

Joanna Stefańska^{1*}

¹Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wpłynęło w styczniu 2015 r.

1. Wstęp. 2. Właściwości biologiczne jonoforów karboksylowych i ich zastosowanie. 3. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa naturalnych jonoforów karboksylowych i ich pochodnych. 4. Podsumowanie

Antimicrobial properties of natural carboxylic ionophores and their derivatives

Abstract: Polyether ionophore antibiotics are a large group of natural substances, produced by various species of *Streptomyces*. These agents possess the ability to transport metal cations across lipid membranes, interfere with natural ion transport systems in cells and exhibit a variety of biological properties (antibacterial, antiparasitic, antiinflammatory or anticancer). Several ionophores (e.g. lasalocid, monensin, narasin, salinomycin) are commercially applied as coccidiostatics in veterinary. The purpose of this report is to present an overview of antimicrobial activities of selected ionophores – lasalocid, monensin and salinomycin, and their derivatives.

1. Introduction. 2. Biological properties of carboxylic ionophores and their application. 3. Antimicrobial activity of natural carboxylic ionophores and their derivatives. 4. Summary

Słowa kluczowe: aktywność przeciwbakteryjna, antybiotyki jonoforowe, kokcydiostatyki, kompleksowanie metali

Key words: antibacterial activity, carboxylic ionophores, coccidiostatics, metal complexation

1. Wstęp

Jonofory karboksylowe to duża grupa naturalnych substancji o zróżnicowanej aktywności biologicznej. Wytwarzane są między innymi przez różne gatunki promieniowców. W 1951 roku wyizolowano dwa związki: kwas lasalowy z gatunku *Streptomyces lasaliensis* i nigerycynę z gatunku promieniowców *S. hygroscopicus* [5, 83]. W 1967 roku odkryto monenzynę produkowaną przez *S. cinnamomensis* [31], a w 1974 – salinomycynę wytwarzaną przez *S. albus* [62]. Od tego czasu opisano już ponad 50 gatunków drobnoustrojów (między innymi bakterii z rodzajów: *Streptomyces*, *Actinomadura*, *Enterococcus*, *Bacillus*) produkujących różne jonofory karboksylowe i ponad 120 struktur chemicznych tych związków [15, 90]. Terminy jonofory i antybiotyki przenoszące jony zostały użyte po raz pierwszy w 1967 roku przez Pressmana i wsp. [77], którzy opisali mechanizm działania walinomycyny, (będącej naturalnym jonoforem cyklicznym), polegający na zdolności do wybiórczego wiązania w kompleks kationów potasu i ich transportu przez błony lipidowe. Jonofory mogą być klasyfikowane według różnych kryteriów, np. pochodzenia (naturalne i syntetyczne), budowy chemicznej (np. cykliczne, niecykliczne, karboksylowe, cyklopeptydy) czy sposobu transportowania jonów (przenośnikowe i tworzące kanały – nazywane pseudojonoforami) i ich rodzaju (jony jedno- lub dwuwartościowe) [13, 19, 89].

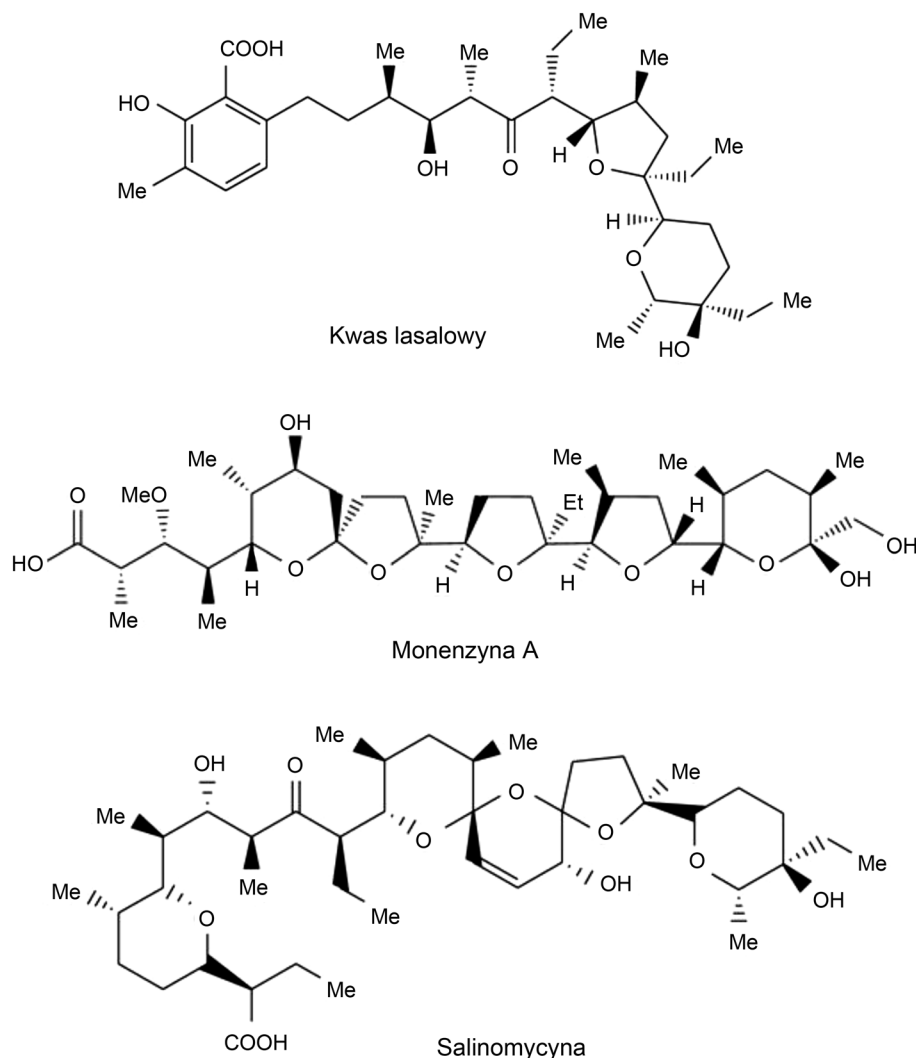
Do naturalnych jonoforów typu przenośnikowego należą niecykliczne jonofory karboksylowe, nazywane także antybiotykami polieteryowymi, np. kalcymycyna, salinomycyna, kwas lasalowy, monenzyna, jonomycyna czy nigerycyna. Cząsteczki tych związków mają budowę niecykliczną, jednak dzięki obecności grupy karboksylowej na jednym końcu i grup hydroksylowych na drugim mogą się tworzyć wiązania wodorowe wewnątrz cząsteczki i powstaje pseudocykliczna struktura, stabilizowana przez te wiązania. Eterowe atomy tlenu są skierowane do wnętrza cząsteczki, powstaje wnęka o charakterze hydrofilowym, w której kompleksowany jest kation [19, 37]. Zależnie od wartościowości transportowanych kationów wyróżnia się polietery jednowartościowe, które mogą transportować tylko kationy jednowartościowe (np. monenzyna A) lub zarówno kationy jedno- jak i dwuwartościowe (np. kwas lasalowy) [90] (Rys. 1).

2. Właściwości biologiczne jonoforów karboksylowych i ich zastosowanie

Polietery antybiotyki jonoforowe wykazują szeroką aktywność biologiczną.

Mechanizm ich działania związany jest ze zdolnością do kompleksowania i transportowania kationów przez błony komórek, zarówno prokariotycznych jak i eukariotycznych [76, 89, 90]. Jonofory obniżają barierę

* Autor korespondencyjny: Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ul. Oczki 3, 02-007 Warszawa; tel. 22 628 08 22; e-mail: jstefanska@wum.edu.pl



Rys. 1. Struktura chemiczna wybranych antybiotyków jonoforowych

energetyczną niezbędną do transportu jonów przez błony lipidowe, które stanowią naturalną barierę dla związków jonowych i katalizują wymianę kation-proton. Kation metalu jest kompleksowany w hydrofilowej wnęce jonoforu, w ten sposób zostaje odizolowany od środowiska. Powstały kompleks jest elektrycznie obojętny i rozpuszczalny w środowisku hydrofobowym, dzięki czemu może przejść przez warstwę lipidową. Po drugiej stronie błony kation jest uwalniany a jonofor wyłapuje proton i taka obojętna cząsteczka jest transportowana na zewnątrz komórki, gdzie proton zostaje oddysocjowany, a jonofor może kompleksować następny kation. Proces taki doprowadza do zaburzenia równowagi sodowo-potasowej i wzrostu ciśnienia osmotycznego we wnętrzu komórki, co prowadzi w końcu do jej śmierci [13, 15, 37, 86].

Jonofory karboksylowe są dobrze wchłaniane po podaniu doustnym i ich toksyczność dla ssaków jest wysoka [6]. Wykazują liczne działania szkodliwe dla komórek. Monenzyna powoduje np. zmniejszenie wydzielania substancji odpowiedzialnych za tworze-

nie zewnętrznych struktur komórkowych, takich jak proteoglikany, kolagen, fibronektyna [51], blokuje wewnątrzkomórkowy transport białek na poziomie aparatu Golgiego, czy osłabia procesy endocytozy, czyli transportu dużych cząstek przez błony komórkowe [62, 65]. Toksyczność jonoforów związana jest z ich mechanizmem działania, czyli zaburzeniem prawidłowego gradientu stężeń jonów prowadzącego do uszkodzeń mitochondriów, w efekcie braku energii niezbędnej do procesów komórkowych i martwicy mięśni [17, 48, 69].

W przypadku monenzyny zaobserwowano efekt toksyczny dla komórek sercowych na skutek zaburzenia prawidłowego transportu jonów sodu przez błony. Efektem tego może być tworzenie pęcherzyków na błonie miocytów i ich obrzęk [65, 82]. Toksyczność jonoforów dla różnych zwierząt jest zróżnicowana. Na przykład dawka LD_{50} monenzyny dla koni wynosi 2–3 mg/kg masy ciała, salinomycyny – 0,6 mg/kg m.c., a kwasu lasalowego ponad 20 mg/kg m.c. Obserwowane objawy zatrucia to np. jadłowstręt, tachykardia, duszność i spadek ciśnienia krwi [24, 32, 70].

Jonofory karboksylowe wykazują silne właściwości cytotoksyczne, dlatego badacze zainteresowali się potencjalnym działaniem przeciwnowotworowym niektórych substancji z tej grupy [44, 80]. Badania *in vitro* nigerycyny potwierdzają jej silne działanie na komórki raka Ehrlicha przebiegającego z wodobrzuszem [59]. Jonomycyna zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* wykazywała działanie hamujące wzrost komórek raka pęcherza moczowego i synergistyczne działanie z cis-platyną na komórki raka nerki [64, 71]. Wykazano również silne hamujące działanie monenzyny na linie komórkowe chłoniaka ludzkiego [74]. W ostatnich latach dużo uwagi badacze poświęcili salinomycynie jako potencjalnej substancji o aktywności przeciwnowotworowej. Gupta i wsp. [28] w swoich badaniach wykazali 100-krotnie wyższą zdolność salinomycyny do zabijania ludzkich macierzystych komórek rakowych w porównaniu z powszechnie stosowanym chemioterapeutycznym – piklitaksem. Badania prowadzone na Uniwersytecie w Heidelbergu wykazały, że salinomycyna indukuje apoptozę w komórkach rakowych różnego pochodzenia [21]. Także nowo syntetyzowane pochodne antybiotyków jonoforowych są badane pod kątem ich aktywności przeciwnowotworowej [37, 41].

Ze względu na silną aktywność przeciw pasożytom z rodzaju *Eimeria*, wywołującym kokcydiozy u ptaków, niektóre z antybiotyków jonoforowych znalazły największe zastosowanie jako kokcydiostatyki w hodowli drobiu [79]. Ponieważ kokcydioza dotyczy w jednakowym stopniu zarówno ptactwa dzikiego, jak i domowego, dość łatwo może się rozprzestrzeniać i dla bardziej wrażliwych gatunków jest wysoce śmiertelna. Wprowadzenie monenzyny jako pierwszego kokcydiostatyku w latach siedemdziesiątych XX wieku przyczyniło się do lepszej kontroli choroby i poprawy poziomu zdrowia w przemysłowej hodowli drobiu. W krajach Unii Europejskiej jest dostępnych kilka komercyjnych preparatów kokcydiostatyków zawierających jonofory, np. monenzynę (preparat Rumensin firmy Elanco), kwas lasalowy (preparat Avatec firmy Zoetis), narazyne (preparat Monteban firmy Elanco) czy salinomycynę (preparat Kokcisan firmy Krka) [7, 49, 80]. Ich stosowanie podlega ścisłej kontroli, Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) ocenia również brak ich szkodliwego działania, zarówno dla zwierząt, konsumentów jak i środowiska.

Antybiotyki jonoforowe działają korzystnie na mikroflorę przewodu pokarmowego zwierząt (np. bydła) poprzez hamowanie nadmiernego namnażania bakterii Gram-dodatnich. Dzięki temu zwiększa się liczba bakterii Gram-ujemnych, których działanie powoduje w układzie pokarmowym wzrost stężenia kwasu propionowego (a zmniejszenie stężenia kwasu octowego i masłowego), a to wpływa na lepsze wchłanianie składników pokarmowych. Dlatego też np. monenzyna

(u bydła) czy salinomycyna (u świń) były stosowane jako antybiotykowe niehormonalne stymulatory wzrostu zwierząt w hodowli przemysłowej [6]. W Polsce od 2006 roku takie zabiegi są oficjalnie zakazane, antybiotyki mogą być u zwierząt stosowane jedynie leczniczo lub dodawane do pasz leczniczych.

Jonofory naturalne jak i syntetyczne są również wykorzystywane w produkcji elektrod jonoselektywnych [22].

3. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa naturalnych jonoforów karboksylowych oraz ich pochodnych

Naturalne jonofory karboksylowe wykazują zróżnicowaną aktywność przeciwbakteryjną, głównie wobec bakterii Gram-dodatnich [49, 58], przeciwprątkową i przeciwpiętownicową [49, 80]. Udowodniono także działanie przeciwwirusowe kilku substancji z tej grupy [36, 81].

Wyizolowano i scharakteryzowano pod względem chemicznym kilkadziesiąt antybiotyków polieterowych produkowanych przez różne gatunki promieniowców, jednak tylko nieliczne zostały poddane bardziej szczegółowym badaniom biologicznym, w tym na aktywność przeciwdrobnoustrojową. Przykładowe jonofory karboksylowe, ich producentów i właściwości podano w Tabeli I, a poniżej opisano wyniki badań aktywności mikrobiologicznej niektórych związków z tej grupy.

Kwas lasalowy, podobnie jak większość jonoforów wykazuje wyraźne działanie przeciwdrobnoustrojowe wobec bakterii Gram-dodatnich, nie jest natomiast aktywny wobec bakterii Gram-ujemnych i grzybów z rodzaju *Candida* [16, 34].

Z przeprowadzonych badań własnych wynika, że wartości najmniejszego stężenia kwasu lasalowego hamującego wzrost szczepów wzorcowych drobnoustrojów z rodzajów: *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus* czy *Micrococcus* wynosiły od 2 do 8 µg/ml [34, 36, 38]. Przebadane nowe kompleksy kwasu lasalowego z aminami (alifatycznymi, aromatycznymi czy alifatyczno-aromatycznymi) wykazywały również aktywność przeciwbakteryjną, chociaż w większości przypadków na podobnym lub nieco niższym poziomie w porównaniu do związku wyjściowego (wartości MIC od 2 do 32 µg/ml [38, 41]. Kwas lasalowy i jego połączenie z alliloaminą działały ponadto na kliniczne szczepy *Staphylococcus aureus*, zarówno metycylinowrażliwe jak i metycylinooporne izolowane z różnych materiałów od pacjentów hospitalizowanych [36]. Badania mikrobiologiczne pokazały, że kompleksowanie kwasu lasalowego z aktywnie biologicznymi aminami nie pozwoliło na uzyskanie działania synergistycznego obydwu związków, ani zwiększenia aktywności w porównaniu z substancją wyjściową.

Tabela I
Przykłady naturalnych jonoforów karboksylowych i ich aktywność

Nazwa	Drobnoustroj wytwarzający	Aktywność
Antybiotyk CP-120509	<i>Actinomadura roseorufa</i> [12]	Działanie na bakterie Gram-dodatnie i krętki <i>Brachyspira (Serpulina) hyodysenteriae</i> , także kokcydiostatyczne wobec <i>Eimeria cervulina</i> [12, 80]
Antybiotyk CP-78545	<i>Streptomyces griseus</i> [11]	Działanie przeciwbakteryjne wobec <i>S. aureus.</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Mycoplasma bovis</i> , <i>Treponema hyodysenteriae</i> (aktualnie <i>Brachyspira hyodysenteriae</i>), działanie kokcydiostatyczne <i>in vitro</i> wobec <i>Eimeria tenella</i> [11]
Antybiotyk K-41	<i>Streptomyces hygroscopicus</i> [85]	Działanie przeciwbakteryjne, przeciwmalaryczne, także na szczepy <i>Plasmodium falciparum</i> oporne na leki [72]
Antybiotyk X-14885A	<i>Streptomyces. chartreusis</i> [91]	Zdolność do kompleksowania kationów dwuwartościowych, działanie przeciwbakteryjne (<i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Treponema hyodysenteriae</i> – aktualnie <i>Brachyspira hyodysenteriae</i>) [91]
Indanomycyna	<i>Streptomyces antibioticus</i> [52]	Działanie przeciwbakteryjne, promotor wzrostu u przeżuwaczy [52]
Jonomycyna	<i>Streptomyces conglobatus</i> [53]	Wybiórcze kompleksowanie kationów dwuwartościowych [25, 53], działanie przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe [64, 71]
Kalcymycyna	<i>Streptomyces. chartreusis</i> [23]	Zdolność do kompleksowania kationów dwuwartościowych, głównie wapnia, działanie przeciwbakteryjne (na bakterie Gram-dodatnie) [29]
Laidlomycyna	<i>Streptomyces eurocidicus</i> [50]	Działanie na bakterie Gram-dodatnie i mykoplazmy, wysoka toksyczność (LD ₅₀ dla myszy – podanie dootrzewnowe 5 mg/kg; podanie podskórne 2,5 mg/kg) [50, 92]
Maduramycyna	<i>Actinomadura rubra</i> (aktualnie <i>Nonomuraea rubra</i>) [20]	Działanie przeciwbakteryjne i kokcydiostatyczne (preparat Cygro-Alpha, stosowany u drobiu) [20, 80]
Narazyna	<i>Streptomyces aureofaciens</i> [4]	Kokcydiostatyk stosowany w paszach leczniczych dla drobiu – Monteban (Elanco), działanie przeciwbakteryjne [18]
Semduramycyna	<i>Actinomadura roseorufa</i> [87]	Silne działanie kokcydiostatyczne, preparat Avax (Phibro) stosowany u drobiu [78]

Inna pochodna, 1-naftylometrylo ester kwasu lasalowego okazał się związkiem o bardzo słabym działaniu na bakterie Gram-dodatnie i podobnie jak związek wyjściowy był nieaktywny wobec pałeczek Gram-ujemnych *Escherichia coli* i *P. aeruginosa* (MIC > 256 µg/ml) i grzybów z rodzaju *Candida* [39].

W kilku ośrodkach wykazano również dość silne działanie kwasu lasalowego na bakterie beztlenowe z rodzajów *Clostridium*, *Bacteroides* i *Peptococcus*. W przypadku klinicznych izolatów *B. fragilis*, opornych na antybiotyki β-laktamowe uzyskane wartości MIC wynosiły od 0,78 do 25 µg/ml [61, 88]. Kwas lasalowy w badaniach *in vitro* wykazywał również aktywność wobec bakterii produkujących kwas mlekowy z rodzajów *Butyrivibrio*, *Eubacterium* i *Lactobacillus* [10].

Kwas lasalowy jak i większość jonoforów karboksylowych nie działa przeciwgrzybiczo, jednak badania na szczurach wykazały, że hamuje wzrost grzybów *Pneumocystis jirovecii* (wcześniej *P. carinii*, klasyfikowanych do pasożytów) poprzez 90% zmniejszenie liczby cyst i trofozooidów u zakażonych szczurów [9, 73].

Monenzyna ze względu na swoje liczne właściwości biologiczne jest jednym z najczęściej badanych antybiotyków jonoforowych. Posiada wyraźną aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec bakterii Gram-dodatnich, a jak potwierdzają różne badania nie działa na bakterie Gram-ujemne i grzyby. Z badań własnych

wynika, że wartości MIC monenzyny wobec szczepów wzorcowych z rodzajów *Staphylococcus*, *Micrococcus* i *Bacillus* wynosiły od 1 do 4 µg/ml, a dla *Enterococcus hirae* – 12,5 µg/ml [55]. Monenzyna wykazywała również silne działanie na kliniczne szczepy z rodzaju *Staphylococcus*, w tym MSSA i MRSA oraz MRSE a wartości MIC wynosiły od 1 do 4 µg/ml [56]. Specyficzne kompleksy monenzyny z niektórymi kationami dwuwartościowymi (kobaltu czy manganu), w których kation nie jest związany we wnęce hydrofilowej wykazywały działanie na bakterie Gram-dodatnie z rodzaju *Bacillus* i *Micrococcus*, natomiast nie działały wobec bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Salmonella* czy *Escherichia* [14]. Badano również aktywność monenzyny wobec beztlenowców i w przypadku izolatów klinicznych z rodzajów *Clostridium* uzyskano wartości MIC od 1,56 do 6,25 µg/ml, *Eubacterium* – MIC od 0,78 do 1,56 µg/ml a dla *Peptostreptococcus* – MIC 0,78 µg/ml. Niewrażliwe okazały się kliniczne izolaty *B. fragilis* i bakterie Gram-ujemne *Veillonella* spp. (MIC > 100 µg/ml) [88]. Monenzyna w badaniach *in vitro* wykazywała także wyraźne działanie na zarodźce *Plasmodium falciparum*, silniejsze w porównaniu z lekiem przeciwmalarycznym – chlorochiną [1].

Ponieważ ciężkie zakażenia związane z biofilmem bakteryjnym powstającym na materiałach medycznych, czy przyrządach diagnostycznych, stanowią poważny

problem terapeutyczny, podjęto również badania nad wpływem niektórych jonoforów na jego tworzenie i przeżywalność. Na przykład w przypadku szczepów komensalnych i izolatów klinicznych *C. perfringens* wykazano silne działanie monenzyny na komórki planktonowe, a uzyskane wartości MIC wynosiły od 0,015 do 2 µg/ml. Hamowała ona również w ok. 50% żywotność komórek bakteryjnych w biofilmie [8]. Badania własne potwierdziły wyraźny hamujący wpływ monenzyny w stężeniu 4 µg/ml ($2 \times$ MIC dla komórek planktonowych) na tworzenie biofilmu przez kliniczne metycylinooporne szczepy *S. epidermidis*.

Badacze podejmują również próby modyfikacji monenzyny w różnych kierunkach, tak aby powstały cząsteczki o potencjalnie lepszych właściwościach biologicznych. Na przykład estryfikacja monenzyny wpływa na zmianę jej właściwości fizykochemicznych. Karboksylowe estry monenzyny w badaniach na bakteriach Gram-dodatnich wykazywały aktywność nieco słabszą od wyjściowego związku (MIC od 6,25 do 100 µg/ml). Ester zawierający dodatkowo ugrupowanie morfoliny w przeciwieństwie do monenzyny, działał, chociaż dość słabo, na grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida*, co jest wynikiem obecności w cząsteczce właśnie tego ugrupowania [43]. Badania wielcząsteczkowych estrów – dimerów czy trimerów monenzyny, kwasu lasalowego i obydwu tych substancji wykazały, że posiadają one aktywność przeciwbakteryjną. Zwiększenie masy cząsteczek wpłynęło jednak na zmniejszenie aktywności w porównaniu ze związkami wyjściowymi [34]. Acyłowe pochodne monenzyny w badaniach *in vitro* wykazywały słabsze działanie wobec bakterii tlenowych jak i beztlenowych, natomiast eter benzyłowy, który ze względu na silnie lipofilny podstawnik prawdopodobnie lepiej rozpuszcza się w błonach lipidowych, działał silniej w porównaniu z monenzyną [66].

Monenzyna należy do jonoforów kompleksujących tylko kationy jednowartościowe, a nowe amidy monenzyny mają zdolność kompleksowania również kationów dwuwartościowych. Badania mikrobiologiczne pokazały, że podobnie jak monenzyna jej amidowe pochodne są również aktywne wobec bakterii Gram-dodatnich [54, 57]. Najlepszą aktywność wykazał amid N-fenylowy, a uzyskane wartości MIC wobec szczepów wzorcowych z rodzajów *Staphylococcus*, *Micrococcus* i *Bacillus* wynosiły od 6,25 do 12,5 µg/ml, jedynie szczep *Enterococcus hirae* był oporny (MIC > 400 µg/ml) [55]. Amid ten działał nieco słabiej od monenzyny na metycylinooporne kliniczne szczepy *S. aureus* i *S. epidermidis* (MIC 6,25–25 µg/l), ale był bardziej aktywny w porównaniu z estrami [56]. Powstały również makrocykliczne laktony monenzyny, które w badaniach na bakteriach beztlenowych wykazały jednak słabszą aktywność, a uzyskane wartości MIC tych związków wobec szczepów *Peptostreptococcus anaerobius* wy-

siły od 25 do 50 µg/ml, podczas gdy MIC niemodyfikowanej monenzyny wynosiło nieco ponad 1 µg/ml [68]. Inna pochodna, 26-fenylamino monenzyna wykazywała bardzo silną aktywność wobec zróżnicowanego spektrum bakterii, w tym gronkowców, paciorkowców, enterokoków, mykobakterii czy mykoplazm oraz beztlenowców z rodzaju *Clostridium*, a uzyskane wartości MIC wynosiły od 0,2 do 6,25 µg/ml i były porównywalne lub nawet niższe od wartości uzyskanych dla kontrolnych chemioterapeutyków. Pochodna ta wykazywała w badaniach wyższą zdolność do transportu kationów Na^+ , co prawdopodobnie zdecydowanie zwiększyło jej aktywność przeciwdrobnoustrojową [84].

Interesującą grupę pochodnych monenzyny stanowią uretany, które wykazują lepszą aktywność przeciwdrobnoustrojową, a także przeciwpasożytniczą i przeciwmalaryczną w porównaniu z monenzyną. Uretan N-fenylowy okazał się pochodną bardziej aktywną od związku wyjściowego, a uzyskane wartości MIC wobec szczepów wzorcowych bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus* spp., *Micrococcus* spp., *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp.) wynosiły od 0,25 do 4 µg/ml. Wykazał on też silne działanie na kliniczne metycylinooporne szczepy *S. aureus* i *S. epidermidis* (MIC od 0,5 do 1 µg/ml) i niewielką aktywność wobec grzybów z rodzaju *Candida* (MIC 100 µg/ml). Wpływ na taką aktywność cząsteczki przypuszczalnie ma obecność wolnej karbonylowej grupy uretanowej [40]. Badania złożonych uretanów monenzyny zawierających dwie cząsteczki połączone różnymi łącznikami, zawierającymi ugrupowania alkilowe lub aryłowe pokazały wyraźną zależność aktywności od budowy. W tym wypadku aktywność zależała głównie od rodzaju podstawnika w części uretanowej cząsteczki. Pochodne zawierające krótszy łańcuch alkilowy (12-węglowy) wykazywały aktywność wobec ziarenkowców Gram-dodatnich, podczas gdy pochodne z dłuższym łańcuchem (np. 18-węglowym) w podstawniku były praktycznie nieaktywne [42].

Z prac poświęconych aktywności przeciwwirusowej monenzyny wynika, że wykazywała ona hamujący wpływ na procesy replikacji wirusów pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej (z rodziny *Rhabdoviridae*) oraz wirusa Sindbis (z rodziny *Togaviridae*) [81]. W grupach badawczych Johnsona [47] oraz Ghosh-Choudhury [26] stwierdzono zdolność monenzyny do blokowania późnych etapów postranslacyjnego przetwarzania glikoprotein wirusów *Herpes simplex* (1 i 2).

Z innych badań wynika, że monenzyna wpływa na zmniejszenie syntezy DNA, skutecznie hamuje replikację i powoduje zmniejszenie liczby powstających wczesnych antygenów mysiego wirusa polio, a także hamuje wnikanie cząstek wirusa Semliki Forest do komórek docelowych [46, 60].

Nigerycyna to jeden z najwcześniej wyizolowanych jonoforów karboksylowych, ma właściwości i strukturę

podobną do monenzyny i najsilniej kompleksuje kationy potasu, ma też zdolność do selektywnego kompleksowania jonów ołowiu [30]. Jej działanie przeciwbakteryjne związane jest z modyfikowaniem transportu kationów potasu przez błony biologiczne [33]. Podobnie jak większość naturalnych związków z tej grupy działa na bakterie Gram-dodatnie, w tym także beztlenowce *B. fragilis* (wartości MIC od 0,39 do 12,5 µg/ml) i *Clostridium* spp. (MIC < 0,049 do 0,195 µg/ml), natomiast nie wykazuje działania na bakterie Gram-ujemne, zarówno tlenowe (np. *E. coli* czy *K. pneumoniae*) jak i beztlenowe (*Veillonella* spp., *Fusobacterium* spp.) [88]. W kilku ośrodkach badano także aktywność przeciwwirusową nigerycyny. Grabley i wsp. [27], potwierdzili hamujący wpływ nigerycyny i jej pochodnej – nigericynolu na wirusy *Herpes simplex*, a Nakamura i wsp. [67] wykazali w badaniach *in vitro* hamowanie replikacji wirusa HIV-1 w zakażonych limfocytach T i monocytach przez niektóre jonofory karboksylowe, w tym nigerycynę, salinomycynę i kwas lasalowy.

Salinomycyna należy do antybiotyków jonoforowych o bardzo szerokim spektrum właściwości biologicznych i stanowi obiekt zainteresowania badaczy na całym świecie. W ostatnich latach w różnych ośrodkach prowadzone są szerokie badania właściwości przeciwnowotworowych salinomycyny [45]. Oprócz właściwości kokcydiostatycznych salinomycyna ma także sine działanie przeciwbakteryjne i jak w przypadku kwasu lasalowego czy monenzyny jest ono skierowane na bakterie Gram-dodatnie. Z licznych badań wynika, że wykazuje silne działanie przeciwgronkowcowe. W badaniach z udziałem szczepów wzorcowych *S. aureus* i *S. epidermidis* jak i metycylinowrażliwych i metycylinoopornych izolatów klinicznych *S. aureus*, uzyskiwane wartości MIC wynosiły od 1 do 4 µg/ml, a dla metycylinoopornych szczepów *S. epidermidis* – od 8 do 16 µg/ml [2, 35, 37]. Podejmowane są również próby modyfikacji cząsteczki salinomycyny w różnych kierunkach. Na przykład pochodne amidowe zawierające w łańcuchach alkilowych atom siarki, tlenu czy azotu wykazywały działanie wobec lekoopornych szpitalnych szczepów gronkowców, jednak słabsze niż niemodyfikowana salinomycyna, a wartości MIC wynosiły od 32 do 64 µg/ml [2].

Pochodne estrowe salinomycyny wykazują zróżnicowaną aktywność przeciwbakteryjną, najsilniejsze działanie, porównywalne z niemodyfikowaną salinomycyną uzyskano w przypadku estru trifluoroetylowego (MIC od 0,5 do 4 µg/ml), działał on także w niewielkim stopniu na grzyby z rodzaju *Candida*. Na aktywność tej pochodnej prawdopodobny wpływ miała obecność atomów fluoru w cząsteczce. W równoległe prowadzonych badaniach pochodna ta wykazała również bardzo silne działanie cytotoksyczne na lekooporne komórki rakowe [3]. Stwierdzono też hamujący wpływ salinomycyny na

tworzenie biofilmu przez różne izolaty beztlenowców *C. perfringens* [8] oraz szczepy *S. epidermidis* izolowane z krwi [badania własne].

4. Podsumowanie

Antybiotyki polieterowe stanowią bardzo ciekawą grupę substancji o szerokim spektrum aktywności biologicznej, w tym przeciwbakteryjnej, przeciwpierwotniakowej i przeciwwirusowej a także przeciwzapalnej i przeciwnowotworowej. Od wielu lat niektóre z tych związków np. monenzyna czy kwas lasalowy, stosowane są w rolnictwie, głównie w hodowli drobiu, ponieważ posiadają silne działanie kokcydiostatyczne. Cały proces działania jonoforów, czyli kompleksowanie kationów metali i ich transport z jednego środowiska wodnego do drugiego przez błony lipidowe powoduje zmianę ciśnienia osmotycznego we wnętrzu komórki bakteryjnej, zaburzenia równowagi sodowo-potasowej i w efekcie prowadzi do jej śmierci. Działanie przeciwbakteryjne jonoforów ze względu na wielkość cząsteczki skierowane jest głównie przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, zarówno tlenowym jak i beztlenowym. Liczne badania wykazały aktywność przeciwgronkowcową kwasu lasalowego, monenzyny czy salinomycyny, również wobec metycylinoopornych szczepów klinicznych gronkowców, zarówno *S. aureus* jak i *S. epidermidis*, także posiadających zdolność tworzenia biofilmu. Aktywność przeciwbakteryjną wykazują także różne, nowo syntetyzowane pochodne antybiotyków jonoforowych.

W ostatnich latach badaczy zainteresowała także aktywność przeciwnowotworowa niektórych jonoforów, np. salinomycyny. Wykazano, że zarówno komórki macierzyste niektórych nowotworów jak i komórki lekooporne są wrażliwe na działanie salinomycyny. Wszystko to skłania badaczy do poszukiwania nowych modyfikacji naturalnych antybiotyków jonoforowych, które prowadziłyby do optymalizacji potencjalnych właściwości farmakologicznych i zmniejszenia toksyczności związków.

Piśmiennictwo

1. Adovelande J., Schrével J.: Carboxylic ionophores in malaria chemotherapy: the effects of monensin and nigericin on *Plasmodium falciparum* *in vitro* and *Plasmodium vinckei petteri* *in vivo*. *Life Sci.* **59**, PL309-PL315 (1996)
2. Antoszczak M., Maj E., Stefańska J., Wietrzyk J., Janczak J., Brzezinski B., Huczyński A.: Synthesis, antiproliferative and antibacterial activity of new amides of salinomycin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24**, 1724–1729 (2014)
3. Antoszczak M., Popiel K., Stefańska J., Wietrzyk J., Maj E., Janczak J., Michalska G., Brzezinski B., Huczyński A.: Synthesis, cytotoxicity and antibacterial activity of new esters of polyether antibiotic – salinomycin. *Eur. J. Med. Chem.* **76**, 435–444 (2014)

4. Berg D.H., Hamill R.L.: The isolation and characterization of narasin, a new polyether antibiotic. *J. Antibiot.* **31**, 1–6 (1978)
5. Berger J., Rachlin A.L., Scott W.E., Sternbach L.H., Goldberg M.W. The isolation of three new crystalline antibiotics from *Streptomyces*. *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5295–5298 (1951)
6. Butaye P., Devriese L.A., Haesebrouck F.: Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on Gram-positive bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 175–188 (2003)
7. Callaway T.R., Edrington T.S., Rychlik J.L., Genovese K.J., Poole T.L., Jung Y.S., Bischoff K.M., Anderson R.C., Nisbet D.J.: Ionophores their use as ruminant growth promotants and impact on food safety. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* **4**, 43–51 (2003)
8. Charlebois A., Jacques M., Archambault M.: Biofilm formation of *Clostridium perfringens* and its exposure to low-dose antimicrobials. *Front. Microbiol.* **5**: 183 (2014)
9. Cirioni O., Giacometti A., Barchiesi F., Scalise G.: *In-vitro* activity of lytic peptides, inhibitors of ion transport systems and ionophorous antibiotics against *Pneumocystis carinii*. *J. Antimicrob. Chemother.* **42**, 141–145 (1998)
10. Dennis S.M., Nagaraja T.G., Bartley E.E.: Effects of lasalocid or monensin on lactate-producing or – using rumen bacteria. *J. Anim. Sci.* **52**, 418–426 (1981)
11. Dirlam J.P., Belton A.M., Chang S-P, Cullen W.P., Huang L.H., Kojima Y., Maeda H., Nismiyama S., Oscarson J.R., Sakakibara T., Tone J., Yamada M., Schulte G.K.: CP-78,545, a new monocarboxylic acid ionophore antibiotic related to zincophorin and produced by a *Streptomyces*. *J. Antibiot.* **42**, 1213–1220 (1989)
12. Dirlam J.P., Bordner J., Chang S.P., Grizzuti A., Nelson T.H., Tynan E.J., Whipple E.B.: The isolation and structure of CP-120,509, a new polyether antibiotic related to semduramicin and produced by mutants of *Actinomadura roseorufa*. *J. Antibiot.* **45**, 1544–1548 (1992)
13. Dobler M. Natural cation-binding agents (w) Comprehensive Supramolecular Chemistry: Molecular recognition: Receptors for ratiion guests, red. G.W. Gokel, Pergamon, New York, USA, 2004, s. 267–313
14. Dorkov P., Pantcheva I.N., Sheldrick W.S., Mayer-Figge H., Petrova R., Mitewa M.: Synthesis, structure and antimicrobial activity of manganese(II) and cobalt(II) complexes of the polyether ionophore antibiotic sodium Monens in A. *J. Inorg. Biochem.* **102**, 26–32 (2008)
15. Dutton C.J., Bank B.J., Cooper C.B.: Polyether ionophores. *Nat. Prod. Rep.* **12**, 165–181 (1995)
16. Edrington T.S., Callaway T.R., Varey P.D, Jung Y.S., Bischoff K.M., Elder R.O., Anderson R.C., Kutter E, Brabban A.D., Nisbet D.J.: Effects of the antibiotic ionophores monensin, lasalocid, laidlomycin propionate and bambarmycin on *Salmonella* and *E. coli* O157:H7 *in vitro*. *J. Appl. Microbiol.* **94**, 207–213 (2003)
17. Elsasser T.H.: Potential interactions of ionophore drugs with divalent cations and their function in the animal body. *J. Anim. Sci.* **59**, 845–853 (1984)
18. Fard R.M.N., Heuzenroeder M.W., Barton M.D.: Antimicrobial and heavy metal resistance in commensal enterococci isolated from pigs. *Vet. Microbiol.* **148**, 276–282 (2011)
19. Ferdani R, Gokel G.W.: Ionophores. (w) *Encyclopedia of supramolecular chemistry*, red. J.L. Atwood, J.W. Steed, Marcel Dekker Inc., 2004, s. 760–766
20. Fleck W.F., Strauss D.G., Meyer J., Porstendorfer G.: Fermentation, isolation and biological activity of maduramycin: a new antibiotic from *Actinomadura rubra*. *Z. Allg. Mikrobiol.* **18**, 389–398 (1978)
21. Fuchs D., Heinold A., Opelz G., Daniel V., Naujokat C.: Salinomycin induces apoptosis and overcomes apoptosis resistance in human cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **394**, 743–749 (2009)
22. Gabrielli C., Hemery P., Letellier P., Masure M., Perrot H., Rahmi M-L, Turmine M.: Investigation of ion-selective electrodes with neutral ionophores and ionic sites by EIS. II. Application to K⁺ detection. *J. Electroanal. Chem.* **570**, 291–304 (2004)
23. Gale R.M., Higgins C.E., Hoehn M.M.: US Patent, 3923823 (1975)
24. Galitzer S.J., Oehme F.W.: A literature review on the toxicity of lasalocid, a polyether antibiotic. *Vet. Hum. Toxicol.* **26**, 322–326 (1984)
25. Gao Z., Li Y., Cooksey J.P., Snaddon T.N., Schunk S., Viseux E.M., McAteer S.M., Kocienski P.J.: A synthesis of an ionomycin calcium complex, *Angewandte Chemie-International Edition*, **48**, 5022–5025 (2009)
26. Ghosh-Choudhury N., Graham A., Ghosh, H.P.: Herpes simplex virus type 2 glycoprotein biogenesis: effect of monensin on glycoprotein maturation, intracellular transport and virus infectivity. *J. Gen. Virol.* **68**, 1939–1949 (1987)
27. Grabley S, Hammann P, Klein R, Seibert G, Winkler I, Kröger A, Ditzel F.: Secondary metabolites by chemical screening 17. Nigericinol derivatives: synthesis, biological activities, and modeling studies. *J. Med. Chem.* **35**, 939–944 (1992)
28. Gupta P.B., Onder T.T., Jiang G., Tao K., Kuperwasser C., Weinberg R.A., Lander E.S.: Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell*, **138**, 645–659 (2009)
29. Guyot J, Jeminet G., Prudhomme M., Sancelme M., Meiniel R.: Interaction of the calcium ionophore A.23187 (calcimycin) with *Bacillus cereus* and *Escherichia coli*. *Let. Appl. Microbiol.* **16**, 192–195 (1993)
30. Hamidinia S.A., Tan B., Erdahl W.L., Chapman C.J., Taylor R.W., Pfeiffer D.R.: The ionophore nigericin transports Pb²⁺ with high activity and selectivity: a comparison to monensin and ionomycin. *Biochemistry*, **43**, 15956–15965 (2004)
31. Haney Jr. M.E., Hoehn M.M.: Monensin, a new biologically active compound. I. Discovery and isolation. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1**, 349–352 (1967)
32. Hanson L.J., Eisenbeis H.G., Givens S.V.: Toxic effect of lasalocid in horses. *Am. J. Vet. Res.* **42**, 456–461 (1981)
33. Harold, F. M., Baarda, J.R.: Effects of nigericin and monactin on cation permeability of *Streptococcus faecalis* and metabolic capacities of potassium-depleted cells. *J. Bacteriol.* **95**, 816–823 (1968)
34. Huczyński A., Domańska A., Paluch I., Stefańska J., Brzezinski B.: Synthesis of new semi-synthetic dipodands and tripodands from naturally occurring polyether ionophores. *Tet. Lett.* **49**, 5572–5575 (2008)
35. Huczyński A., Janczak J., Antoszczak M., Stefańska J., Brzezinski B.: X-ray, FT-IR, NMR and PM5 structural studies and antibacterial activity of unexpectedly stable salinomycin-benzotriazole intermediate ester. *J. Mol. Str.* **1022**, 197–203 (2012)
36. Huczyński A., Janczak J., Rutkowski J., Łowicki D., Pietruczuk A., Stefańska J., Brzezinski B., Bartl F.: Lasalocid acid as a lipophilic carrier ionophore for allylamine: spectroscopic, crystallographic and microbiological investigation. *J. Mol. Str.* **936**, 92–98 (2009)
37. Huczyński A., Janczak J., Stefańska J., Antoszczak M., Brzezinski B.: Synthesis and antimicrobial activity of amide derivatives of polyether antibiotic-salinomycin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**, 4697–4702 (2012)
38. Huczyński A., Janczak J., Stefańska J., Rutkowski J., Brzezinski B.: X-ray, spectroscopic and antibacterial activity studies of the 1:1 complex of lasalocid acid with 1,1,3,3-tetramethylguanidine. *J. Mol. Str.* **977**, 51–55 (2010)
39. Huczyński A., Paluch I., Ratajczak-Sitarz M., Katrusiak A., Stefańska J., Brzezinski B, Bartl F.: Spectroscopic studies, crystal structures and antimicrobial activities of a new lasalocid 1-naphthylmethyl ester. *J. Mol. Str.* **891**, 481–490 (2008)

40. Huczyński A., Ratajczak-Sitarz M., Stefańska J., Kartusiak A., Brzezinski B., Bartl F.: Reinvestigation of the structure of monensin A phenylurethane sodium salt based on X-ray crystallographic and spectroscopic studies, and its activity against hospital strains of methicillin-resistant *S. epidermidis* and *S. aureus*. *J. Antibiot.* **64**, 249–256 (2011)
41. Huczyński A., Rutkowski J., Wietrzyk J., Stefańska J., Maj E., Ratajczak-Sitarz M., Kartusiak A., Brzezinski B., Bartl F.: X-ray crystallographic, FT-IR and NMR studies as well as anticancer and antibacterial activity of the salt formed between ionophore antibiotic Lasalocid acid and amines. *J. Mol. Str.* **1032**, 69–77 (2013)
42. Huczyński A., Stefańska J., Piśmienny M., Brzezinski B.: Spectroscopic, semiempirical studies and antibacterial activity of new urethane derivatives of natural polyether antibiotic – Monensin A. *J. Mol. Struct.* **1034**, 198–206 (2013)
43. Huczyński A., Stefańska J., Przybylski P., Brzezinski B., Bartl F.: Synthesis and antimicrobial properties of Monensin A esters. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 2585–2589 (2008)
44. Huczyński A.: Polyether ionophores – promising bioactive molecules for cancer therapy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**, 7002–7010 (2012)
45. Huczyński A.: Salinomycin – a new cancer drug candidate. *Chem. Biol. Drug Des.* **79**, 235–238 (2012)
46. Iacoangeli A., Melucci-Vigo G., Risuleo G.: The ionophore monensin inhibits mouse polyomavirus DNA replication and destabilizes viral early mRNAs. *Biochimie*, **82**, 35–39 (2000).
47. Johnson D.C., Spea P.G.: Monensin inhibits the processing of herpes simplex virus glycoproteins, their transport to the cell surface, and the egress of virions from infected cells. *J. Virol.* **43**, 1102–1112 (1982)
48. Kart A., Bilgili A.: Ionophore antibiotics: toxicity, mode of action and neurotoxic aspect of carboxylic ionophores. *J. Anim. Vet. Adv.* **7**, 478–751 (2008)
49. Kevin D.A. II, Meujo D.A.F., Hamann M.T.: Polyether ionophores: broad spectrum and promising biologically active molecules for the control of drug-resistant bacteria and parasites. *Expert Opin. Drug. Discov.* **4**, 109–146 (2009)
50. Kitame F., Utsushikawa K., Kohama T.: Laidlomycin, a new antimycoplasmal polyether antibiotic. *J. Antibiot.* **27**, 884–888 (1974)
51. Ledger P.W., Uchida N., Tanzer M.L.: Immunocytochemical localization of procollagen and fibronectin in human fibroblasts: effect of the monovalent ionophore, monensin. *J. Cell Biol.* **87**, 663–671 (1980)
52. Liu C. M., Hermann T. E., Liu M.: X-14547A, a new ionophorous antibiotic produced by *Streptomyces antibioticus* NRRL 8167. Discovery, fermentation, biological properties and taxonomy of the producing culture. *J. Antibiot.* **32**, 95–99 (1979)
53. Liu C.M., Hermann T.E.: Characterization of ionomycin as a calcium ionophore. *J. Biol. Chem.* **253**, 5892–5894 (1978)
54. Łowicki D., Huczyński A., Stefańska J., Brzezinski B.: Spectroscopic semi-empirical and antimicrobial studies of a new amide of monensin A with 4-aminobenzo-15-crown-5 and its complexes with Na⁺ cation at 1:1 and 1:2 ratios. *Tetrahedron*, **67**, 1468–1478 (2011)
55. Łowicki D., Huczyński A., Ratajczak-Sitarz M., Kartusiak A., Stefańska J., Brzezinski B.: Structural and antimicrobial studies of a new N-phenylamide of Monensin A complex with sodium chloride. *J. Mol. Str.*, **923**, 53–59 (2009)
56. Łowicki D., Huczyński A., Stefańska J., Brzezinski B.: Structural characterization and antibacterial activity against clinical isolates of *Staphylococcus* of N-phenylamide of monensin A and its 1:1 complexes with monovalent cations. *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 4050–4057 (2010)
57. Łowicki D., Huczyński A., Stefańska J., B. Brzezinski: Synthesis, structural and antimicrobial studies of a new N-allylamide of monensin A and its complexes with monovalent metal cations. *Tetrahedron* **65**, 7730–7740 (2009)
58. Łowicki D., Huczyński A.: Structure and antimicrobial properties of monensin A and its derivatives: summary of the achievements. *BioMed. Res. Int.* DOI: 10.1155/2013/742149 (2013)
59. Margolis L.B., Novikova I.Y., Rozovskaya I.A., Skulachev V.P.: K⁺/H⁺-antiporter nigericin arrests DNA synthesis in Ehrlich ascites carcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **86**, 6626–6629 (1989)
60. Marsh M., Wellsted J., Kern, Harms E, Helenius A.: Monensin inhibits Semliki Forest virus penetration into culture cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 5297–5301 (1982)
61. Martel A., Devriese L.A., Cauwerts K., De Gussem K., Decostere A., Haesebrouck A.: Susceptibility of *Clostridium perfringens* strains from broiler chickens to antibiotics and anticoccidials. *Avian Pathol.* **33**, 3–7 (2004)
62. Merior M., Sly W.S.: The role of intermediate vesicles in the adsorptive endocytosis and transport of ligand to lysosome by human fibroblasts. *J. Cell Biol.* **96**, 644–650 (1983)
63. Mitani M., T. Yamanishi T., Miyazaki Y.: Salinomycin: a new monovalent cation ionophore. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **66**, 1231–1236, (1975)
64. Miyake H., Hara I., Yamanaka K., Arakawa S., Kamidono S.: Calcium ionophore, ionomycin inhibits growth of human bladder cancer cells both *in vitro* and *in vivo* with alteration of Bcl-2 and Bax expression levels. *J. Urol.* **162**, 916–921 (1999)
65. Mollenhauer H.H., Morre D.J. Rowe L.D.: Alteration of intracellular traffic by monensin; mechanism, specificity and relationship to toxicity. *Biochim. Biophys. Acta*, **1031**, 225–246 (1990)
66. Nagatsu A., Takahashi T., Isomura M., Nagai S., Ueda T. Murakami N., Sakakibara J., Hatano K.: Studies on chemical modification of monensin. V. Synthesis, sodium ion permeability, antibacterial activity, and crystal structure of 7-O-(4-substituted benzyl)monensins. *Chem. Pharm. Bull.* **42**, 2269–2275 (1994)
67. Nakamura M., Kunimoto S., Takahashi Y., Naganawa H., Sakaue M., Inoue S., Ohno T., Takauchi T.: Inhibitory effects of polyethers on human immunodeficiency virus replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* **36**, 492–494 (1992)
68. Nakamura A., Nagai S. Ueda S. Murakami N. Sakakibara J., Shibuya H., Kitagawa I.: Studies on the chemical modification of monensin. III. Synthesis and sodium ion transport activity of macrocyclic monensylamino acid-1,29-lactones. *Chem. Pharm. Bull.* **39**, 1726–1730 (1991)
69. Novilla M.N.: The veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophore. *Vet. Hum. Toxicol.* **34**, 66–70 (1992)
70. Oehme F.W., Pickrel J.A.: An analysis of chronic oral toxicity of polyether ionophore antibiotics in animals. *Vet. Hum. Toxicol.* **41**, 251–257 (1999)
71. Okamoto M., Hara I. Miyake H., Hara S., Gotoh A., Arakawa S., Kamidono S.: Synergistic antitumor effect of ionomycin and cisplatin against renal cell carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Urology* **57**, 188–192 (2001)
72. Otoguro K., Ishiyama A., Ui H., Kobayashi M., Manabe C., Yan G., Takahashi Y., Tanaka H., Yamada H., Omura S.: *In vitro* and *in vivo* antimalarial activities of the monoglycoside polyether antibiotic, K-41 against drug resistant strains of *Plasmodia*. *J. Antibiot.* **55**, 832–834 (2002)
73. Oz H.S., Hughes W.T., Reh J.E. Efficacy of lasalocid against murine *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 191–192 (1997)
74. Park W.H., Seol J.G., Kim E.S., Kang W.K., Im Y.H., Jung C.W., Kim B.K., Lee Y.Y.: Monensin-mediated growth inhibition in human lymphoma cells through cell cycle arrest and apoptosis. *Br. J. Haematol.* **119**, 400–407 (2002)

75. Pressman B. C.: Biological applications of ionophores. *Annu. Rev. Biochem.* **45**, 501–530 (1976)
76. Pressman B.C., Fahim M.: Pharmacology and toxicology of the monovalent carboxylic ionophores. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **22**, 465–490 (1982)
77. Pressman B.C., Harris E.J., Jagger W.S., Johnson J.H.: Antibiotic-mediated transport of alkali ions across lipid barriers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **58**, 1949–1956 (1967)
78. Ricketts A. P., Glazer E. A., Migaki T. T., Olson J. A.: Anticoccidial efficacy of semduramicin in battery studies with laboratory isolates of coccidian. *Poult. Sci.* **71**, 98–103 (1992)
79. Russel J.B: A proposed mechanism of monensin action in inhibiting ruminal bacterial growth: effects on ion flux and proton-motive force. *J. Anim. Sci.* **64**, 1519–1525 (1987)
80. Rutkowski J., Brzezinski B.: Structures and properties of natural polyether antibiotics. *BioMed. Res. Int.* 2013; Article ID 162513 (2013)
81. Schlegel R, Willingham M., Pastan I.: Monensin blocks endocytosis of vesicular stomatitis virus. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* **102**, 992–998 (1981)
82. Shier W.T., DuBourdieu D.J.: Sodium- and calcium-dependent steps in the mechanism of neonatal rat cardiac myocyte killing by ionophores. I. The sodium-carrying ionophore, monensin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **116**, 38–46 (1992)
83. Steinrauf L.K., Pinkerton M., Chamberlin J.W. 1968. The structure of nigericin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **33**, 29–31 (1968)
84. Tanaka R., Nagatsu A., Mizukami H., Ogihara Y., Sakakibara J.: Studies on Chemical modification of monensin IX. Synthesis of 26-substituted monensins and their Na⁺ ion transport activity. *Chem. Pharm. Bull.* **49**, 711–715 (2001)
85. Tsuji N., Nagashima K., Kobayashi M., Wakisaka Y., Kawamura Y.: Two new antibiotics, A218 and K41 isolation and characterization. *J. Antibiot.* **29**, 10–14 (1976)
86. Tsukube H., Takagi K., Higashiyama T., Iwachido T, Hayama N.: Biomimetic membrane transport: interesting ionophore functions of naturally occurring polyether antibiotics toward unusual metal cations and amino acid ester salt. *Inorg. Chem.* **33**, 2984–2987 (1994)
87. Tynan E.J., Nelson T.H., Davies R.A., Wernau W.C.: The production of semduramicin by direct fermentation. *J. Antibiot.* **45**, 813–815 (1992)
88. Watanabe K., Watanabe J., Kuramitsu S., Maruyama H.M.: Comparison of the activity of ionophores with Rother antibactericidal agents against anaerobes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **19**, 519–525 (1981)
89. Westley J.W.: Notation and classification (w) Polyether antibiotics: naturally occurring acid ionophores, red. J.W. Westley, vol. 1. Biology, Marcel Dekker, Inc., New York, 1982, s. 1–20
90. Westley J.W.: Chemical transformations of polyether antibiotics. (w) Polyether antibiotics: naturally occurring acid ionophores, red. J.W. Westley, vol. 2. Chemistry, Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1983, s. 51–87
91. Westley J.W., Liu C. M., Blount J.F.: Isolation and characterization of a novel polyether antibiotic of the pyrroloether class, antibiotic X-14885A. *J. Antibiot.* **36**, 1275–1278 (1983)
92. Yoo J.C., Kim J.H., Ha J.W., Park N.S., Sohng J.K., Park S.C., Kim M.S., Seong C.N.: Production and biological activity of laidlomycin, anti-MRSA/VRE antibiotic from *Streptomyces* sp. CS684. *J. Microbiol.* **45**, 6–10 (2007)