě nacházíme u celé řady rostlinných druhů z různých, vzájemně příbuzných i nepříbuzných čeledí¹⁾. Mezi nejvýznamnější zástupce rostlinných čeledí patří *Plumbaginaceae*^{2,3)}, *Juglandaceae*^{4,5)}, *Ebenaceae*⁶⁻⁸⁾, *Boraginaceae*⁹⁻¹²⁾, *Dioncophyllaceae*¹³⁾, *Ancistrocladaceae*, *Iridaceae*^{14,15)}, *Verbena-ceae*^{16,17)}, *Scrophulariaceae*, *Avicenniaceae*¹⁸⁾, *Balsaminaceae*, *Bignoniaceae*¹⁹⁻³³⁾, *Gentianaceae*, *Droseraceae*³⁴⁻³⁷⁾, *Nepenthaceae*³⁸⁾, *Lythraceae*^{39,40)},

*Euphorbiaceae*⁴¹⁾ a *Acanthaceae*⁴²⁾ (tab. 1). Výskyt naftochinonů byl zjištěn u několika rodů hub (mezi nejznámější patří *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Verticillium*)^{43,44)}, aktinomycet (*Streptomyces*)⁴⁵⁾ i lišejníků (*Cetraria cucullata*); u hub a aktinomycet se jedná o strukturálně velmi složité naftochinony, např. bostrycoidin, solaniol a fusarubin (obr. 1A). Na jejich biosyntéze se podílí několik prekurzorů, u rostlin se jedná zejména o deriváty 1,4-naftochinonu. Z nejčastěji zastoupených je to plumbagin, juglon, lawson a různé deriváty lapacholu (tab. 1, 2)⁴⁶⁾. Složitější binafto-



Obr. 1A) Bostrycoidin, solaniol a fusarubin – nejčastější naftochinony hub rodu *Fusarium* fylogeneticky odvozené od 1,4-naftochinonu

B) Vznik naftochinonu alkanninu (*Boraginaceae*) – zapojení izoprenové jednotky ve formě geranylpyrofosfátu do biosyntézy naftochinonů – možné spojení biosyntézy terpenů a naftochinonů

C) Vznik flaviolinu jako výchozího sekundárního metabolitu pro další, složitější látky se strukturou 1,4-naftochinonu

chinony nebo furanonaftochinony se u vyšších rostlin vyskytují méně často, zejména u čeledi *Bignoniaceae* a *Nepenthaceae* ^{19, 47}.

Významná strukturální analoga 1,4-naftochinonu – vitaminy skupiny K

Nejdůležitějšími látkami, které strukturálně vycházejí z 1,4-naftochinonu, jsou vitaminy skupiny K, a to vitamin K₁ – fyllochinon, který představuje produkt sekundárního metabolismu vyšších rostlin a některých řas, a vitamin K₂ – menachinon, produkt fungálního a bakteriálního metabolismu (obr. 2A). Na jejich vzniku se podílí kromě kyseliny šikimové jako prekurzoru, resp. kyseliny isochorismové a 1,4-dihydroxynaftochinonové, také terpenické isoprenové jednotky, které tvoří postranní isoprenylový řetězec (obr. 2B) ⁴⁸. U vitaminu K₁ je tvořen dvěma isopre-

novými, u vitaminu K₂ jednou až třinácti isoprenovými jednotkami (obr. 2A). Menachinon jako jeden z řady vitaminů skupiny K je běžně syntetizován bakteriemi ve střevě živočichů, v játrech se pak ukládá a vytváří pro organismus nezbytnou zásobu. K příjmu těchto vitaminů dochází i potravou – konzumací rostlin a živočišných tkání. Bylo prokázáno, že vitaminy skupiny K plní nezastupitelnou úlohu při udržování normální hladiny faktorů krevního srážení II, VII, IX a X (obr. 2C) ⁴⁸.

Biosyntetické cesty naftochinonů u rostlin

Vznik naftochinonů je možný několika biosyntetickými cestami. Některé z nich jsou charakteristické pro určité čeledi nebo rody rostlin. Jejich biosyntéza byla prozkoumána pomocí značených sloučenin (prekurzorů) radioaktivními izotopy. Byly identifikovány dvě

Tab. 1. Zastoupení majoritních naftochinonů u jednotlivých čeledí (rodů) rostlin a hub

Čeď (rody)	majoritní naftochinony
<i>Acanthaceae</i> (<i>Rhinacanthus</i> ⁴²⁾)	estery 2-hydroxy-1,4-naftochinonu
<i>Avicenniaceae</i> (<i>Avicennia</i> ¹⁸⁾)	1,4-furanonaftochinony a deriváty
<i>Bignoniaceae</i> (<i>Tabebuia</i> ²¹⁻²³⁾ , <i>Radermachera</i> ²⁴⁾ , <i>Macfadyena</i> ²⁵⁾ , <i>Kigelia</i> ^{26, 27)} , <i>Markhamia</i> ²⁸⁾ , <i>Heterophragma</i> ²⁹⁾ , <i>Newbouldia</i> ^{19, 20)} , <i>Stereospermum</i> ³⁰⁾ , <i>Zeyheria</i> ³¹⁾ , <i>Oroxylum</i> ³²⁾ , <i>Mansonia</i> ³³⁾)	deriváty lapachonu
<i>Boraginaceae</i> (<i>Onosma</i> ⁹⁾ , <i>Lithospermum</i> ¹⁰⁾ , <i>Alkanna</i> ¹¹⁾ , <i>Cordia</i> ¹²⁾)	šikonin a jeho deriváty, alkannin
<i>Dioncophyllaceae</i> (<i>Triphyophyllum</i> ¹³⁾)	plumbagin
<i>Droseraceae</i> ³⁴⁻³⁶⁾ (<i>Dionaea</i> ³⁷⁾ , <i>Drosera</i> ³⁷⁾ , <i>Drosophyllum</i> , <i>Aldrovanda</i>)	plumbagin, 7-methyljuglon
<i>Ebenaceae</i> (<i>Diospyros</i> ^{6, 7)} , <i>Euclea</i> ⁸⁾)	plumbagin
<i>Euphorbiaceae</i> (<i>Pera</i> ⁴¹⁾)	plumbagin, biplumbagin
<i>Iridaceae</i> (<i>Aristea</i> ¹⁴⁾ , <i>Eleutherine</i> ¹⁵⁾)	plumbagin, neoisošinalonon, eleutherinon
<i>Juglandaceae</i> (<i>Juglans</i> ^{4, 5)})	juglon, plumbagin a jejich deriváty
<i>Leguminosaceae</i> (<i>Diphysa</i>)	lapachol
<i>Lythraceae</i> (<i>Lawsonia</i> ^{39, 40)})	lawson
<i>Malvaceae</i> (<i>Hibiscus</i> ⁷⁰⁾)	1,2-naftochinony – hibiskony A až D
<i>Nepenthaceae</i> (<i>Nepenthes</i> ³⁸⁾)	droseron, plumbagin, šinalonon
<i>Plumbaginaceae</i> (<i>Plumbago</i> ²⁾ , <i>Ceratostigma</i> ³⁾)	plumbagin, droseron, zeylanon, isošinalonon
<i>Proteaceae</i> (<i>Conospermum</i> ⁷¹⁾)	lapachol
<i>Sapotaceae</i> (<i>Bassia</i>)	lapachol
<i>Verbenaceae</i> (<i>Tectona</i> ^{16, 17)})	lapachol a deriváty
<i>Streptomyces</i> ⁴⁵⁾	flaviolin, nafterpin, marinon, neomarinon
<i>Fusarium</i> ^{43, 44)}	bostrycoidin, fusarubin, deoxyfusarubin, O-methylfusarubin, dehydrofusarubin, novarubin, solaniol

Tab. 2. Struktura a systematické chemické názvosloví nejčastěji se vyskytujících naftochinonů u vyšších rostlin

Substituent	název systematický (triviální)
–	1,4-naftochinon
R3 = -OH	5-hydroxy-1,4-naftochinon (juglon)
R1 = -OH	2-hydroxy-1,4-naftochinon (lawson)
R1 = -CH ₃ , R3 = -OH	5-hydroxy-2-methyl-1,4-naftochinon (plumbagin)
R1 = -CH ₃	2-methyl-1,4-naftochinon (menadion)
R3, R6 = -OH	5,8-dihydroxy-1,4-naftochinon (naftazalin)
R1, R3, R5 = -OH	2,5,7-trihydroxy-1,4-naftochinon (flaviolin)
R1 = -CHOHCH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	5,8-dihydroxy-2-(1-hydroxy-4-methyl-pent-3-enyl)-
R3, R6 - OH	-1,4-naftochinon (šikonin)
R1 = -OH	
R2 = -CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	2-hydroxy-3-(3-methyl-but-2-enyl)-1,4-naftochinon

hlavní cesty biosyntézy naftochinonů, ale existují ještě další, i když nejsou již tak časté. Proces biosyntézy naftochinonů a jejich někdy i velmi složitých derivátů byl dobře prozkoumán u mikroorganismů a některých hub.

Šikimátová cesta

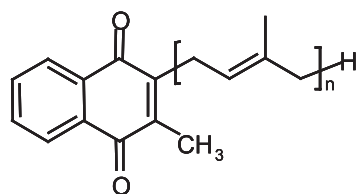
Základním prekurzorem biosyntézy většiny naftochinonů je kyselina šikimová ⁴⁹⁾, biosyntéza dalších je spojena s kyselinou isochorismovou a 1,4-dihydroxy-naftochinonovou (*Catalpa*, *Bignoniaceae*; *Streptocarpus*, *Gesneriaceae*) a se vznikem dalších sekundárních metabolitů, zejména antrachinonů (obr. 3).

Častou biosyntetickou cestu představuje kondenzač-

ní reakce molekul kyseliny šikimové a kyseliny α -ketoglutarové za přítomnosti thiaminpyrofosfátu ⁴⁹⁾. Vzniká tak kyselina o-sukcinylbenzoová, která se sledem dalších reakcí přeměňuje na naftochinon typu juglonu nebo droseronu. Z kyseliny šikimové u těchto naftochinonů pochází benzenový kruh a jeden uhlík chinonového skeletu (obr. 4A).

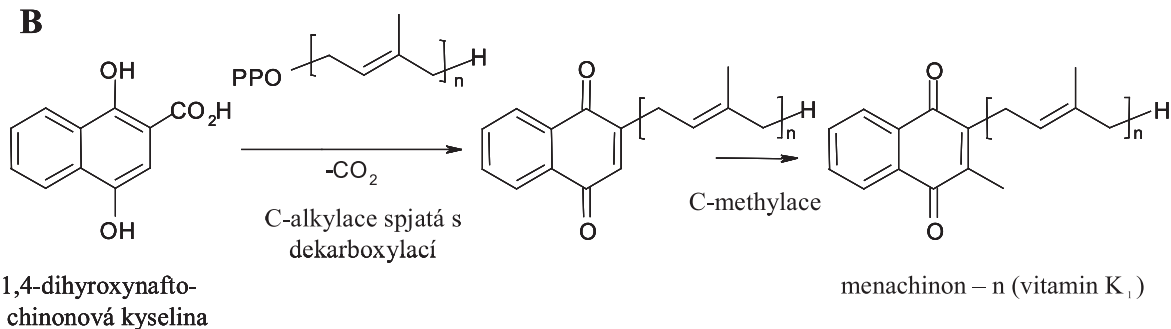
Další biosyntetická cesta je zahájena reakcí kyseliny šikimové, která se fosforyluje na kyselinu 3-fosfošikimovou (obr. 4B). Ta reaguje s kyselinou 2-fosfoenolpyrohroznovou (meziproduktem je kyselina chorismová), ze které přesmykem vzniká kyselina prefenová. Z kyseliny prefenové biosyntéza pokračuje přes kyselinu arogenovou, která se redukuje na L-tyrosin. Rov-

A

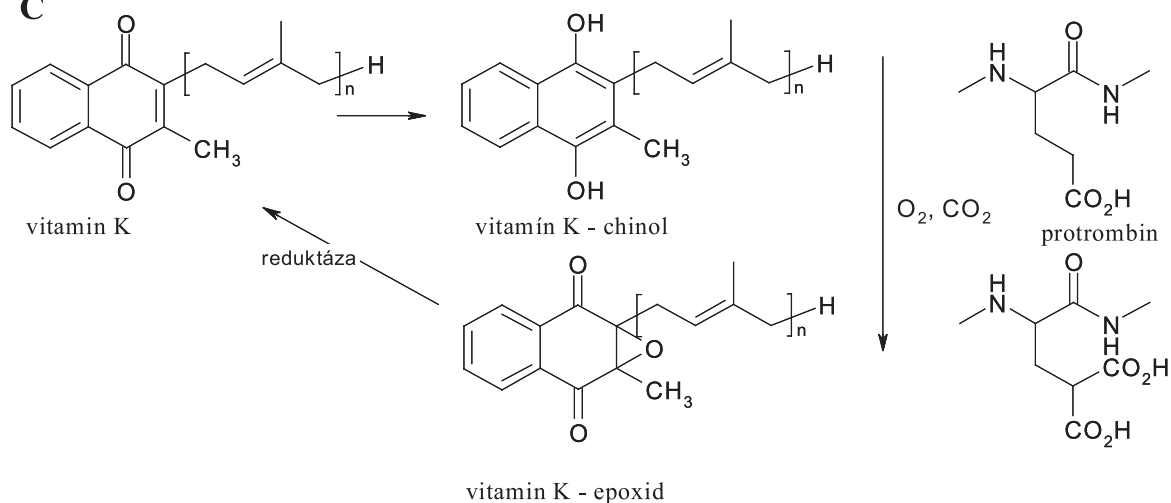


$n = 2$ - fyllochinon (vitamin K_1)
 $n = 1$ až 13 - menachinon (vitamin K_2)

B



C



Obr. 2A) Struktura vitaminů K_1 a K_2 , B) vznik menachinonu z 1,4-dihydroxynafthoquinonové kyseliny, C) vitaminy skupiny K a krevní srážení, vztah vitaminů K k protrombinu

něž je možný alternativní způsob, kdy z kyseliny pre-fenové odštěpením molekuly vody a oxidu uhličitého vzniká kyselina fenylypyrohroznová, která po transaminaci dává L-tyrosin. Inkorporace tyrosinu do molekuly naftochinonu probíhá nepřímě. Sledem reakcí vzniká kyselina homogentisová a toluchinol. Ten kondenzuje s izoprenovou jednotkou (C_5) a následnou cyklizací vzniká z kyseliny šikimové chinonový kruh. Tímto způsobem vznikají již substituované naftochinony typu plumbaginu a methyljuglonu.

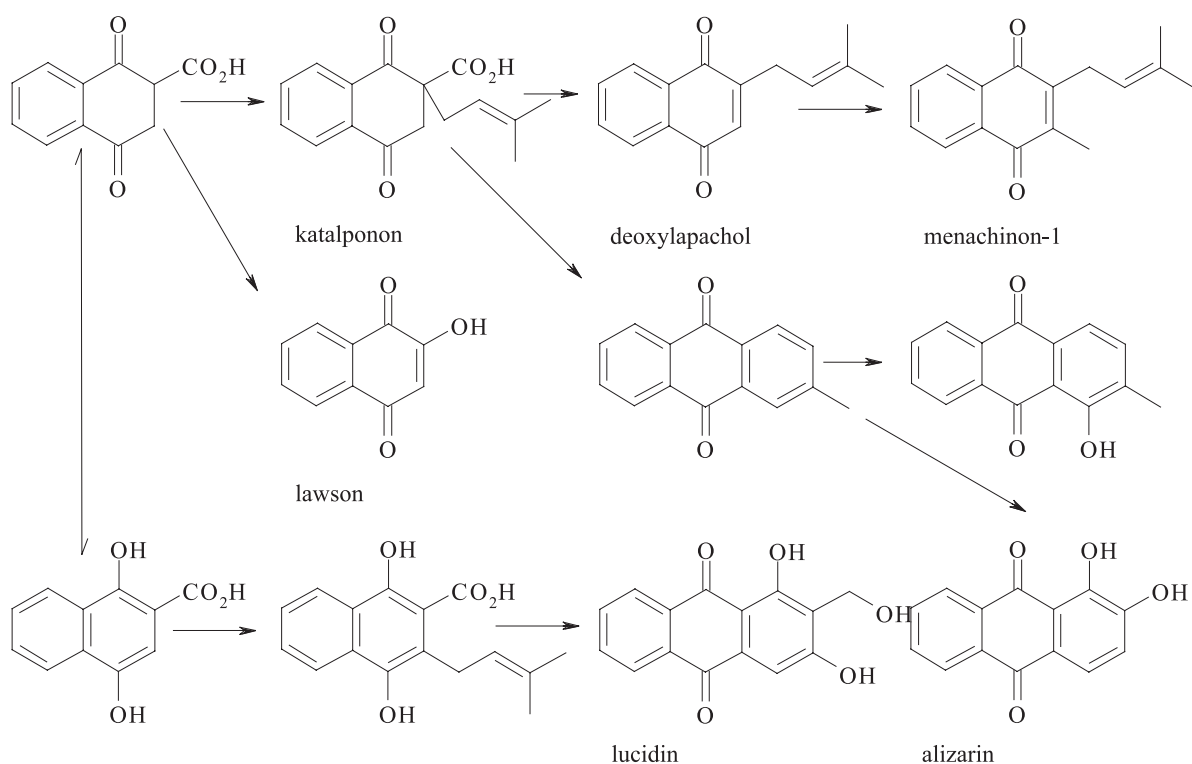
Cesta rodu *Nepenthes*

Vysoce specifická biosyntetická cesta 1,4-naftochinonů typu plumbaginu byla objevena u druhu *Nepenthes insignis* (*Nepenthaceae*)⁵⁰⁾ (obr. 5). Pomocí radioaktivně značených sloučenin (^{13}C) byla zjištěna inkorporace skeletu aminokyseliny L-alaninu (C_2) do struktury plumbaginu. Zdrojem L-alaninu je zde kořist

chycená lapacími orgány rostlin. Tato biosyntetická cesta představuje spojení „hmyzožravosti“ s metabolismem a vznikem sekundárních metabolitů. Vlastní biosyntetický proces probíhá tak, že se L-alanin přemění za přítomnosti enzymu alaninaminotranferasy na pyruvát, ze kterého působením pyruvátdehydrogenasy vzniká acetylCoA. Šest těchto acetylkoenzymů A kondenzuje, následuje redukce, aldolová kondenzace a dekarboxylace a vzniká 3-methyl-1,8-naftalendiol, který se dále oxiduje za vzniku 1,4-naftochinonového skeletu.

Cesta *Boraginaceae*

Jinou biosyntetickou cestu, typickou pro zástupce čeledi brutnákovitých, *Boraginaceae*, představuje hydroxybenzoátová cesta (obr. 1B). Takto vznikají naftochinony alkannin (rod *Plagiobothrys*, *Boraginaceae*) nebo izomer alkanninu – šikonin³⁹⁾. Děje se tak



Obr. 3. Biosyntéza a vzájemné vztahy naftochinonů a antrachinonů
Vzájemná přeměna 2,3-dihydro-1,4-naftochinon-2-karboxylové kyseliny a naftalen-1,4-diol-2-karboxylové kyseliny a vznik naftochinonů lawsonu, deoxylapacholu a menachinonu jako jednoho z vitamínů skupiny K a antrachinonů lucidinu a alizarinu

kondenzační reakcí kyseliny p-hydroxybenzoové a C₁₀ izoprenové jednotky (geranylpyrofosfát, GPP). Sledem reakcí vzniká již substituovaný 1,4-naftochinon.

Především u zástupců čeledi *Plumbaginaceae*³⁹⁾ vznikají naftochinony typu plumbaginu acetát-malonátovou cestou, kdy dochází ke kondenzačním reakcím mezi acetyl-koenzymem A a malonyl-koenzymem A.

Cesta *Streptomyces*

Teprve v roce 2001 byly objasněny biosyntetické cesty substituovaných naftochinonů a dalších polyketidů u aktinomycet. Příkladem může být biosyntéza flaviolinu (tab. 1, obr. 1C), který produkují některé kmeny rodu *Streptomyces*. Pro biosyntézu je nutná přítomnost rppA genu, jehož přítomnost se projevuje přítomností červenohnědého pigmentu, jehož chemický základ je právě ve flaviolinu. Jedná se o kondenzační reakci pěti molekul malonylkoenzymu A, po dekarboxylaci a oxidaci vzniká flaviolin⁴⁵⁾.

Metabolismus a depozice naftochinonů v rostlinách

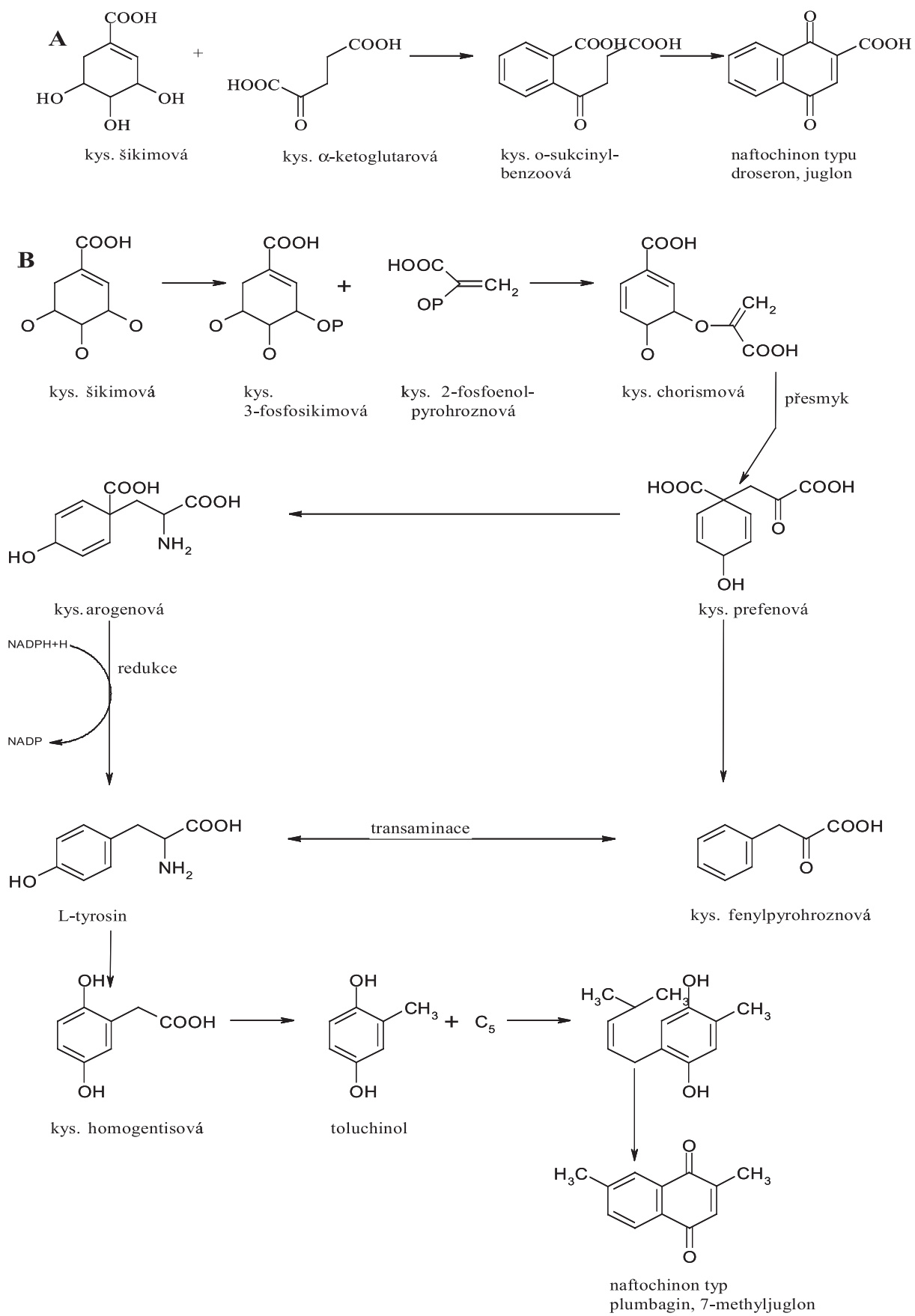
Osud a metabolismus syntetizovaných naftochinonů není v rostlinách dostatečně znám. Předpokladem je, že jsou deponovány v méně toxické glykosilované formě a poté uloženy ve vakuolách. Tato problematika byla sledována u ořešáku královského (*Juglans regia*), kde hlavní obsahový naftochinon juglon je glykosilován a v buňkách deponován ve formě hydrojuglon-β-D-glukopyranosidu (1,5-dihydroxy-4-naftalenyl-β-D-

glukopyranosidu). Byl zjištěn specifický enzym, a to hydrojuglon-β-D-glukopyranosid-β-glukosidasa, který štěpí hydrojuglon-β-D-glukopyranosid na juglon. Enzym je inhibován dvojmocnými kationy kovů (Cu²⁺, Fe²⁺, Hg²⁺) a nespecificky rovněž D-glukono-1,5-laktonem⁵¹⁾.

U *Fusarium decemcellulare* byly zkoumány mechanismy rezistence k vlastním produkovaným naftochinonům. Jedná se zejména o metabolické úpravy těchto toxických látek – fosforylaci, acetylaci, demethylaci, které umožňují výrazné snížení redoxního potenciálu a cytotoxicity⁵²⁾.

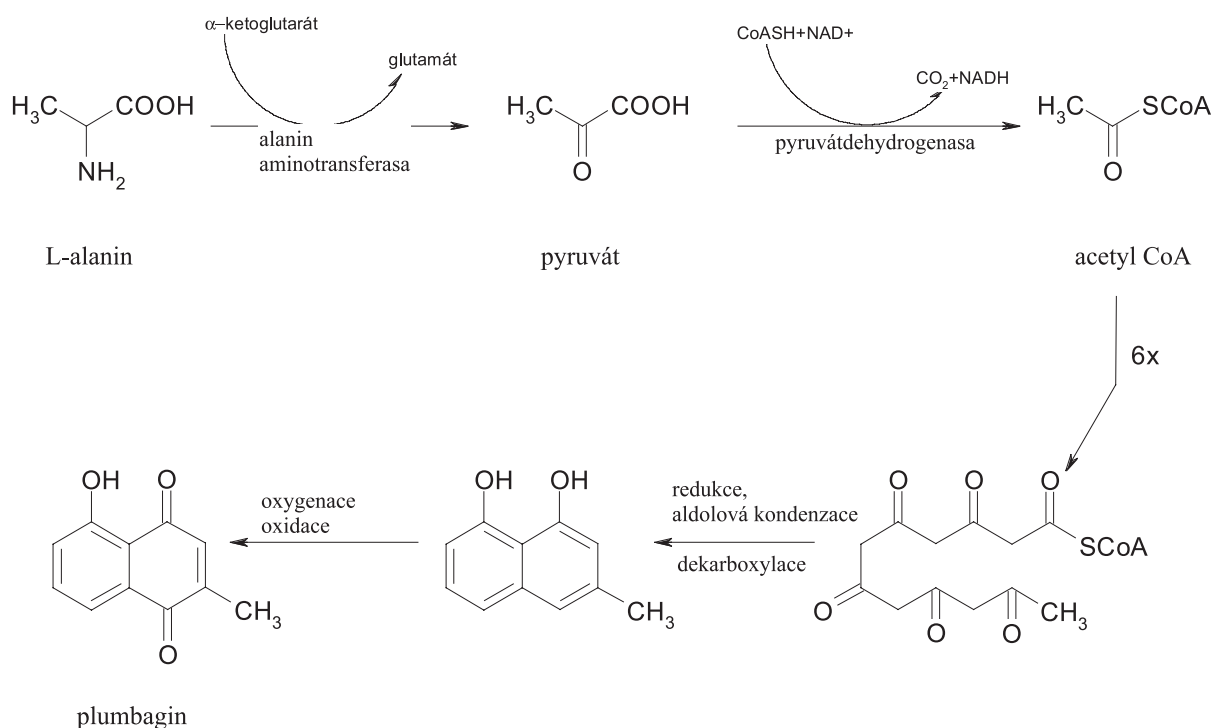
Naftochinony a jejich farmakologické účinky

Naftochinony jsou látky vyznačující se celým spektrem zajímavých farmakologických účinků. Řada prací prokázala *in vitro* výrazné cytotoxické účinky na buněčné nádorové linie. Mechanismus jejich cytotoxického účinku, jak bylo dokázáno, spočívá v indukci ztráty potenciálu na mitochondriálních membránách, což má za následek rozvrácení energetického metabolismu buněk. Cytotoxické vlastnosti naftochinonů je možno vysvětlit rovněž inhibicí některých enzymů regulujících replikaci DNA, např. topoizomeras I a II^{53–57)}. Nezanedbatelná je rovněž jejich výrazná antifungální a antimikrobní aktivita; spektrum účinku zahrnuje především rody *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Pseudomonas*, z fungálních patogenů pak *Candida albicans*^{58, 59)}. Po modifikaci chemické struktury byl antimikrobiální účinek rozšířen



Obr. 4A) Vznik naftochinonů typu droseronu (*Droseraceae*) a juglonu (*Juglandaceae*) – kondenzační reakce kyseliny šikimové a α -ketoglutarové

B) Vznik naftochinonů typu plumbaginu a 7-methyljuglonu (*Droseraceae*)



Obr. 5. Zapojení aminokyseliny L-alaninu do biosyntézy plumbaginu u rodu *Nepenthes* (Nepenthaceae)

i na *Staphylococcus*, *Klebsiella* a *Proteus mirabilis*⁶⁰⁾. Řada naftochinonů, především plumbagin, diospyrin a některé dimerní naftochinony, prokazují antiparazitární účinek na různá stadia parazitů rodu *Leishmania*⁶¹⁾ a *Plasmodium*³⁸⁾. Tento efekt je způsoben inhibicí tvorby a stabilizace komplexu topoizoméraza I – DNA⁶²⁾. Další práce prokázaly kardiotonickou aktivitu plumbaginu, vysvětlovanou inhibicí pumpy sarkoplazmatického retikula pro zpětné vychytávání iontů vápníku⁶³⁾, snížení hladin sérového cholesterolu na hyperlipidemických králících až o 53–86 % a hladiny LDL částic o 61–91 %. Plumbagin prokázal protektivní efekt v ukládání triglyceridů a cholesterolu v játrech a aortě a zmenšoval aterózní pláty v hrudní a břišní oblasti aorty⁶⁴⁾.

Význam rostlin s obsahem naftochinonů ve farmacii

V ČR má již od 13. století tradici používání extraktů *Drosera rotundifolia*, rosnatky okrouhlosté, případně nadzemních částí této rostliny (*Droserae herba*) při onemocnění dýchacích cest, jako je nachlazení, bronchitida, kašel a astma⁶⁵⁾. Uvádí se rovněž účinek spasmolytický a sekretolytický¹⁾. Přípravky z této rostliny ještě dnes doporučuje lidové léčitelství pro prevenci aterosklerózy, jako geriatrikum, při cukrovce a jako silné přírodní antibiotikum proti širokému spektru bakterií. Listy spolu s kůrou ořešáku *Juglans nigra*, případně *Juglans regia*, se využívají pro své adstringenční a detergentní účinky k léčbě kožních chorob, zejména ekzémů, oparů a vředů. Vnitřní použití této rostliny se nedoporučuje a droga je považována za obsolentní.

Dlouhou tradici má používání drog s obsahem naf-

tochinonů především v Asii. V Číně se používají druhy rodu *Plumbago* (*Plumbaginaceae*), a to zejména *P. zeylanica* a *P. rosea* k léčbě rakoviny, revmatoidní artritidy a bolestivé menstruace, zevně pak při léčbě otoků a zhmožděnin. V Indii má dlouhou tradici používání různých částí rostlin *Plumbago zeylanica*; bylo však dokázáno, že užívání této drogy může vyvolat potrat a při chronickém užívání vést k trvalé sterilitě⁶⁶⁾,⁶⁷⁾. V Číně je oblíbenou rostlinnou drogou „zicao“, kořen *Lithospermum erythrorhizon* (*Boraginaceae*), používanou k léčbě vředů, spalniček, bolestí v krku a spálenin⁶⁸⁾.

Další oblastí, kde se hojně využívají rostliny s obsahem naftochinonů a jejich derivátů, je Jižní Amerika. Kůra a dřevo paraguayské *Tabebuia heptaphylla* (*Bignoniaceae*) je používána k léčbě rakoviny a zánětlivých onemocnění⁶⁹⁾, kůra z kmene bolivijské *Pera benensis* (*Euphorbiaceae*) je využívána indiány k léčbě kožní formy leishmaniózy vyvolané parazitem *Leishmania amazonensis*⁴¹⁾.

Práce byla podporována granty IGA FaF VFU IG342012, IGA MZLU 250061/2005, GA ČR No. 525/04/P132.

LITERATURA

1. **Wagner, H.:** Pharmaceutische Biologie. Drogen und ihre Inhaltsstoffe, Volume 5. Stuttgart, Gustav Fischer, 1993.
2. **Gunaherath, G. M., Kamal, G. M., Gunatilaka, A. A. L. et al.:** Phytochem., 1983; 22, 1245-1248.

3. **Yue, J., Xu, J., Zhao, Y. et al.:** Chemical components from *Ceratostigma willmottianum*. *J. Nat. Prod.*, 1997; 60, 1031-1033.
4. **Binder, R. G., Benson, M. E., Flath, R. A.:** *Phytochem.*, 1989; 10, 28.
5. **Bruneton, J.:** Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales, Paris: Technique et Documentation, Lavoisier, 1993.
6. **Zhong, S. M., Waterman, P. G., Jeffreys, J. A. D.:** *Phytochem.*, 1984; 23, 1067-1072.
7. **Zakaria, M. B., Jeffreys, J. A. D., Waterman, P. G., Zhong, S. M.:** *Phytochem.*, 1984; 23, 1481-1484.
8. **Mebe, P., Cordell, G. A., and Pezzuto, J. M.:** *Phytochem.*, 1998; 47, 311-314.
9. **Ozgen, U., Coskun, M., Kazaz, C., Secen, H.:** *Turkish journal of chemistry*, 2004; 28, 451-454.
10. **Staniforth, V., Wang, S. Y., Shyur, L. F., Yang, N. S.:** *Journal of Biological chemistry*, 2004; 279, 5877-5885.
11. **Mita, G., Gerardi, C., Miceli, A. et al.:** *Plant Cell Reports*, 1994; 13, 406-410.
12. **Bieber, L. W., Brebs, H. C., Schafer, W.:** *Phytochem.*, 1994; 35, 1027-1028.
13. **Bringman, G., Rischer, H., Wohlfahrt, M. et al.:** *Phytochem.*, 2000; 53, 339-344.
14. **Williams, C. A., Harborne, J. B., Goldblatt, P.:** *Phytochem.*, 1986; 25, 2135-2154.
15. **Hara, H., Maruyama, N., Yamashita, S. et al.:** *Chem. and Pharm. Bull.*, 1997; 45, 1714-1716.
16. **Khan, R. M., Mlungwana, S. M.:** *Phytochem.*, 1995; 50, 439-442.
17. **Gupta, P. K., Singh, P.:** *Journal of asian natural products research*, 2004; 6, 237-240.
18. **Itoigawa, M., Ito, C., Tan, H. T. W. et al.:** *Cancer Letters*, 2001; 174, 135-139.
19. **Gormann, R., Kaloga, M., Li, X. C. et al.:** *Phytochem.*, 2003; 64, 583-587.
20. **Gafner, S., Wolfender, J. L., Nianga, M. et al.:** *Phytochem.*, 1996; 42, 1315-1320.
21. **De Moura, K. C. G., Emery, F. S., Neves-Pinto, C. et al.:** *J. Braz. Chem. Soc.*, 2001; 12, 325-338.
22. **Zani, C. L., Oliveira, A. B. D., Oliviera, G. D.:** *Phytochem.*, 1991; 30, 2379-2381.
23. **Rogathi, B. K., Gupta, B. R., Roy, D., Kjhanna, R. N.:** *J. Chem.*, 1993; 22, 886-889.
24. **Shetgiri, N. P., Kokitkar, S. V., Sawant, S. N.:** *Acta Pol. Pharm.*, 2001; 58, 133-136.
25. **Duarte, D. S., Dolabela, M. F., Salas, C. E. et al.:** *J. Pharm. Pharmacol.*, 2000; 52, 347-352.
26. **Inouye, K., Chen, C. C.:** *Phytochem.*, 1981; 20, 2271-2276.
27. **Moideen, S. V. K., Houghton, P. J., Rock, P. et al.:** *Planta Med.*, 1999; 65, 536-540.
28. **Singh, P., Singh, A.:** *Pharm.*, 1980; 35, 701-702.
29. **Jassbi, A. R., Singh, P., Jain, S., Tahara, S.:** *Helvetica Chimica Acta*, 2004; 87, 820-824.
30. **Onegi, B., Kraft, C., Kohler, I. et al.:** *Phytochem.*, 2002; 60, 39-44.
31. **Jacome, R. L. R. P., de Oliveira, A. B., Raslan, D. S. et al.:** *Quimica Nova*, 1999; 22, 175-177.
32. **Kizu, H. et al.:** *Yakugaku Zasshi-journal of the pharmaceutical society of Japan*, 1994; 144, 492-513.
33. **Itokawa, H., Matsumoto, K., Morita, H., Takeya, K.:** *Phytochem.*, 1992; 31, 1061-1062.
34. **Zenk, M. H., Furbringer, M., Steglich, W.:** *Phytochem.*, 1969; 8, 2199-2220.
35. **Culham, A., Gornall, R. J.:** *Biochem. Syst. and Ecol.*, 1994; 22, 507-515.
36. **Kreher, B., Neszmelyi, A., Wagner, H.:** *Phytochem.*, 1990; 29, 605-606.
37. **Babula, P., Mikelova, R., Adam, V. et al.:** *Chem. Listy*, 2006; 100, 271-276.
38. **Likhitwitayaawud, K., Kaewamatawong, R., Ruandgungsi, N., Krungkrai, J.:** *Planta Med.*, 1998; 64, 237-241.
39. **Bruneton, J.:** *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*, Andover, England UK, 1995.
40. **Ali, B. H., Bashir, A. K., Tanira, M. O. M.:** *Pharmacology*, 1995; 51, 356-363.
41. **Fournet, A., Angelo, A., Munoz, V. et al.:** *J. Ethnopharmacol.*, 1992; 32, 159-164.
42. **Wu, T. S., Hsu, H. C., Wu, P. L. et al.:** *Chem. and Pharm. Bull.*, 1998; 46, 413-418.
43. **Medentsev, A. G., Maslov, A. N., Akimenko, V. K.:** *Biochemistry – Moscow*, 1990; 55, 1319-1323.
44. **Kurobane, I., Zaita, N., Fukuda, A.:** *J. Antibiot.*, 1986; 39, 205-214.
45. **Moore, S. B., Hopke, N. J.:** *Chem. Biochem.*, 2001; 2, 35-38.
46. **Medentsev, A. G., Akimenko, V. K.:** *Phytochem.*, 1998; 47, 935-959.
47. **Rizzacasa, M. A., Sargent, V. M.:** *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, 1987; 1, 2017-2022.
48. **Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W.:** *Harperova biochemie*, Jinočany, H+H, 2002.
49. **Tomko, J. et al.:** *Farmakognózia, učebnica pre farmaceutické fakulty*, 2. opravené vydání. Martin, Osveta, 1999.
50. **Rischer, H., Hamm, A., Bringman, G.:** *Phytochem.*, 2002; 59, 603-609.
51. **Duroux, L., Delmotte, F. M., Lancelin, J. M. et al.:** *Biochemical Journal*, 1998; 333, 275-283.
52. **Medentsev, A. G., Akimenko, V. K.:** *Microbiology*, 1997; 66, 647-651.
53. **Takashi, T., Atsushi, D., Noboru, T., Minoru, U.:** *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2004; 77, 537-541.
54. **Krishnaswamy, M., Purushothaman, K. K.:** *Indian J. Exp. Biol.*, 1998; 18, 876-877.
55. **Srinivas, P., Gopinath, G., Banerji, A. et al.:** *Molecular Carcinogenesis* 2004; 4, 201-211.
56. **Ravelo, A. G., Estevez-Braun, A., Chavez-Orellana, H. et al.:** *Current topics in medicinal chemistry*, 2004; 4, 241-265.
57. **Krishnan, P., Bastow, K. F.:** *Biochem. Pharmacol.*, 2000; 60, 1367-1379.
58. **Didry, N., Dubreuil, L., Pinkas, M.:** *Pharmazie*, 1994; 49, 681-683.
59. **de Paiva, S. R., Figueiredo, M. R., Aragao, T. V., Kaplan, M. A. C.:** *Memorias do instituto osvaldo cruz*, 2003; 98, 959-961.
60. **Oliveira, C. G. T., Miranda, F. F., Ferreira, V. F. et al.:** *J. Braz. Chem. Soc.*, 2001; 12, 229-345.
61. **Hazra, B., Sarkar, R., Bhattacharyya, S. et al.:** *Phytoter. Res.*, 2002; 16, 133-137.
62. **Ray, S., Hazra, B., Mittra, B. et al.:** *Molecular Pharmacology*, 1998; 54, 994-999.
63. **Floreani, M., Forlin, A., Pandolfo, L. et al.:** *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996; 278, 763-770.
64. **Sharma, I., Gusain, D., Dixit, V. P.:** *Ind. J. Physiol. Pharmacol.*, 1991; 35, 10-14.
65. **Czygan, F. C.:** *Sonnentaukraut. In Teedrogen und Phytopharmakd*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; , 1989;
66. **Satyavati, G. V., Gupta, A. K., Tandon, N.:** *Medicinal plants of India. In: Indian Council of Medicinal Research.*, 1987; 2, 472. New Delhi.
67. **Premakumari, P., Rathinam, K., Santhakumari, G.:** *Ind. J. Med. Res.*, 1977; 65, 829-838.
68. **Chen, X., Yang, L., Oppenheim, J. J., Howard, O. M. Z.:** *Phytoter. Res.*, 2002; 16, 16.
69. **Schmeda-Hirschmann, G., Papastergiou, F.:**

- Zeitschrift für Naturforschung C-A Journal of Biosciences, 2003; 58, 495-501.
70. **Ali, S., Sing, P., Thomson, R. H.:** J. Chem. Soc. Perkin. Trans., 1980; 1, 257-259.
71. **Aguinaldo, A. M., Armstrong, J. A., Cannon, J. R. et al.:** Australian Journal of Chemistry, 1996; 49, 197-198.

Došlo 28. 7. 2005.

Přijato ke zveřejnění 3. 5. 2006.

PharmDr. Petr Babula
Palackého 1/3, 612 42 Brno
e-mail: petr-babula@email.cz

LABOREXPO 2006

V Kongresovém centru Praha se
ve dnech 4. a 5. října 2006 uskuteční
Výstava laboratorní techniky, vybavení, pomůcek a služeb laboratoří –
LABOREXPO 2006.

Představí se více jak 50 dodavatelů vyspělé přístrojové techniky a moderního laboratorního vybavení pro všechny oblasti průmyslu, vědy a výzkumu, školství a služeb. Bude prezentována nejnovější přístrojová a měřicí technika, procesní zařízení, chemikálie a další pomůcky a vybavení nezbytné pro činnost chemických, fyzikálních a biochemických laboratoří, lékáren, chemických a farmaceutických provozů. Najdeme zde i poradenské firmy a společnosti zabývající se legislativou zaměřenou na tyto činnosti.

Součástí LABOREXPO 2006 je **odborný doprovodný program**, tentokrát ve spolupráci s Českou společností chemickou a Českou společností pro biochemii a molekulární biologii. Přednášky budou rozděleny do dvou bloků – *Moderní analytická chemie* a *Co víme o molekulární podstatě rakoviny*.

Další součástí výstavy budou dva **jednodenní kurzy HPLC** německé společnosti NOVIA.

První kurz „*Trouble-Shooting in HPLC*“ se uskuteční 4. října, druhý „*Optimization in HPLC*“ 5. října.

Oba kurzy jsou placené a Dr. Stavros Kromidas přednáší v angličtině.

Letošní ročník výstavy obohatí tzv. **Fórum služeb laboratoří** s cílem přiblížit návštěvníkům výstavy nabídky poskytovatelů laboratorních služeb, poradenství a nebo firem nabízejících servis laboratorní techniky.

Fórum bude organizováno formou posterů s možností vyložení letáků nebo tiskovin a bude určeno pro firmy, které dají přednost této formě účasti na výstavě, před vlastním výstavním stánkem.

Návštěvníci budou mít vstup na výstavu i doprovodný program zcela zdarma. Již nyní se však mohou zaregistrovat k návštěvě výstavy a získat tak možnost zasílání novinek z příprav výstavy, katalog výstavy před jejím začátkem a v neposlední řadě i poukaz na drobné občerstvení.

www.laborexpo.cz

Organizátorem výstavy je redakce CHEMagazínu, časopisu zaměřeného na chemicko-technologickou a laboratorní praxi.