

Joanna Sarnik¹

Anna Czubatka-Bieńkowska¹

Jarosław Dziadek²

Zbigniew J. Witczak³

Tomasz Popławski^{1,✉}

¹Katedra Genetyki Molekularnej, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

²Pracownia Genetyki i Fizjologii Mycobacterium, Instytut Biologii Medycznej PAN, Łódź

³Department of Pharmaceutical Sciences, Nesbitt School of Pharmacy, Wilkes University, Wilkes-Barre, USA

✉Katedra Genetyki Molekularnej, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki, ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź; tel.: (42) 635 44 86, e-mail: tomasz.poplawski@biol.uni.lodz.pl

Artykuł otrzymano 12 kwietnia 2016 r.

Artykuł zaakceptowano 7 lipca 2016 r.

Słowa kluczowe: tiocukry, pochodne węglowodanów

Wykaz skrótów: FDA (ang. *Food and Drug Administration*) – Agencja Żywności i Leków; MGAM – α -glukozydaza; SI – α -dekstrynaza

Podziękowania: Praca finansowana przez Narodowe Centrum Nauki: UMO-2014/15/B/NZ7/01002, DEC-2011/01/B/NZ4/03391, UMO-2014/15/N/NZ7/02948.

STRESZCZENIE

Tiocukry są analogami węglowodanów, w których jeden lub kilka atomów tlenu zostały zastąpione siarką. Atom siarki obecny w strukturze furanu lub piranu zmienia właściwości biologiczne węglowodanów, w porównaniu z ich zwierającymi atom tlenu odpowiednikami. Tiocukry są między innymi efektywnymi inhibitorami różnych komórkowych szlaków enzymatycznych i mają duży potencjał terapeutyczny, są wykorzystywane jako leki w leczeniu cukrzycy oraz chorób infekcyjnych. Ostatnio prowadzone są również badania sugerujące wykorzystanie tiocukrów jako leków w innych stanach patologicznych człowieka w tym do leczenia nowotworów. Badania te zmierzają w kierunku opracowania metod syntezy nowych tiocukrów, udoskonalenia obecnych poprzez stabilizację wiązań siarkowych oraz analizy *in vitro* i *in vivo* ich potencjalnych właściwości terapeutycznych. Najnowsze badania podsumowane w tej pracy są pierwszymi i jedynymi doniesieniami na temat tiocukrów i ich zastosowania w medycynie jakie dotąd ukazały się w polskiej literaturze naukowej.

WPROWADZENIE

Nowa era badań nad rolą węglowodanów w systemach biologicznych została rozpoczęta z chwilą identyfikacji rodziny białek rozpoznających i wiążących węglowodany (lektyn) [1]. Identyfikacja właściwości lektyn pozwoliła na opracowanie i rozwinięcie koncepcji kodu cukrowego (ang. *sugar code*) będącego odpowiednikiem kodu aminokwasowego dla białek czy też kodu genetycznego dla kwasów nukleinowych [2]. Było to zaskakujące, ponieważ do tej pory węglowodany postrzegano jako źródło energii oraz materiał budulcowy niemal wszystkich struktur komórkowych. Koncepcja kodu cukrowego została m. in. wykorzystana do opracowania nowych terapii, w których kluczową rolę pełnią węglowodany i ich pochodne. Do roku 2015 FDA (ang. *Food and Drug Administration*) zatwierdziła ponad 20 nowych leków będących pochodnymi węglowodanów używanych w leczeniu chorób infekcyjnych i chorób układowych człowieka (Tab. 1). Wśród nich są inhibitory α -glukozydazy, leki przeciwwirusowe, leki zapobiegające krzepnięciu krwi czy też stosowane w leczeniu anemii [3].

Rozwój tego kierunku badań z pogranicza biologii, chemii oraz medycyny był możliwy nie tylko dzięki zrozumieniu roli węglowodanów w systemach biologicznych, opracowaniu nowych metod ich syntezy oraz identyfikacji w systemach biologicznych potencjalnych celów dla nowo zsyntetyzowanych węglowodanów oraz ich pochodnych (ang. *glyco targeting*). Ten ostatni kierunek poszukiwań jest ściśle związany z rodziną białek będących receptorami błonowymi, lektynami oraz transporterami węglowodanów. Lektyny rozpoznają specyficznie węglowodany i ich pochodne, biorą udział w endocytozie stymulowanej przez oddziaływanie ligand-receptor i występują w dużym zagęszczeniu w niektórych tkankach (np. od 50 000 do 500 000 na powierzchni hepatocytów). Transportery węglowodanów uczestniczą w aktywnym transporcie wybranych węglowodanów, głównie monocukrów oraz ich deoksy analogów. Ich wysoka specyficzność w stosunku do transportowanych węglowodanów blokuje możliwość wykorzystania ich w planowaniu terapii węglowodanami i ich pochodnymi. Nie oznacza to, że transportery węglowodanów są całkowicie bezużyteczne jako cel terapeutyczny, stosuje się tutaj koniugaty węglowodanów z innymi przedstawicielami grup związków organicznych. Węglowodany relatywnie łatwo wytwarzają koniugaty z tłuszczami oraz białkami tworząc glikoproteiny, proteoglikany, peptydoglikany, glikolipidy i lipopolisacharydy. Glikokoniugaty zawierają przeważnie siedem podstawowych monocukrów: D-glukozę, D-galaktozę, D-mannozę, D-ksylozę, L-fukozę i kwasy: D-glukuronowy oraz L-iduronowy. Osobną grupę tworzą glikokoniugaty zawierające trzy funkcjonalne aminocukry: N-acetyloglukozoaminę i N-acetylogalaktozoaminę i kwas sialowy.

Tabela 1. Wybrane przykłady leków na bazie węglowodanów i ich pochodnych zatwierdzonych przez FDA.

Nazwa leku	Choroba	Mechanizm działania
Akarboza	cukrzyca	inhibitor α -glukozydazy
Miglitol	cukrzyca	inhibitor α -glukozydazy
Wogliboza	cukrzyca	inhibitor α -glukozydazy
Relenza	grypa – wirus typu A i B	hamuje aktywność enzymów wirusowych, neuraminidaz
Tamiflu	grypa – wirus typu A i B	hamuje aktywność enzymów wirusowych, neuraminidaz
Arixtra	działanie przeciwzakrzepowe	hamuje jeden z czynników uczestniczących w krzepnięciu krwi – czynnik Xa
Cerezyme	choroba Gauchera	jest analogiem enzymu ludzkiego β -glukocerebrozydazy
Topamax	epilepsja, profilaktyka migreny	dokładny mechanizm działania nieznan, posiada właściwość: blokowania napięciowo-zależnych kanałów sodowych; zwiększania aktywności neurotransmiterów GABA na niektóre podjednostki receptora GABA-A; hamowania anhidrozy węglanowej

Łatwość z jaką węglowodany tworzą koniugaty oraz ulegają przekształceniom chemicznym znalazła zastosowanie w planowaniu nowych i ulepszaniu starych terapii. Powstałe w ten sposób leki charakteryzują się znacznie lepszymi parametrami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi niż ich nie sprzężone z węglowodanami odpowiedniki. Modyfikacje takie nie tylko zwiększają zdolność leków do penetracji błon komórkowych, ale również modyfikują ich właściwości fizykochemiczne takie jak polarność, rozpuszczalność czy też stabilność w fizjologicznym pH. Dostępność i mnogość pochodnych węglowodanów tio-, deoksy-, nitro-, amino- wraz z ich poli-hydroksylowym charakterem stwarza możliwość wręcz dowolnego łączenia poszczególnych elementów na zasadzie zabawy z klockami. Przegląd literatury wskazuje, że jedną z ważniejszych grup węglowodanów mających olbrzymi potencjał terapeutyczny są węglowodany posiadające w pierścieniu heteroatom inny niż atom tlenu. Atom tlenu w pierścieniu cukrowym jest zastąpiony atomem azotu czy też siarki, co prowadzi do wyraźnych zmian fizykochemicznych właściwości zmodyfikowanego węglowodanu oraz pociąga za sobą zmianę właściwości biologicznych. Inne pierwiastki, które wprowadzono w tę pozycję, takie jak fosfor lub selen, nie nadawały pochodnym węglowodanów interesujących z punktu widzenia chemii medycznej właściwości biologicznych. W konsekwencji siarkowe i azotowe pochodne węglowodanów inaczej niż ich tlenowe odpowiedniki reagują z komórkowymi enzymami modyfikującymi cukry, takimi jak glikozydazy czy glikozylotransferazy. Zmianie ulegają również interakcje z lektynami i transporterami węglowodanów m. in. pochodne węglowodanów posiadające atom azotu w pierścieniu węglowym są inhibitorami hydrolaz glikozydowych. Podobny efekt wykazano również dla węglowodanów mających w pierścieniu atom siarki. Grupę związków zawierających atom siarki w miejscu tlenu (jako heteroatom) nazywamy tiocukrami [3-7].

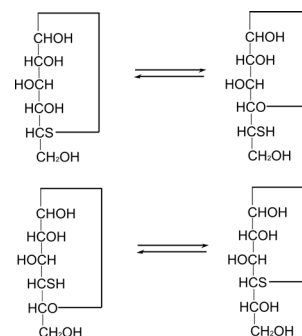
BUDOWA I WŁAŚCIWOŚCI TIOCUKRÓW

W układzie okresowym pierwiastków siarka usytuowana jest w tej samej grupie (drugiej) co tlen. Pomimo

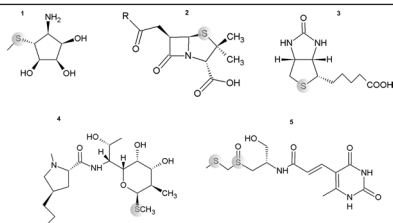
bliskiego podobieństwa zewnętrznych orbitali, siarka może występować w stanie utlenienia innym niż -2, a mianowicie +2, +4 oraz +6. Porównując atom tlenu i siarki ten pierwszy jest dużo mniejszy i znacznie bardziej elektroujemny.

Właściwości fizyczne i chemiczne pochodnych cukrów posiadających atom siarki, tiocukrów, różnią się od ich tlenowych analogów. Związki cukrowe zawierające atom siarki są bardziej stabilne. Wynika to ze zmniejszonej mutarotacji wykazywanej przez 5-tioaldozy w porównaniu z ich tlenowymi analogami. Ze względu na większą nukleofilowość siarki w porównaniu z tlenem, wielkość pierścienia tiocukru zależy od położenia grupy tiolowej w obrębie cząsteczki węglowodanu. Różnice w budowie wiążą się również z mniejszym kątem pomiędzy C-S-C niż pomiędzy C-O-C, dzięki czemu struktura tiocukru jest bardziej zakrzywiona.

Siarka w węglowodanach występuje przeważnie jako grupa tiolowa najczęściej w pozycji 1 oraz 5 monosacharydów oraz tworzy wiązanie glikozydowe w dwucukrach. Siarka decyduje również o strukturze cyklicznej formy tiocukrów. Tioheksozy przyjmują strukturę piranu oraz furanu w zależności od położenia grupy tiolowej (odpowiednio w pozycji C5 oraz C4) (Ryc. 1). Podobnie jak w przypadku tlenowych odpowiedników 5-tiocukry przyjmujące strukturę piranu są stabilniejsze od 4-tiocukrów występujących w formie furanozowej.



Rycina 1. Położenie grupy tiolowej decyduje o strukturze formy cyklicznej tiocukrów.



Rycina 2. Biologicznie aktywne związki organiczne występujące w naturze, zawierające atom siarki: mannostatyna (1), penicylina (2), biotyna (3), linkomycyna (4), sparsomycyna (5).

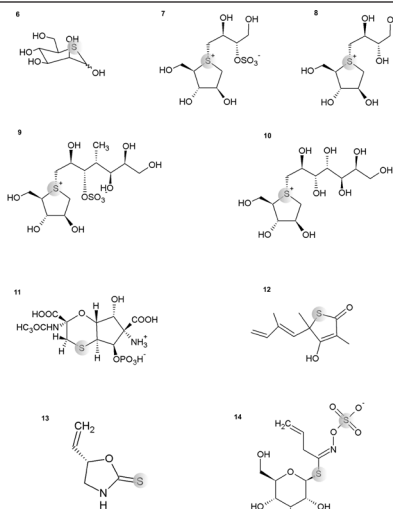
Różnice strukturalne pomiędzy tiocukrami a ich tlenowymi analogami nie są duże. Jest to przykład mimikry strukturalnej i do leksykonu biologicznego wprowadzono nowe pojęcie – gliko-mimikry [8,9].

Obecność siarki w związkach organicznych zmienia nie tylko ich właściwości chemiczne, ale również i biologiczne. Wyrazem tego jest duża różnorodność tej grupy związków występujących w naturze i posiadających aktywność biologiczną. Przykładami są: biotyna (3), penicylina (2), linkomycyna (4), sparsomycyna (5) czy też mannostatyna (1), która jest silnym inhibitorem mannozydazy wyizolowanym z *Streptoverticillium verticillus* (Ryc. 2) [3,10].

W grupie związków pochodzenia naturalnego warto wymienić tiocukry takie jak: 5-tio-D-mannoza (6), salacynol (7), neosalacynol (8), kotalanol (9), neokotalanol (10), tagetitoksyna (11), tiolaktomycyna (12) (Ryc. 3).

5-tio-D-mannoza zasługuje na wyróżnienie gdyż był to pierwszy odkryty naturalnie występujący 5-tiocukier. Związek ten został wyizolowany z gąbki morskiej *Clathria pyramida*. 5-tio-D-mannoza jest analogiem piranozy i posiada atom siarki w pierścieniu.

Innym przykładem tiocukrów występujących naturalnie są D-glukozynolany. Związki te są wtórnymi metabolitami roślinnymi. Ich bogatym źródłem są przedsta-



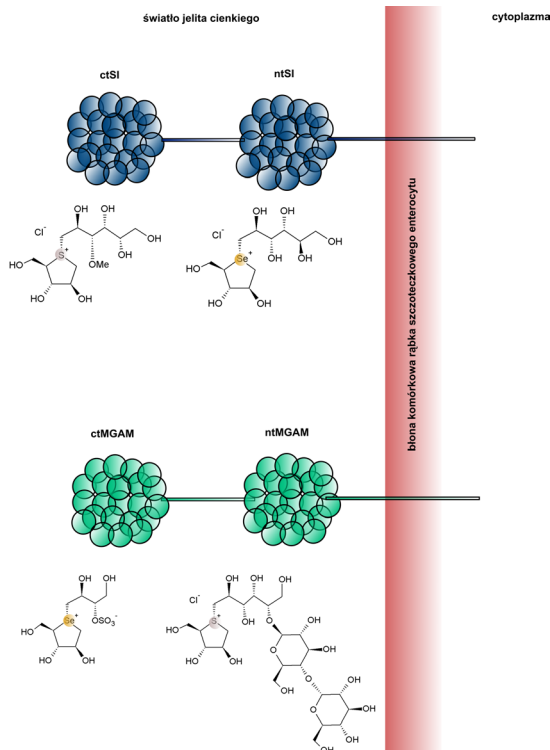
Rycina 3. Tiocukry pochodzenia naturalnego: 5-tio-D-mannoza (6), salacynol (7), neosalacynol (8), kotalanol (9), neokotalanol (10), tagetitoksyna (11), tiolaktomycyna (12), goitryna (13), sinigryna (14).

wiciele z rodzin *Cruciferae*, *Capparidaceae* i *Ressedaceae*. D-glukozynolany pośrednio odpowiadają za charakterystyczny smak i zapach roślin z rodziny *Brassicaceae*. Podczas rozpadu tkanek roślinnych D-glukozynolany są przekształcane w tiocyjaniany, izocyjany i nityle z udziałem mirozynazy. Szkielet D-glukozylanów jest zbudowany z tiocukru połączonego z sulfonowanym węglem. Podstawnik R i grupa sulfonowa są w położeniu *anti*. Jako podstawnik R najczęściej występują pochodne aminokwasów, w związku z tym może on mieć charakter alifatyczny, aromatyczny lub heterocykliczny. Grupa sulfonowa decyduje o kwaśnym charakterze D-glukozynolanów, w roztworach wodnych występują one jako aniony. W zależności od grupy R zidentyfikowano około 80-100 naturalnych D-glukozynolanów. Typowym przedstawicielem tej grupy związków jest goitryna (13) oraz sinigryna (14) występujące w nasionach gorczycy (*Brassica nigra*) (Ryc. 3).

D-glukozynolany są o tyle istotne, ponieważ zapoczątkowały badania dotyczące opracowania metod syntezy chemicznych tiocukrów. Rozwój tej gałęzi chemii miał na celu zrozumienie mechanizmów działania tiocukrów, a po wykazaniu ich przydatności jako leków wzmocnienia ich potencjału terapeutycznego. Opracowano szereg metod chemicznych umożliwiających syntezę całego spektrum tiocukrów: pięcio-, sześcio- i siedmiowęglowych oraz ich pochodnych. Ich potencjał terapeutyczny jest różny. Najbardziej przydatną terapeutycznie grupą tiocukrów są sześciowęglowe tiocukry oraz ich pochodne, najmniej siedmiowęglowe. Pięciowęglowe tiocukry wykorzystywane jako leki to głównie pochodne nukleotydów. Tiocukry są stosowane jako leki w terapii cukrzycy typu 2, inwazyjnych chorób bakteryjnych, pasożytniczych, wirusowych oraz jako leki przeciwzakrzepowe. Tiocukry wykazują również potencjał przeciwnowotworowy. Należy tu jednak wspomnieć, że do tej pory nie została opracowana żadna terapia przeciwnowotworowa z użyciem tiocukrów, a doniesienia na temat ich właściwości przeciwnowotworowych mają charakter badań podstawowych [8,10-13].

TIOCUKRY JAKO LEKI STOSOWANE W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2

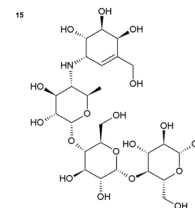
Cukrzyca jest jedną z najpowszechniej występujących chorób metabolicznych o złożonej, niejednorodnej etiologii. Wyróżniamy cukrzycę typu 1 i typu 2. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się opornością na insulinę, a w późniejszych etapach niedoborem insuliny. W efekcie dochodzi do zahamowania transportu glukozy do wnętrza komórek i zaburzenia jej stężenia we krwi. Jednym z uznanych sposobów terapii cukrzycy typu 2 jest hamowanie działania hydrolaz glikozydowych. Są to enzymy z klasy hydrolaz, przecinające wiązanie glikozydowe, które jest jednym z najsilniejszych wiązań występujących w naturalnych polimerach. Hydrolazy glikozydowe są specyficzne względem rodzaju hydrolizowanych cukrów (np. glikozydazy, galaktozydazy) oraz określonego wiązania glikozydowego (np. α -1,4, α -1,6, β -1,4). Uczestniczą one między innymi w trawieniu węglowodanów dostarczanych organizmowi. U człowieka w ten proces zaangażowane



Rycina 4. Inhibitory stosowane do hamowania dwóch jelitowych hydrolaz glikozydowych w celu leczenia objawów cukrzycy typu 2. MGAM - α -glukozydaza zwana maltazą SI - α -dekstrynaza zwana izomaltazą, ct - katalityczna domena C-końcowa, nt - katalityczna domena N-końcowa. MGAM oraz SI są zakotwiczone w błonie komórkowej rąbka szczoteczki enterocyta. Domeny ct i nt posiadają aktywność α -1,4-egzohydrolitycznej glukozydazy. Dodatkowo ntSI posiada aktywność glikozydazy α -1,6 (substratem jest izomaltoza) natomiast ctSI glikozydazy α -1,2 (substratem jest sacharaza). Najskuteczniejsze inhibitory to: ntMGAM - analog de-O-sulfonowanego ponkoranolu, ctSI - 3'-O-metyloponkoranol, ct MGAM - blintol czyli kongener salacinolu, ntSI - selenowy analog de-O-sulfonowanego ponkoranolu.

są głównie cztery enzymy: dwie α -amylazy występujące w ślinie oraz soku trzustkowym, oraz α -glukozydaza zwana również maltazą (MGAM) i α -dekstrynaza zwana izomaltazą (SI) wydzielane z sokiem jelitowym. Spośród tej czwórki enzymów dwa pierwsze hydrolizują złożone węglowodany do mniejszych cząsteczek, podczas gdy pozostałe rozkładają je na cukry proste, w tym glukozę. Regulacja aktywności MGAM oraz SI z wykorzystaniem odwracalnych inhibitorów glikozydaz pozostaje jednym z najefektywniejszych sposobów regulacji poziomu glukozy we krwi u osób z cukrzycą typu 2 (Ryc. 4). Mechanizm działania tych leków polega na hamowaniu aktywności tych enzymów poprzez zablokowanie ich N- i C-końcowych domen katalitycznych. W efekcie prowadzi to do spowolnienia wchłaniania cukrów prostych z jelita. Oprócz inhibitorów o charakterze cukrowym zawierających siarkę, warto wspomnieć tu o ich kongenerach zawierających w strukturze selen. Przykładem tej grupy związków jest blintol, selenowy analog salacinolu [14]

Innym takim przykładem leku będącego inhibitorem hydrolaz glikozydowych jest aminocukier akarboza (Ryc. 5) [15]. Akarboza jest silnym inhibitorem α -amylazy, a w mniejszym stopniu α -glukozydazy. Stosowanie jej u pacjentów powoduje wzdęcia oraz dolegliwości jelitowo-żołądkowe wywołane fermentacją niestrawionych węglowodanów.



Rycina 5. Akarboza - inhibitor glikozydaz (15).

Większość inhibitorów hydrolaz glikozydowych stanowią węglowodany, w których jeden z atomów w pierścieniu został zamieniony. Przykładami takich zmian mogą być zastąpienie grupy acetylowej przez drugorzędową aminę lub wstawienie siarki. Inhibitory hydrolaz glikozydowych zawierają motyw cukrowy w postaci disacharydów, aminocukrów czy karbocyklicznych analogów monosacharydów zawierających atom węgla w pierścieniu zamiast atomu tlenu i tiocukrów.

Jedną z zalet tiocukrów (mono- i tio-di-sacharydów) w porównaniu do innych analogów węglowodanów są ich lepsze właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne po podaniu doustnym oraz brak charakterystycznych dla akarbozy objawów niepożądanych. Związane jest to z odwracalnym hamowaniem przez tiocukry głównie α -glukozydaz zamiast α -amylaz.

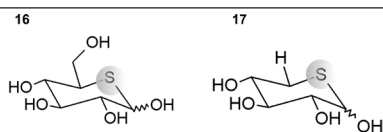
Mechanizm działania tiocukrów jako odwracalnych inhibitorów hydrolaz glikozydowych jest nadal słabo poznany. Związki te, oprócz bezpośredniego wiązania z hydrolazami glikozydowymi, modulują również transport węglowodanów przez ścianę jelita. Modelowymi przedstawicielami tej grupy związków są naturalne tiocukry: salacinol i kotalanol. Salacinol to silny inhibitor α -glukozydazy wyizolowany z wodnych wyciągów korzeni i łodygi czterech gatunków roślin z rodzaju *Salacia* (*Salacia chinensis*, *Salacia oblonga*, *Salacia prinooides* i *Salacia reticulata*). Rośliny te są używane w medycynie tradycyjnej na Sri Lance i w Indiach do leczenia cukrzycy. Aktywność salacinolu jako inhibitora α -glukozydazy jest porównywalna do efektywności innego leku stosowanego w leczeniu cukrzycy, aminocukru akarbozy. Salacinol posiada unikalną strukturę zawierającą pierścień cukrowy z atomem siarki oraz dołączoną w łańcuchu bocznym grupę siarczynową. Kotalanol, tak jak salacinol, został wyizolowany po raz pierwszy również z tej samej rośliny *Salacia reticulata*. Posiada on te same właściwości biologiczne jak salacinol oraz zbliżoną budowę. Salacinol i kotalanol różnią się długością acyklicznego łańcucha polihydroksylowego. Salacinol zbudowany jest z łańcucha cztero-węglowego, natomiast kotalanol zawiera siedmio-węglowy łańcuch.

Kolejnymi przedstawicielami naturalnych tiocukrów występującymi w roślinach rodzaju *Salacia* są ponkoranol i salaprinol. Związki te zsyntetyzowano po raz pierwszy w laboratorium i do czasu ich identyfikacji i izolacji z *Salacia prinooides* zaliczano je do tiocukrów syntetycznych. Z roślin z rodzaju *Salacia* oprócz tiocukrów wyizolowano również ich de-O-sulfonowane odpowiedniki, które

w nazwie posiadają przedrostek *neo*. Desulfonowe pochodne tiocukrów oraz C-5 diastereoizomery wykazują większą niż tiocukry aktywność jako inhibitory hydrolaz glikozydowych. Wskazuje się, że kluczową rolę odgrywa tu podstawnik przy atomie C-3 w łańcuchu bocznym.

Zastąpienie grupy siarczynowej łańcuchem alifatycznym w serii sztucznych pochodnych kotalanolu, salacianolu i ponkoranolu zwiększa hydrofobowość cząsteczki oraz oddziaływania z aminokwasami centrum aktywnego hydrolaz glikozydowych. Zwiększa to potencjał tych pochodnych naturalnych tiocukrów jako inhibitorów hydrolaz glikozydowych. Należy wspomnieć, że siarka jako heteroatom może być zastąpiona przez selen, co w niektórych przypadkach wzmacnia właściwości inhibitory [15-18].

Sukces kliniczny tych naturalnych tiocukrów zapoczątkował wzrost zainteresowania tiocukrami jako grupą związków potencjalnie przydatnych klinicznie. Przełożyło się to na opracowanie kilkunastu metod syntezy nowych syntetycznych tiocukrów posiadających odmienne od ich naturalnych odpowiedników właściwości biochemiczne [19]. Pierwszym syntetycznym tiocukrem o właściwościach inhibitora β -glikozydazy była 5-tio-D-ksylopiranoza [17], a następnie 5-tio-D-glukoza (16) (Ryc. 6).

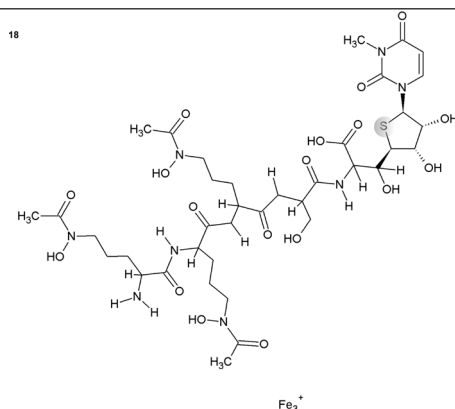


Rycina 6. Przykłady inhibitorów β -glikozydazy: 5-tio-D-glukoza (16), 5-tio-D-ksylopiranoza (17).

Zastąpienie atomu tlenu siarką w D-glukozie zmieniło właściwości biologiczne glukozy nie zmieniając jej struktury przestrzennej. 5-tio-D-glukoza jako przykład mimikry glukozy zmieniała całkowicie metabolizm cukrów u szczurów, będąc przy tym nietoksyczna (wartość LD50 - 14 g/kg). U szczurów po podaniu tej mimikry D-glukozy zaobserwowano glikozurię, hiperglikemię oraz zmniejszenie ilości glikogenu w wątrobie wraz z upośledzeniem transportu glukozy przez błonę komórkową [20,21]. 5-tio-D-glukoza jest również słabym inhibitorem drożdżowej α -glikozydazy oraz β -glikozydazy z migdałów. Innymi przykładami inhibitorów hydrolaz glikozydowych z siarką w pierścieniu są: 1-deoksy pochodna tiomannozy i 5-tioglukopiranozyloamina.

TIOCUKRY JAKO LEKI PRZECIWBAKTERYJNE I PRZECIWWIRUSOWE

Pierwszą pochodną tiocukru o właściwościach przeciwbakteryjnych była wyizolowana ze *Streptomyces griseus* albomycyna (Ryc. 7) [18]. Albomycyna zaliczana jest do sideromycyn, związków które charakteryzuje kowalencyjne połączenia sideroforu z antybiotykiem, specyficznie rozpoznawanych przez receptory występujące w ścianie komórkowej bakterii gram-ujemnych i gram-dodatnich [22].



Rycina 7. Albomycyna (18).

Albomycyna jest aktywna przeciwko bakteriom, które aktywnie transportują żelazo do wnętrza komórki. Do tej grupy zaliczamy prawie wszystkie gatunki rodziny Enterobacteriaceae z wyjątkiem rodzajów *Proteus* i *Morganella* oraz niektóre patogenne gatunki gram-dodatnie: *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. Oporność bakterii rodzajów *Proteus* i *Morganella* na albomycynę jest związana z brakiem systemu aktywnego transportu żelaza. Wprowadzanie antybiotyku do komórki bakteryjnej z wykorzystaniem mechanizmu aktywnego transportu żelaza nazwano taktyką konia trojańskiego. Gdy patogen pobiera żelazo z takiego sideroforu, pobiera także antybiotyk, który go zabija. Albomycyna jako antybiotyk zawiera tiorybozyl pirymidyny, który hamuje działanie bakteryjnej syntetazy tRNA. Albomycyna służy również jako źródło 4'-tionukleozydów uzyskiwanych po jej enzymatycznej hydrolizie [23].

Kolejnym antybiotykiem będącym pochodną tiocukrów jest tiolaktomycyna. Został on wyizolowany z gatunku *Nocardia sp.*, a następnie również zsyntetyzowany w laboratorium. Cechą charakterystyczną tiolaktomycyny oraz jej pochodnych jest obecność nienasyconego laktonu oraz siarki występującej jako heteroatom. Tiolaktomycyna w porównaniu z innymi tiocukrami charakteryzuje się zwiększoną lipofilnością. Cecha ta jest związana z brakiem w strukturze tego związku grup funkcyjnych oraz obecnością nienasyconego łańcucha pięciowęglowego występującego w pozycji C5 laktonu. Za właściwości biologiczne tiolaktomycyny oraz jej pochodnych odpowiedzialne jest ugrupowanie laktonu. Antybiotyk ten oraz jego pochodne wykazują szerokie spektrum działania obejmującym nie tylko drobnoustroje, ale też niektóre pasożyty i rośliny. Jako podstawowy mechanizm działania tej grupy antybiotyków przyjmuje się hamowanie enzymów należących do klasy FASII, odpowiedzialnych za syntezę kwasów tłuszczowych w bakteriach, pasożytach oraz roślinach. Tiolaktomycyna jest również inhibitorem bakteryjnych enzymów FabB, FabF oraz FabH, ponadto blokuje syntezę kwasów mykolowych zarówno u prątków saprofitycznych *Mycobacterium smegmatis* jak i patogennych dla człowieka szczepów *Mycobacterium tuberculosis*. Modyfikacje tiolaktomycyny polegające na dodaniu

grup funkcyjnych w pozycji C-5 pierścienia laktonowego zwiększały antybakteryjny potencjał takich pochodnych. Wiąże się to ze ściślejszym przyleganiem antybiotyku do części aktywnej hamowanych przez niego enzymów. Kolejne analogi tiolaktomycyny zawierające alkaliczne grupy hydrofobowe w pozycji C3 i C5 hamują wzrost czynnika etiologicznego malarii: *Plasmodium falciparum* oraz innych patogennych dla człowieka pierwotniaków z rodzaju *Trypanosoma* [24,25].

Tagetitoksyna jest fitotoksyną produkowaną przez patogen roślinny *Pseudomonas syringae* pv. *Tagetis*. Związek ten jest inhibitorem chloroplastowej polimerazy RNA, co czyni z niego potencjalny herbicyd. Oprócz tego tagetitoksyna jest inhibitorem bakteryjnej polimerazy RNA *Escherichia coli* i *Thermus thermophilus* oraz hamuje aktywność eukariotycznej polimerazy III RNA. Mechanizm hamowania polega na stabilizacji kompleksu Polimeraza/RNA/DNA i spowolnieniu procesu dodawania kolejnych nukleotydów do nowo powstającej nici RNA, co w rezultacie prowadzi do zatrzymania syntezy RNA. Tagetitoksyna nie działa na pozostałe eukariotyczne polimerazy RNA, również jej celem nie są polimerazy RNA bakteriofagów T7 i SP6 [26,27].

Ostatnim przykładem tiocukrów i ich pochodnych wykazujących właściwości przeciwbakteryjne są tioanalogi trehalozy. Trehaloza jest disacharydem, w którym dwie cząsteczki glukozy są połączone elastycznym wiązaniem α -1,1-glikozydowym. Związek ten służy bakteriom jako źródło energii. Tioanalogi trehalozy blokują transport oraz wykorzystanie dwucukrów jako źródło energii przez bakterie i w efekcie spowalniają ich wzrost [28].

Obecność siarki w strukturze antybiotyku nie zawsze jest związana z jego podwyższonymi właściwościami antybakteryjnymi w porównaniu do tlenowych analogów, czego interesującym przykładem jest tiopochodna neaminy, zsyntetyzowana w 1979 roku przez kanadyjskich badaczy. Fragment neaminy jest aktywnym komponentem amino glukozydowych antybiotyków. Podczas gdy neamina charakteryzuje się minimalnym stężeniem hamującym (ang. *minimal inhibitory concentration*, MIC) 8 mg/mL, zaskakująco tioneamina jest biologicznie słabo aktywna i przy stężeniu 250 mg/mL nie powoduje zahamowania wzrostu *Staphylococcus aureus*. Wynika stąd, że siarka jako element łączący obydwie biologicznie aktywne komponenty specyficznie obniża aktywność biologiczną tioneaminy [29].

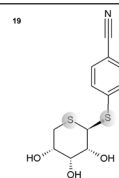
Oprócz właściwości antybakteryjnych tiocukry mają również właściwości antywirusowe. Najbardziej spektakularnym tego przykładem jest ukierunkowana i racjonalna synteza tiosialozydów jako leków przeciwwirusowych [30]. Związki te zostały zsyntetyzowane zgodnie z koncepcją, według której tiosialozydy jako pochodne kwasu neuraminowego połączone z ugrupowaniem cukrowym za pomocą mostku siarczkowego są przykładem mimikry receptorów komórkowych wykorzystywanych przez wirusy podczas infekcji komórek eukariotycznych. Mechanizm działania przeciw wirusowego tiosialozydów jest związany z hamowaniem działania specyficznej wi-

rusowej α -glukozydazy-neuraminidazy. Replikacja, między innymi wirusa grypy oraz jego infekcyjność zależy od aktywności tego enzymu. Neuroamidaza umożliwia wirusom grypy opuszczenie komórek poprzez rozpad błony komórkowej zarażonej komórki. Enzym ten umożliwia także przyłączenie wirusa do błony komórkowej, ponieważ neuroamidaza ma duże powinowactwo do kwasu sialowego receptorów błonowych. Hamowanie neuraminidazy nie eliminuje całkowicie infekcji wirusowej, ale cząstki wirusowe po zablokowaniu neuraminidazy tworzą agregaty lub pozostają związane z powierzchnią komórki zakażonej, co zapobiega rozprzestrzenieniu się wirusa i ułatwia eliminację wirusa komórkom układu odpornościowego [30]. Ta sama koncepcja została wykorzystana do hamowania infekcji innych wirusów należących do rotawirusów i wykorzystujących pochodne kwasu sialowego podczas infekcji [8].

Kolejną grupą pochodnych tiocukrów wykazujących właściwości przeciwwirusowe są tio-nukleozydy. Uzyskano wiele pochodnych tionukleozydów, które hamowały w testach *in vitro* namnażanie wirusów HIV, jednak okazywały się one, z jednym wyjątkiem, zbyt toksyczne dla człowieka i nie zostały dopuszczone jako leki [31]. Z grupy tych związków tylko tiopochodna L-cytydyny jest stosowana obecnie jako lek przeciwko wirusowi HIV [32]. Niewykluczone że dołączą do niej 4'tioarabinonukleozydy, które wykazują bardzo wysoką aktywność przeciwwirusową dla wirusów cytomegalii oraz herpeswirusów [33].

TIOCUKRY JAKO LEKI PRZECIWWAZKRZEPOWE

W roku 1995 zespół kierowany przez Kuzmanna opracował metodę syntezy 6-deoksy-5-tio-D-glukozy. Umożliwiło to syntezę 4-cjanofenylo 1,5-ditio-D-ksylopiranozy. Związek ten jest znany jako Beciparcil (Ryc. 8) [19] i jest używany jako środek zapobiegający krzepnięciu krwi. Na bazie Beciparcilu powstało kilka jego pochodnych o zbliżonych do związku wyjściowego właściwościach biologicznych [34].

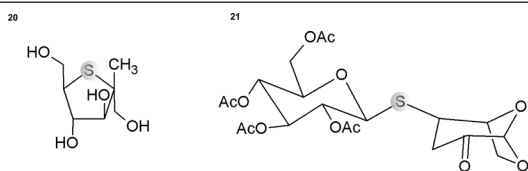


Rycina 8. Beciparcil (19).

TIOCUKRY JAKO POTENCJALNE LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE

Badania nad biologicznymi właściwościami tiocukrów koncentrowały się również na próbach wykorzystania tej grupy związków do leczenia nowotworów. Badania te w przeciwieństwie do przedstawionych powyżej zastosowań praktycznych tiocukrów jako leków, nigdy nie wyszły poza obszar badań *in vitro* przeprowadzanych na nowotworowych liniach komórkowych. 5-tio-D-glukoza obniża przeżywalność komórek nowotworowych w hodowli prowadzonej w warunkach hipoksji. Efekt

ten tłumaczy się zablokowaniem transportu glukozy do wnętrza komórki i jej „zagłodzeniem” [35]. Nasz zespół potwierdził te doniesienia, ponadto wykazaliśmy, że nie tylko 5-tio-D-glukoza, ale również i inny monotiosacharyd zawierający siarkę, 5-tio-D-fruktoza (Ryc. 9) [20] obniża przeżywalność komórek różnych linii nowotworowych: hormono-zależnych MCF-7 (rak sutka) i HeLa (rak szyjki macicy) oraz hormono-niezależnych LoVo (rak jelita grubego), A549 (rak płuc) i linii komórek białaczki szpikowej (K562). Jednak najbardziej obiecującą grupą tiocukrów o potencjale przeciwnowotworowym okazały się 1,4-tio-di-sacharydy (Ryc. 9). Zbudowane są one z dwóch monosacharydów połączonych mostkiem siarczkowym będącym mimikrą wiązania glikozydowego. Najsilniejszy efekt cytotoksyczny zaobserwowaliśmy dla 1,4-tio-di-sacharydu, który ma grupy hydroksylowe w pierścieniu cukru zablokowane grupami acetylowymi. Obecność grup acetylowych zwiększa lipofilność takiej cząsteczki, co prawdopodobnie w konsekwencji zwiększa stężenie wewnątrzkomórkowe tego tiocukru. Obecnie trwają badania mające ustalić mechanizm działania przeciwnowotworowego tych związków oraz drogi ich transportu do wnętrza komórki nowotworowej [36,37]



Rycina 9. 5-tio-D-fruktoza (20), 1,4-tiodisacharyd (21).

Inny zespół pracował nad oceną właściwości przeciwnowotworowych kompleksu złożonego z chlorku złota połączonego z tiocukrem tio- β -D-glukozą. Związek ten hamował, w zakresie stężeń mikromolowych, rozwój linii komórkowej glejaka o dwa rzędy wielkości silniej niż karmustyna, lek obecnie stosowany w terapii glejaków. Dołączenie do kompleksu tiocukru zmieniło rozpuszczalność i tym samym biodostępność tego związku. Leczenie szczurów z glejakami złośliwymi tym nowym związkiem było dobrze tolerowane i doprowadziło do drastycznego spadku wzrostu guza. Lek silnie hamował reduktazę glutationu i tioredoksyny, jednak nie zaobserwowano zakłócania równowagi redoks w komórce. Najprawdopodobniej właściwości antyproliferacyjne tego związku wynikają ze zdolności do hamowania aktywności topizomerazy I [38].

Innym przedstawicielem tiocukrów o potencjalnych właściwościach przeciwnowotworowych są oligo- β -(1 \rightarrow 3)-tioglukany. Związki te hamują *in vitro* proliferację komórek nowotworowych jelita grubego, zmniejszają ekspresję onkogenów w komórkach nowotworowych oraz *in vivo* pobudzają system odpornościowy organizmu zwiększając, m. in. proces fagocytozy. Należy wspomnieć, że ten ostatni efekt jest cechą wspólną oligoglukanów, ale wprowadzenie wiązania siarkowego do oligoglukanów stabilizuje ich siarkowe pochodne i tym samym wydłuża czas ich działania w organizmie jako immunostymulatorów co najmniej trzykrotnie [39].

PODSUMOWANIE

Postępy w opracowaniu nowych metod wprowadzania atomu siarki w strukturę piranu i furanu umożliwiły syntezę nowych siarkowych analogów węglowodanów z obiecującymi właściwościami terapeutycznymi. Do dwóch najważniejszych metod zalicza się metodę opracowaną przez nasz zespół, polegającą na stereo selektywnej koniugacji tioli ze sprzężonym układem cukrowym (ang. *tio-click*) i prowadzącą do dwucukrów połączonych mostkiem siarkowym [40] oraz metodę Scanlana polegającą na reakcji cyklizacji tio-piranów z wykorzystaniem rodników [41-44]. Metody te umożliwiają między innymi dołączanie do szkieletu cukrowego nowych grup funkcyjnych. Grupy te reprezentują różne kategorie aglikonów np.: izoksazole, adamantany, struktury pierścieniowe na bazie benzoesanu etc. i spełniają rolę farmakoforów zwiększających właściwości farmakologiczne siarkowych analogów węglowodanów. W przeciwieństwie do tiocukrów syntetycznych zaskakująco mało wiadomo na temat dróg biosyntezy tiocukrów naturalnych. Nie ma żadnych danych na temat szlaku biosyntezy 5-tio-D-glukozy. Do tej pory nie zidentyfikowano żadnego genu kodującego białka zaangażowane w syntezę tego tiocukru. Podobna sytuacja jest w przypadku procesu biosyntezy albomycyny. Wykorzystując metody genomiki porównawczej zidentyfikowano co prawda *in silico* w genomie *S. griseus* cluster genowy odpowiedzialny prawdopodobnie za biosyntezę albomycyny. Bez dowodów doświadczalnych doniesienie to pozostaje tylko hipotezą. Tym samym zaproponowany przez autorów model biosyntezy wykorzystujący reakcję wolnorodnikową oczekuje weryfikacji [45]. Nic nie wiadomo na temat biosyntezy salacinolu, kotalanolu i ponkoranolu. Sugeruje się, że atom siarki wraz z przyległymi atomami węgla pochodzi od metioniny, aczkolwiek ta hipoteza również oczekuje weryfikacji. Stosunkowo najwięcej wiadomo na temat biosyntezy glukozynolanów, jednak i tutaj pozostaje do rozstrzygnięcia kwestia pochodzenia atomu siarki obecnego w tej klasie związków. Jako źródło siarki wskazywany jest tutaj glutation albo metionina [46].

Biorąc pod uwagę mnogość obecnie wykorzystywanych farmakoforów do produkcji leków, nieograniczone wręcz możliwości wstawiania ich do siarkowych pochodnych węglowodanów oraz obecne zastosowanie tiocukrów do leczenia szerokiej gamy patologii człowieka, przyszłość chemii medycznej może należeć do tiocukrów. Drugi kierunek badań związany z tiocukrami dotyczy nie tyle syntezy nowych, obiecujących pod względem zastosowań w medycynie tiocukrów, a raczej opisanie szlaków biochemicznych biosyntezy tiocukrów naturalnych wraz z określeniem komponentów genetycznych i białkowych biorących udział w tych procesach.

PIŚMIENNICTWO

1. Reina Jose J, Bernardi A (2012) Carbohydrate mimics and lectins: a source of new drugs and therapeutic opportunities. *Mini Rev Med Chem* 12: 1434-1442
2. Gabius, HJ (2009) The sugar code fundamental of glycosciences. Wiley-VCH, Weinheim

3. Witczak ZJ (2007) New strategies and targets in the development of carbohydrate therapeutics. *Chem Today* 25: 92-97
4. Beat E, Magnanu JL (2009) From carbohydrate leads to glycomimetic drugs. *Nat Rev Drug Discov* 8: 661-677
5. Byun HS, Bittman R (1995) A short synthesis of antitumor ether thioglycolipids: thioglycosidation of glucose donor with a tributylstannyl sulfide acceptor. *Tetrahedron Lett* 36: 5143-5146
6. Yuasa H, Izumi M, Hashimoto H (2009) Thiasugars: potential glycosidase inhibitors. *Curr Top Med Chem* 9: 76-86
7. Moreno-Vargas AJ, Molina L, Carmona AT, Ferrali A, Lambelet M, Spertini O, Robina I (2008) Synthesis and biological evaluation of s-neufucopeptides as E- and P-selectin inhibitors. *European J Org Chem* 2008: 2973-2982
8. Witczak ZJ (1999) Thio Sugars: Biological relevance as potential new therapeutics. *Curr Med Chem* 6: 165-178
9. Fernandez-Bolanos JG, al-Masoudi NAL, Maya I (2001) Sugar derivatives having sulfur in the ring. *Adv Carbohydr Chem Biochem* 57: 21-98
10. Aoyagi T, Yamamoto T, Kojiri K, Morishima H, Nagai M, Hamada M, Takeuchi T, Umezawa H (1989) Mannostatins A and B: new inhibitors of alpha-D-mannosidase, produced by *Streptoverticillium verticillus* var. *quintum* ME3-AG3: taxonomy, production, isolation, physico-chemical properties and biological activities. *J Antibiot* 42: 883-889.
11. Witczak ZJ, Culhane JM (2005) Thiosugars: new perspectives regarding availability and potential biochemical and medical applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 69: 237-244
12. Sivapriya K, Chandrasekaran S (2006) New conformationally locked thioderivatives of mannose: synthesis, applications, and mechanistic studies. *Carbohydr Res* 341: 2204-2210
13. Comber RN, Friedrich JD, Dunshee DA, Petty AL, Secrist JA III (1994) α -(1 \rightarrow 2)-, α -(1 \rightarrow 3)-, and α -(1 \rightarrow 6)-linked thioglycosidic disaccharides: synthesis and anti-HIV testing of thiokojibioseacetate, thionigerose, and thioisomaltose. *Carbohydr Res* 262: 245-255
14. Mohan S, Eskandari R, Pinto BM (2014) Naturally occurring sulfonium-ion glucosidase inhibitors and their derivatives: A promising class of potential antidiabetic agents. *Acc Chem Res* 47: 211-225
15. Mohan S, Pinto BM (2010) Towards the elusive structure of kotalanol, a naturally occurring glucosidase inhibitor. *Nat Prod Rep* 27: 481-488
16. Tanabe G, Sakano M, Minematsu T, Matusda H, Yoshikawa M, Muraoka O (2008) Synthesis and elucidation of absolute stereochemistry of salaprinol, another thiosugar sulfonium sulfate from the ayurvedic traditional medicine *Salacia prinooides*. *Tetrahedron* 64: 10080-10086
17. Aguirre-Valderrama A, Dobado JA (2006) Conformational analysis of Thiosugars: Theoretical NMR chemical shifts and $^3J_{\text{HH}}$ coupling constants of 5-thio-pyranose monoaccharides. *J Carbohydr Chem* 25: 557-594
18. Uhrig ML, Manzano VE, Varela O (2006) Stereoselective synthesis of 3-Deoxy-4-S-(1 \rightarrow 4)-thiodisaccharides and their inhibitory activities towards β -glycoside hydrolases. *Eur J Org Chem* 2006: 162-168
19. Liu D, He W, Wang Z, Liu L, Wang C, Zhang Z, Wang C, Wang Y, Tanabe G, Muraoka O, Wu X, Wu L, Xie W (2016) Design, synthesis and biological evaluation of 3'-benzylated analogs of 3'-epineoponkoranol as potent α -glucosidase inhibitors. *Eur J Med Chem* 110: 224-236
20. Hoffman DJ, Whistler RL (1968) Diabetogenic action of 5-thio-D-glucopyranose in rats. *Biochemistry* 7: 4479-4483
21. Whistler RL, Lake WC (1972) Inhibition of cellular transport process by 5-thio-D-glucopyranose. *Biochem J* 130: 919-925
22. Zeng Y, Roy H, Patil PB, Ibba M, Chen S (2009) Characterization of two seryl-tRNA synthetases in albomycin-producing *Streptomyces* sp. strain ATCC 700974. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 4619-4627
23. Pramanik A, Stroehrer UH, Krejci J, Standish AJ, Bohn E, Paton JC, Autenrieth IB, Braun V (2007) Albomycin is an effective antibiotic, as exemplified with *Yersinia enterocolitica* and *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Med Microbiol* 297: 459-469
24. Kremer L, Douglas JD, Baulard AR, Morehouse C, Guy MR, Alland D, Dover LG, Lakey JH, Jacobs WR Jr, Brennan PJ, Minnikin DE, Besra GS (2000) Thiolaetomycin and related analogues as novel anti-mycobacterial agents targeting KasA and KasB condensing enzymes in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bio Chem* 275: 16857-16864
25. Xavier NM, Madeira PJA, Florencio MH, Rauter AP (2009) Synthetic approaches to novel thiosugar scaffolds containing α,β -unsaturated carbonyl groups. *European J Org Chem* 2009: 4983-4991
26. Yuzenkova Y, Roghanian M, Bochkareva A, Zenkin N (2013) Tagetoxin inhibits transcription by stabilizing pre-translocated state of the elongation complex. *Nucleic Acids Res* 41: 9257-9265
27. Steinberg TH, Mathews DE, Durbin RD, Burgess RR (1990) Tagetoxin: new inhibitor of eukaryotic transcription by RNA polymerase III. *J Biol Chem* 265: 499-505
28. Morais GR, Humphrey AJ, Falconer RA (2009) A facile preparation of trehalose analogues: 1,1-thiodisaccharides. *Carbohydr Res* 344: 1039-1045
29. Kavadias G, Droghini R, Pepin Y, Menard M, Lapointe P (1978) Synthesis of a thioanalogue of neamine. The reaction of nitrosochloroadducts of glycols with thiols. *Can J Chem* 57: 1056-1063
30. Levy DE, Fugedi P (2005) The organic chemistry of sugars. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton
31. Gryniewicz G, Szeja W, Boryski J (2008) Synthetic analogs of natural glycosidases in drug discovery and development. *Acta Pol Pharm Res* 65: 655-676
32. Beach JW, Jeong LS, Alves AJ, Pohl D, Kim HO, Chang C-N, Dong S-L, Schinazi RF, Cheng, Y-C, Chu CK (1992) Synthesis of enantiomerically pure (20R,50(S)-)-1-[2-(hydroxymethyl)oxathiolan-5-yl]cytosine as a potential antiviral agent against hepatitis B virus (HBV) and human immunodeficiency virus (HIV). *J Org Chem* 57: 2217-2219
33. Steiner A, Stutz A, Wrodnigg T (2008) Sulfur-containing glycomimetics W: Fraser-Reid BO (red) *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*. Springer-Verlag, Berlin str. 1999-2020
34. Bozó E, Boros S, Kuszmann J (1997) Synthesis of 4-cyanophenyl 1,5-dithio-beta-D-glucopyranoside and its 6-deoxy, as well as 6-deoxy-5-ene derivatives as oral antithrombotic agents. *Carbohydr Res* 304: 271-280
35. Bushway AA, Whistler RL (1975) Repression of cancer cell growth by 5-thio-D-glucose. *J Carbohydrates Nucleosides Nucleotides* 2: 399-405
36. Witczak ZJ, Poplawski T, Czubatka A, Sarnik J, Tokarz P, VanWert AL, Bielski R (2014) A potential CARB-pharmacophore for antineoplastic activity: Part 1. *Bioorg Med Chem Lett* 24: 1752-1757
37. Witczak ZJ, Sarnik J, Czubatka A, Forma E, Poplawski T (2014) Thio-sugar motif of functional CARB-pharmacophore for antineoplastic activity. Part 2. *Bioorg Med Chem Lett* 24: 5606-5611
38. Jortzik E, Farhadi M, Ahmadi R, Tóth K, Lohr J, Helmke BM, Kehr S, Unterberg A, Ott I, Gust R, Deborde V, Davidoud-Charvet E, Réau R, Becker K, Herold-Mende C (2014) Antiglioma activity of GoPI-sugar, a novel gold(I)-phospholeinhibitor: Chemical synthesis, mechanistic studies, and effectiveness *in vivo*. *Biochim Biophys Acta* 1844: 1415-1426
39. Sylla B, Legentil L, Saraswat-Ohri S, Vashishta A, Daniellou R, Wang HW, Vetvicka V, Ferrieres V (2014) Oligo-beta-(1 \rightarrow 3)-glucans: Impact of thio-bridges on immunostimulating activities and the development of cancer stem cells. *J Med Chem* 57: 8280-8292

40. Witczak ZJ, Lorchak D, Nguyen N (2007) A click chemistry approach to glycomimetics: Michael addition of 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-beta-D-glucopyranose to 4-deoxy-1,2-O-isopropylidene-L-glycero-pent-4-enopyranos-3-ulose--a convenient route to novel 4-deoxy-(1->5)-5-C-thiodisaccharides. *Carbohydr Res* 342: 1929-1933
41. Malone A, Scanlan EM (2013) Application of thiyl radical cyclizations for the synthesis of thiosugars. *Org Lett* 15: 504-507
42. Scanlan EM, Corce V, Malone A (2014) Synthetic applications of intramolecular thiol-ene "click" reactions. *Molecules* 19: 19137-19151
43. Malone A, Scanlan EM (2013) Applications of 5-exo-trig thiyl radical cyclizations for the synthesis of thiosugars. *J Org Chem* 78: 10917-10930
44. Corce V, McSweeney L, Malone A, Scanlan EM (2015) Intramolecular thiol-yne cyclisation as novel strategy for thioglycan synthesis. *Chem Commun* 51: 8672-8674
45. Hosted TJ, Wang TX, Alexander DC, Horan AC (2001) Characterization of the biosynthetic gene cluster for the oligosaccharide antibiotic, Evernimicin, in *Micromonospora carbonacea* var. *africana* ATCC39149. *J Ind Microbiol Biotechnol* 27: 386-392
46. Lewis C, Clapp HW, Grady JE (1963) *In vitro* and *in vivo* evaluation of lincomycin, new antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1963: 570-582

Thiosugars used as drugs

Joanna Sarnik¹, Anna Czubatka-Bieńkowska¹, Jarosław Dziadek², Zbigniew J. Witczak³, Tomasz Popławski^{1,✉}

¹Department of Molecular Genetics, University of Lodz, Lodz, 141/143 Pomorska St., 90-236 Lodz, Poland

²Mycobacterium Genetics and Physiology Unit, Institute of Medical Biology, Polish Academy of Sciences, 106 Lodowa St., 93-232 Lodz, Poland

³Department of Pharmaceutical Sciences, Nesbitt School of Pharmacy, Wilkes University, 84 West South St., Wilkes-Barre, PA 18766, USA

✉e-mail: tomasz.poplawski@biol.uni.lodz.pl

Key words: thiosugars, carbohydrate derivatives

ABSTRACT

Thiosugars are carbohydrate analogs in which one or few of the oxygen atoms were replaced by sulfur. The sulfur atom which is present in the furan and pyran structures, changes biological properties of carbohydrates, as compared to their oxygen analogs. Among others, thiosugars are effective inhibitors of various cellular and enzymatic pathways and also have great therapeutic potential. They are used as a drugs in diabetes and infectious diseases treatment. Recent evidence suggests that these compounds may have therapeutic properties and be also used in the treatment of some pathological conditions, including cancer diseases. This research are aimed towards the development and improvement of the current methods of synthesis of new thiosugars through stabilization of sulfur bonds and *in vitro* and *in vivo* analysis of their potential therapeutic properties. In this work the summary of the latest reports about thiosugars and their application in the medicine is presented for the first time in the Polish language literature.