

Pochodne kwasu oleanolowego i ich działanie farmakologiczne

A. CHOŁUJ, W. JANISZOWSKA

Zakład Biochemii Roślin, Instytut Biochemii, Uniwersytet Warszawski,
ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa

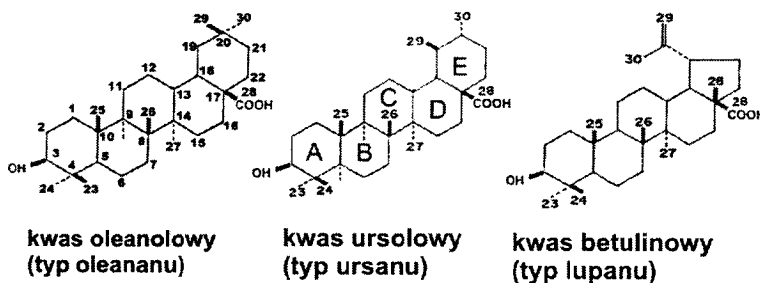
Streszczenie:

Kwas oleanolowy, pentacykliczny triterpen typu oleananu, występuje w postaci wolnej lub znacznie częściej w postaci glikozydów lub glikozydoestrów w co najmniej 120 gatunkach *Magnoliopsylidia*. Związki te występują głównie w roślinach leczniczych i wykazują działanie przeciwzapalne, immunomodulujące, cytotoksyczne, antynowotworowe, przeciwwirusowe, bakteriobójcze lub pierwotniakobójcze, przy czym możemy zaobserwować wyraźną zależność pomiędzy ich strukturą a funkcją. W związku z tym wydają się być obiecującymi lekami pochodzenia naturalnego.

Słowa kluczowe: kwas oleanolowy, saponiny, struktura, występowanie, aktywność farmakologiczna

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie związkami roślinnymi jako komplementarnymi lekami w zapobieganiu i zwalczaniu różnych chorób układu krążenia, nowotworowych, cukrzycy czy otyłości. Stwierdzono, że w roślinach stosowanych od tysiącleci w medycynie naturalnej występują w znacznych ilościach pentacykliczne związki triterpenowe, których glikozydowe pochodne noszą nazwę saponin i wykazują różnorodne aktywności biologiczne [1].

Triterpeny pentacykliczne są zbudowane z pięciu skondensowanych pierścieni, z których cztery (A, B, C, D) są zawsze sześciocłonowe, natomiast piąty (E) może być sześć- lub pięciocłonowy. Na podstawie różnic w położeniu grup metylowych w pierścieniach wyróżniono wiele typów triterpenów pentacyklicznych [2, 3], z których najczęściej występujące w roślinach to typy oleananu, ursanu i lupanu (Ryc. 1)



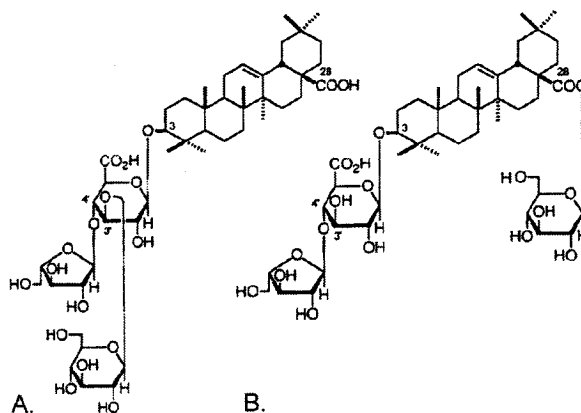
Ryc. 1. Podstawowe struktury triterpenów pentacyklicznych.

BUDOWA KWASU OLEANOLEWEGO I JEGO POCHODNYCH

Kwas oleanolowy posiadający grupę $-OH$ w pozycji C_3 i grupę $-COOH$ w pozycji C_{17} , występuje w postaci wolnej i znacznie częściej w postaci glikozydów, kiedy to cząsteczka cukru lub łańcuch cukrowy jest dołączony do grupy hydroksylowej oraz glikozydoestrów, gdy cukier lub łańcuch cukrowy jest dołączony do grupy karboksylowej. Część cukrowa zawierająca od jednej do dziesięciu reszt w prostym lub rozgałęzionym łańcuchu przyłączona tylko do jednej grupy funkcyjnej aglikonu tworzy monodesmocyd (Ryc. 2a), a do obu – bisdesmocyd (Ryc. 2b).

Najczęściej występującymi cukrami są β -D-glukopiranoza, α -L-ramnopiranoza, β -D-galaktopiranoza, β -D-ksylopiranoza, α -L-arabinofuranoza i kwas β -D-glukuronowy, które czasami mogą być zmetylowane, zacetylowane lub połączone z unikatowymi podstawnikami [4, 5, 6]. Grupa karboksylowa aglikonu może być także zacylowana, a do grupy hydroksylowej mogą być przyłączone inne związki niż cukry [5].

Możliwość przyłączenia różnej liczby różnych reszt cukrowych oraz innych podstawników w różne miejsca aglikonu bądź cukru decyduje o dużej różnorodności pochodnych kwasu oleanolowego występujących w roślinach.

Ryc. 2. Glikozydy kwasu oleanolowego z *Aralia elata*. A. Stipuleanozyd R_1 (monodesmocyd)
B. Chikusetsusaponina IV (bisdesmocyd).

ROZMIESZCZENIE POCHODNYCH KWASU OLEANOLEWEGO W ROŚLINIE

Wolny kwas oleanolowy i jego pochodne występują w conajmniej stu dwudziestu gatunkach roślin dwuliściennych [7]. Są obecne we wszystkich częściach rośliny (Tab. 1), tj. w korzeniach, bulwach, liściach, kwiatach, owocach i nasionach. Na ogół są one izolowane jedynie z jednego lub dwóch organów stosowanych jako surowiec farmakopealny, co nie oznacza, że nie występują one w pozostałych częściach danej rośliny. Jedyną do tej pory kompleksowo zbadaną rośliną jest nagietek lekarski (*Calendula officinalis*), w którym glikozydy kwasu oleanolowego występują we wszystkich organach, lecz w różnych ilościach i proporcjach [8, 9, 10].

Tabela 1.

Występowanie pochodnych kwasu oleanolowego w roślinie.

organ	gatunki roślin
korzeń	<i>Aralia elata</i> [11], <i>Achyranthes faurei</i> [4], <i>Beta vulgaris</i> [5], <i>Calendula officinalis</i> [10], <i>Clematis chinensis</i> [12], <i>Clematis montana</i> [13], <i>Panax ginseng</i> [6, 14, 15, 16], <i>Panax japonicus</i> [17], <i>Panax zingiberensis</i> [18], <i>Platycodon grandiflorum</i> [19], <i>Polyscias fruticosa</i> [20], <i>Pulsatilla patent</i> [21], <i>Viguiera decurrens</i> [22],
bulwa	<i>Ficaria ranunculoides</i> [21], <i>Leontice kiangnanensis</i> [23], <i>Talinum tenuissimum</i> [24],
liście	<i>Acanthopanax nipponicus</i> [25], <i>Beta vulgaris</i> [5], <i>Calendula officinalis</i> [9], <i>Clematis montana</i> [26], <i>Eucalyptus camaldulensis</i> [27], <i>Gymnema sylvestre</i> [28], <i>Hedera helix</i> [29], <i>Ilex paraguariensis</i> [30], <i>Plantago major</i> [31], <i>Polyscias fruticosa</i> [20], <i>Rosmarinum officinalis</i> [32], <i>Vaccinium myrtillus</i> [31], <i>Salvia officinalis</i> [31], <i>Syzygium aromaticum</i> [33], <i>Thymus wilddenowii</i> [34], <i>Viscum album</i> [35],
kwiaty	<i>Calendula officinalis</i> [8], <i>Helianthus annuus</i> [36], <i>Sambucus nigra</i> [37],
owoce	<i>Caesalpinia paraguariensis</i> [38], <i>Catunaregam nilotica</i> [39], <i>Hedera helix</i> [40], <i>Kochia scoparia</i> [41], <i>Phytolacca dodecandra</i> [42], <i>Prunus spinosa</i> [43], <i>Randia dumetorum</i> [44], <i>Sapindus emarginatus</i> [45],
nasiona	<i>Calendula officinalis</i> [10], <i>Chenopodium quinoa</i> [46], <i>Momordica cochinchinensis</i> [3],
części nadziemne	<i>Anemone rivularis</i> [47], <i>Bassia muricata</i> [48], <i>Calendula arvensis</i> [29, 49], <i>Chamaenerion angustifolium</i> [31], <i>Euphorbia geniculata</i> [50], <i>Fagonia arabica</i> [51], <i>Glechoma hederacea</i> [31], <i>Hysopus officinalis</i> [31], <i>Leonurus cardiaca</i> [31], <i>Melissa officinalis</i> [31], <i>Melilotus officinalis</i> [31], <i>Origanum maiorana</i> [51], <i>Prunella vulgaris</i> [31], <i>Thymus vulgaris</i> [31].

AKTYWNOŚĆ FARMAKOLOGICZNA KWASU OLEANOLEWEGO I JEGO POCHODNYCH

Ostatnio kwas oleanolowy i jego pochodne budzą duże zainteresowanie przemysłu farmaceutycznego, ponieważ coraz częściej ujawniane są ich różnorodne aktywności biologiczne.

Aktywność przeciwzapalna

Panax ginseng swoje właściwości immunomodulujące, przeciwgorączkowe, przeciwutleniające i hepatoprotekcyjne zawdzięcza aktywnym związkom występującym w korzeniu, wśród których zidentyfikowano ginsenozyd Ro - 3-O-β-D-glukopiranozylo-(1→2)-β -D-glukuronopiranozylo, 28-O-β -D-glukopiranozyd kwasu

oleanolowego. Związek ten podawany doustnie myszom z zapaleniem zaindukowanym wstrzyknięciem kwasu octowego zmniejsza przepuszczalność naczyń krwionośnych. Redukuje także opuchliznę łap szczurów zaindukowaną wstrzyknięciem karageniny. Autorzy sugerują, że jego działanie jest związane z hamowaniem wydzielania histaminy wpływającej na zwiększenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń krwionośnych [16].

Z kolei Ismaili i wsp. [34] stwierdzili, że w liściach *Thymus wildenowii* - rośliny wykorzystywanej w marokańskiej medycynie ludowej jako lek na reumatyzm – występują m.in. kwas oleanolowy i ursolowy. W badaniach *in vivo* wykazali, że jedynie te związki mają działanie przeciwzapalne, przy czym działanie kwasu ursolowego jest dwa razy silniejsze niż kwasu oleanolowego. O różnicy w intensywności działania decyduje więc jedynie budowa pierścienia E (Ryc. 1).

Działanie immunostymulacyjne

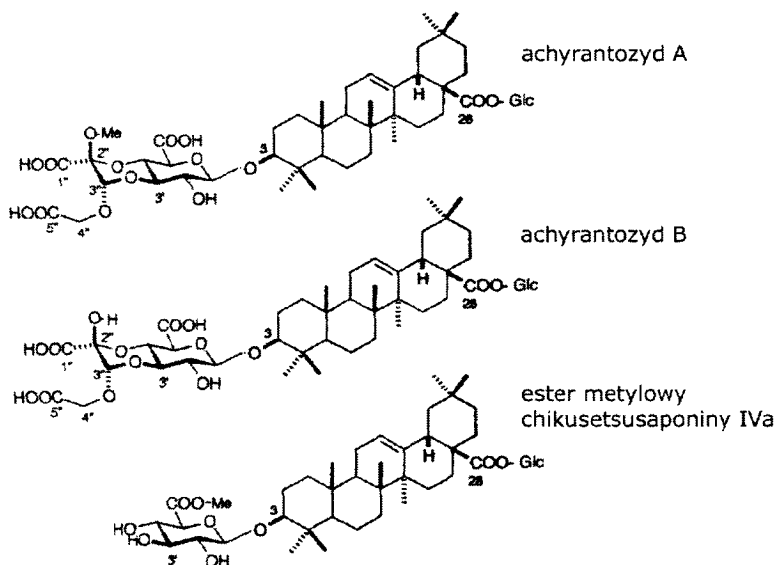
Stosowana w indyjskiej medycynie *Randia dumetorum* zawiera cztery glikozydy kwasu oleanolowego: 3-O-β-D-glukopiranozylo-(1→4)-β-D-glukopiranozylo-(1→3)-β-D-glukuronopiranozyd, 3-O-β-D-glukopiranozylo-(1→2)-β-D-glukopiranozyd, 3-O-β-D-glukopiranozylo-(1→3)-β-D-glukopiranozyd i 3-O-β-D-glukopiranozylo-(1→3)-β-D-glukuronopiranozyd. W badaniach *in vitro* wykazano, że każdy z nich znacząco wzmacnia proliferację ludzkich limfocytów, bez względu na to, czy pierwszym cukrem dołączonym do grupy hydroksylowej aglikonu jest glukoza, czy jej utleniona pochodna – kwas glukuronowy, nie ma też znaczenia to, do której grupy hydroksylowej tych cukrów są dołączone kolejne cząsteczki glukozy [44].

Działanie cytotoksyczne i antynowotworowe

Od lat trwają poszukiwania naturalnych związków, które mogłyby znaleźć zastosowanie w terapii nowotworowej, zarówno w chemioterapii jak i w prewencji nowotworów. Stwierdzono, że achyrantozyd A i B oraz 6'-metylochikusetsusaponina IVa (Ryc. 3) wyizolowane z korzeni *Achyranthes faureri* są toksyczne dla komórek ludzkiego raka jelita grubego oraz mysich komórek czerniaka [4]. Wśród nich największą cytotoksyczność wykazywał achyrantozyd A, mniejszą ester chikusetsusaponiny IVa, a tylko nieznaczną achyrantozyd B. We wszystkich testowanych glikozydach do grupy karboksylowej aglikonu dołączona jest glukoza. Natomiast do grupy hydroksylowej przyłączony jest kwas glukuronowy zmetylowany lub połączony z unikatowym podstawnikiem wolnym albo zmetylowanym. Różnice w budowie podstawników dołączonych do kwasu glukuronowego decydują o aktywności poszczególnych związków.

W komórkach rakowych potrzebujących więcej energii niż normalne zwiększony jest transport glukozy, dlatego też prowadzone są poszukiwania substancji hamujących ten proces. Zbadano działanie osiemnastu saponin wyizolowanych

z korzeni *Panax zingiberensis* na transport glukozy do komórek nowotworowych Ehrlicha, oznaczając pobieranie przez nie 2-deoksy-D-glukozy (2-DG). Wśród nich szczególnie silne działanie wykazał zingibrozyd R₁ (diglukozyd kwasu oleanolowego). Przy stężeniu 100 μM hamował on wchłanianie 2-DG aż o 58%. Autorzy uznali, że działa on na zasadzie kompetencyjnego hamowania transportu glukozy przez komórki rakowe [18].



Ryc. 3. Saponiny z *Achyrantes faureri*.
Glc- glukoza
Me- reszta metylowa

Działanie antymutagenne

Poszukiwane są również związki antymutagenne niwelujące kancerogenne skutki niektórych substancji chemicznych. Stosując test Ames, zbadano właściwości antymutagenne 3-O-monoglukuronozidu kwasu oleanolowego i jego pochodnych wyizolowanych z kwiatów *Calendula officinalis*, pochodnych 3-O-monoglukozylu z części nadziemnych *Calendula arvensis* oraz saponiny βH (3-O-α-L-rampiranozylo(1→2)-α-L-arabinopiranozyd kwasu oleanolowego) z liści *Hedera helix*. Stwierdzono, że saponiny z *C. arvensis* i saponina βH, w przeciwieństwie do saponin z *C. officinalis*, hamują mutagenne działanie benzopirenu, a jedynie βH hamuje mutagenne działanie stężonego moczu palacza [29]. Wyniki te sugerują, że budowa cząsteczki cukru bezpośrednio dołączonej do aglikonu decyduje o aktywności antymutagennej glikozydów kwasu oleanolowego.

Działanie hepatoprotekcyjne

Wykazano, że wolny kwas oleanolowy i jego pochodne glikozydowe występujące w *P. ginseng* chronią hepatocyty i hamują cytotoksyczność zaindukowaną tetrachlorkiem węgla w badaniach *in vitro*, przy czym pojedyncze saponiny działają równie silnie jak wolny kwas oleanolowy [14]. Oznacza to, że ani obecność, ani budowa łańcucha cukrowego dołączonego do grupy hydroksylowej, a także dołączenie reszty glukozy do grupy karboksylowej aglikonu praktycznie nie zmienia wysokiej aktywności kwasu oleanolowego.

Działanie przeciwcukrzycowe

Zbadano działanie hipoglikemiczne wolnego kwasu oleanolowego i jego glikozydów występujących w korzeniach *Aralia elata* i określono zależność pomiędzy ich strukturą a aktywnością. Wykazano, że o aktywności hipoglikemicznej tych związków decyduje wolna grupa karboksylowa kwasu oleanolowego oraz obecność łańcucha cukrowego dołączonego do grupy hydroksylowej aglikonu, a o sile działania decyduje budowa tego łańcucha [11].

Z kolei określono mechanizm działania hipoglikemicznego dwóch monodezmoydów kwasu oleanolowego wyizolowanych z owoców *Kochia scoparia*. Badając ich wpływ na obniżanie poziomu glukozy we krwi, stwierdzono, że glikozydy te wykazują działanie hipoglikemiczne u szczurów, którym podano glukozę doustnie, lecz nie u szczurów, którym podano ją dożylnie. A więc hipoglikemiczna aktywność tych związków wynika z hamowania transportu glukozy przez komórki nabłonka jelita, nie wpływa natomiast na wydzielanie insuliny [41].

Działanie hemolityczne

Od kilkudziesięciu lat znane są właściwości hemolityczne saponin triterpenoidowych. Ostatnio zbadano działanie hemolityczne glikozydów kwasu oleanolowego wyizolowanych z owoców *Catunaregam nilotica* (Tab. 2) i wykazano, że stężenie saponin 1, 2 i 3 powodujące 50-procentową hemolizę bydłych erytrocytów wynosiło odpowiednio 16, 3 i 2 ppm. Diglikozyd (saponina 3) ma największą aktywność hemolityczną. Dołączenie ramnozy do drugiej glukozy (saponina 2) nieco ją zmniejsza, natomiast dołączenie cząsteczki glukozy prowadzące do wytworzenia rozgałęzionego łańcucha (saponina 1) zmniejsza tę aktywność aż ośmiu razy [39]. Wyniki te wskazują, że aktywność hemolityczna zależy nie tylko od rodzaju cukru, ale także od liczby reszt cukrowych oraz od tego czy łańcuch jest prosty czy rozgałęziony.

Tabela 2.

Glikozydy kwasu oleanolowego z *Catunaregam nilotica*.

saponina	struktura łańcucha cukrowego
1	3-O-β-D-glukopiranozylo-(1→3)-[β-D-glukopiranozylo (1→2)]-β-D-glukopiranozyd
2	3-O-α-L-ramnopiranozylo-(1→3)-β-D-glukopiranozylo(1→2)-β-D-glukopiranozyd
3	3-O-β-D-glukopiranozylo-(1→3)-β-D-glukopiranozyd

Działanie antywirusowe, antybakteryjne i pierwotniakobójcze

Niektóre glikozydy kwasu oleanolowego wykazują działanie antywirusowe. Zbadano działanie pojedynczych glikozydów wyizolowanych z części nadziemnych *C. arvensis* (Tab. 3) na rozwój wirusa pryszczycy (VSV) i rinowirusa (HRV) [49]. Wszystkie zaburzały replikację wirusa VSV, podczas gdy namnażanie rinowirusa hamowała wyraźnie tylko saponina 3 i w niewielkim stopniu saponina 4. W obu tych saponinach do grupy hydroksylowej dołączony jest kwas glukuronowy, do którego przyłączona jest galaktoza. Przyłączenie glukozy do grupy karboksylowej aglikonu saponiny 4 (saponina 3) zdecydowanie zwiększa aktywność, natomiast zastąpienie kwasu glukuronowego glukozą (saponiny 1 i 2) lub dołączenie reszty glukozy do kwasu glukuronowego w pozycji 4' (saponina 5) znosi całkowicie działanie przeciw rinowirusowi. Wyniki te wskazują, że aktywność antywirusowa glikozydów kwasu oleanolowego zależy od budowy łańcucha cukrowego dołączonego do grupy hydroksylowej i obecności glukozy przyłączonej do grupy karboksylowej aglikonu.

Tabela 3.

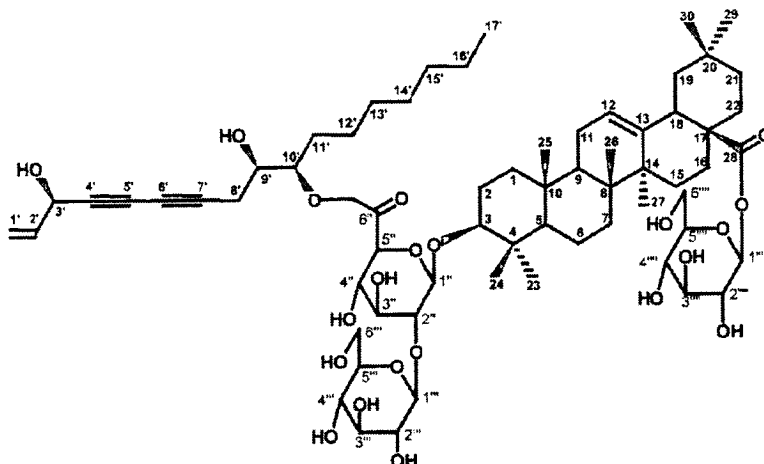
Saponiny z *Calendula arvensis*.

saponina	budowa części cukrowej
1	3-O-β-D-galaktopiranozylo-(1→3)-β-D-glukopiranozylo, 28-O-β-D-glukopiranozyd
2	3-O-β-D-galaktopiranozylo-(1→3)-β-D-glukopiranozyd,
3	3-O-β-D-galaktopiranozylo-(1→3)-β-D-glukuronopiranozylo, 28-O-β-D-glukopiranozyd
4	3-O-β-D-galaktopiranozylo-(1→3)-β-D-glukuronopiranozyd
5	3-O-β-D-galaktopiranozylo-(1→3)-[β-D-glukopiranozylo-(1→4)]-β-D-glukuronopiranozylo, 28-O-β-D-glukopiranozyd

Zingibrozyd R₁ z rodzaju *Panax* nie tylko hamuje transport glukozy, ale także wykazuje aktywność przeciwko wirusowi HIV [18]. Również poliacetylenoginsenozyd-Ro (Ryc. 4) wyizolowany z *P. ginseng*, hamuje replikację HIV-1 w warunkach *in vitro* w przeciwieństwie do ginsenozydu Ro [6], a więc o jego aktywności decyduje obecność poliacetylenowego podstawnika w części cukrowej.

Frakcja lipidowa uzyskana z jadalnych owoców argentyńskiej rośliny *Caesalpinia paraguariensis* wykazująca silne działanie antybiotyczne zawiera związki terpeno-

we, z których jedynie kwas oleanolowy jest aktywny przeciwko *Bacillus subtilis* oraz dwóm szczepom *Staphylococcus aureus* (opornemu i wrażliwemu na metycylinę) [38].



Ryc. 4. Poliacetylenoginsenozyd.

Z kolei wyciąg z liści *Rosmarinum officinalis*, od wieków znany z antyseptycznych właściwości, działa zabójczo na pasożytniczego pierwotniaka *Trypanosoma cruzi* [32]. Z występujących w nim trzech triterpenowych kwasów betulinowy nie wykazuje żadnej aktywności, natomiast kwas oleanolowy wykazuje działanie przeciwko temu wiciowcowi, ale słabsze niż kwas ursulowy. O aktywności tych związków decyduje więc budowa pierścienia E (musi być on sześć-, a nie pięcioczłonowy) oraz miejsce położenia grup metylowych w tym pierścieniu (Ryc. 1).

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach coraz liczniejsze badania wykazują, że glikozydy kwasu oleanolowego, rzadziej wolny kwas, mają różnorodne właściwości farmakologiczne, co sugeruje, że mogą stać się one skutecznymi lekami pochodzenia naturalnego. Na podstawie badań można wyraźnie zaobserwować związek między strukturą a funkcją tych triterpenoidów. O aktywności glikozydów decydują bardzo często: budowa pierwszego cukru dołączonego do grupy hydroksylowej kwasu oleanolowego, liczba i rodzaj pozostałych reszt cukrowych tworzących łańcuch, rodzaj łańcucha (prosty lub rozgałęziony) oraz wolna lub zablokowana grupa karboksylowa aglikonu. Jednocześnie powszechne występowanie wolnego kwasu oleanolowego i jego pochodnych w ziołach i roślinach jadalnych, stwarza duże możliwości praktycznego wykorzystania zarówno ekstraktów roślinnych, jak i samych roślin, a także coraz częściej wyprowadzanych kultur *in vitro*, w przemyśle farmaceutycznym, spożywczym i kosmetycznym.

LITERATURA

1. Patočka J. Biologically active pentacyclic triterpenes and their current medicine signification. *J App Biomed* 2003; 1(1):7- 12.
2. Mahato SB, Nandy AK, Roy G. Triterpenoids. *Phytochemistry* 1992; 31(7):2199-249.
3. Mahato SB, Sarkar SK, Poddar G. Triterpenoid saponins. *Phytochemistry* 1988; 27(10):3037-67.
4. Ida Y, Satoh Y, Katoh M, Katsumata M, Nagasao M, Yamaguchi K et al. Achyranthosides A and B, novel cytotoxic saponins from *Achyranthes faurei* roots. *Tetrahedron Lett* 1994; 35(37):6887-90.
5. Massiot G, Dijoux MG, Lavaud C, Le Men-Olivier L, Connolly JD, Sheeley DM. Seco-glycosides of oleanolic acid from *Beta vulgaris*. *Phytochemistry* 1994; 37(6):1667-70.
6. Zhang H, Lu Z, Tan GT, Qiu S, Farshworth NR, Pezzuto JM, Fong HS. Polyacetyleneginsenoside-Ro, a novel triterpene saponin from *Panax ginseng*. *Tetrahedron Lett* 2002; 43(6):973-7.
7. Liu J. Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid. *J Ethnopharmacol* 1995; 49(2). 57-68.
8. Kasprzyk Z, Wojciechowski Z. The structure of triterpenic glycosides from flowers of *Calendula officinalis* L. *Phytochemistry* 1967; 6(1):69-75.
9. Kasprzyk Z, Wojciechowski Z, Janiszowska W. Incorporation of 1-¹⁴C-acetate into glycosides of oleanolic acid in *Calendula officinalis*. *Phytochemistry* 1970; 9(3):561-4.
10. Ruszkowski D, Szakiel A, Janiszowska W. Metabolism of [3-³H]oleanolic acid in *Calendula officinalis* roots. *A P P* 2003; 25(4):311-7.
11. Yoshikawa M, Matsuda H, Harada E, Murakami T, Wariishi N, Yamahara J et al. Elatoside E, a new hypoglycemic principle from the root cortex of *Aralia elata*: structure related hypoglycemic activity of oleanolic acid glycosides. *Chem Pharm Bull* 1994; 42(6):1364-6.
12. Shao B, Qin G, Xu R, Wu H, Ma K. Triterpenoid saponins from *Clematis chinensis*. *Phytochemistry* 1995; 38(3):1473-5.
13. Thapliyal RP, Bahuguna RP. An oleanolic acid based bisglycoside from *Clematis montana* roots. *Phytochemistry* 1993; 34(3):861-2.
14. Hikino H, Kiso Y, Kinouchi J, Sanada S, Shoji J. Antihepatotoxic action of ginsenosides from *Panax ginseng* roots. *Planta Med* 1985; 51(1):62-4.
15. Matsuda H, Namba K, Fukada S, Tani T, Kubo M. Pharmacological study on *Panax ginseng* C.A. Mayer. III. Effects of red ginseng on experimental disseminated intravascular coagulation. (2). Effects of ginsenosides on blood coagulative and fibrolytic system. *Chem Pharm Bull* 1986; 34(3):1153-7.
16. Matsuda H, Samukawa K, Kubo M. Anti-inflammatory activity of ginsenoside Ro. *Planta Med* 1989; 56(1):19-23.
17. Matsuda H, Samukawa K, Fukuda S, Shimoto H, Chung-Ning T, Kubo M. Studies of *Panax japonicus* fibrinolysis. *Planta Med* 1989; 55(1):18-21.
18. Hasegawa H, Matsumiya S, Murakami C, Kurokawa T, Kasai R, Ischibashi S et al. Inhibitory effect of some triterpenoid saponins on glucose transport in tumor cells and its application to in vitro cytotoxic and antiviral activities. *Planta Med* 1994; 60(2):240-7.
19. Dharmananda S. Platycodon and other Chinese herbs with triterpene glycosides. <http://www.itmonline.org/arts/latyg.htm> 2000.
20. Huan VD, Yamamura S, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K, Nham NT et al. Oleanane saponins from *Polyscias fruticosa*. *Phytochemistry* 1998; 47(3):451-7.
21. Agarwal SK, Rastogi R. Triterpenoid saponins and their genins. *Phytochemistry* 1974; 13(12):2623-45.
22. Marquina S, Maldonado N, Garduno-Ramirez EA, Villarreal ML, Navarro V, Bye R et al. Bioactive oleanolic acid saponins and other constituents from the roots of *Viguiera decurrens*. *Phytochemistry* 2001; 56(1):93-7.
23. Chen W, Wu WW, Sticher O, Nanz D. Leonticins A-C, three octasaccharide saponins from *Leontice kianganensis*. *J Nat Prod* 1996; 59(8):722-8.
24. Gafner F, Msonthi DJ, Hostettman K. Molluscicidal saponins from *Talinum tenissinum*. *Helv Chim Acta* 1985; 68(5):555-9.
25. Miyakoshi M, Shirasuna K, Hirai Y, Shingu K, Isoda S, Shoji J et al. Triterpenoid saponins of *Acanthopanax nipponicus* leaves. *J Nat Prod* 1999; 62(3):445-8.

26. Bahuguna RP, Jangwan JS, Sakakibara T. Clemantoside-A, a bisglycoside from *Clematis montana*. *Phytochemistry* 1989; 28(9):2511-13.
27. Siddiqui BS, Sultana I, Begum S. Triterpenoidal constituents from *Eucalyptus camaldulensis* var. obtusa leaves. *Phytochemistry* 2000; 54(8):861-5.
28. Ye WC, Zhang QW, Liu X, Che CT, Zhao SH. Oleanane saponins from *Gymnema sylvestre*. *Phytochemistry* 2000; 53(8):893-9.
29. Elias R, Meo MD, Vidal-Ollivier E, Laget M, Balansard G, Dumenil G. Antimutagenic activity of some saponins isolated from *Calendula officinalis* L., *C. arvensis* and *Hedera helix* L. *Mutagenesis* 1990; 5(4):327-31.
30. Martinet A, Ndjoko K, Terreaux C, Marston A, Hostettmann K, Schutz Y. NMR and LC-MSN characterisation of two minor saponins from *Ilex paraguariensis*. *Phytochem Anal* 2001; 12(1):48-52.
31. Strzelecka H, Kowalski J. *Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa*. Warszawa: PWN, 2000:44, 65, 68, 189, 314, 329, 374, 511, 525, 536, 577, 594.
32. Fumiko A, Yamauchi T, Nagano T, Kinjo J, Okabe H, Higo H et al. Ursolic acid as a trypanocidal constituent in rosemary. *Biol Pharm Bull* 2002; 25(11):1485-7.
33. Cai L, Wu CD. Compounds from *Syzygium aromaticum* possessing growth inhibitory activity against oral pathogens. *J Nat Prod* 1996; 59(10):987-90.
34. Ismaili H, Tortora S, Sosa S, Fkih-Tetouani S, Ildrissi A, Della Loggia R et al. Topical anti-inflammatory activity of *Thymus willdenowii*. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53(12):1645-52.
35. Wollenweber E, Wieland A, Hass K. Epicuticular waxes and flavonoid aglycones of the european mistletoe, *Viscum album* L. *Z Naturforsch [C]* 2000; 55(5-6):314-7.
36. Kasprzyk Z, Wojciechowski Z, Kuczevska-Jankowska A. The glycosides of triterpenic acid from *Helianthus annuus* L. Flowers. *Bull Acad Polon Sci* 1966; 14(11-12):747-9.
37. Bisset RG, Wichtl M. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton: CRC Press, 2001:167,446.
38. Woldemichael GM, Singh MP, Maiese WM, Timmermann BN. Constituents of bacterial extract of *Caesalpinia paraguariensis* Burk. *Z Naturforsch [C]* 2003; 58(1-2):70-5.
39. Lemmich E, Cornett C, Furu P, Jorstian C, Knudse DA, Olsen CE et al. Molluscicidal saponins from *Catunaregam nilotica*. *Phytochemistry* 1995; 39(1):63-8.
40. Bedir E, Kirmizipekmez H, Stitcher O, Cal D. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry* 2000; 53(8):905-9.
41. Matsuda H, Li Y, Murakami T, Matsumara J, Yamahara J, Yoshikawa M. Antidiabetic principles of natural medicines. III. Structure-related inhibitory activity and action mode of oleanolic acid glycosides on hypoglycemic activity. *Chem Pharm Bull* 1998; 46(9):1399-403.
42. Parkhurst PM, Thomas WD, Skinner WA. Molluscicidal saponins of *Phytolacca dodecantra*: Oleanoglycotoxin-A. *Phytochemistry* 1973; 12(6):1437-42.
43. Wolbiś M, Olszewska M, Wesołowski WJ. Triterpenes and sterols in flowers and leaves of *Prunus spinosa* L. (*Rosaceae*). *Acta Pol Pharm* 2001; 58(6):459-62.
44. Dubois M, Benze S, Wagner H. New biologically active triterpene saponins from *Randia dumetorum*. *Planta Med* 1990; 56(5):451-5.
45. Kanchanapoom T, Kasai R, Yamasaki K. Acetylated triterpene saponins from the Thai medicinal plant, *Sapindus emarginatus*. *Chem Pharm Bull* 2001; 49(9):1195-7.
46. Dini I, Schettino O, Simioli T, Dini A. Studies on the constituents of *Chenopodium quinoa* seeds: isolation and characterization of new triterpene saponins. *J Agric Food Chem* 2001; 49(2):741-6.
47. Tiwari KP, Singh RB. Rivularinin, a new saponin from *Anemone rivularis*. *Phytochemistry* 1978; 17(11):1991-4.
48. Kamel MS, Mohamed KM, Hassanean HA, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K. Acylated favonoid glycosides from *Bassia muricata*. *Phytochemistry* 2001; 57(8):1259-62.
49. De Tommasi N, Conti C, Stein ML, Pizza C. Structure and in vitro antiviral activity of triterpenoid saponins from *Calendula arvensis*. *Planta Med* 1991; 57(3):250-3.
50. Tripathi RP, Tiwari KP. Geniculatin, a triterpenoid saponin from *Euphorbia geniculata*. *J Nat Prod* 1980; 19(16):2163-9.
51. Miyase T, Melek FR, El-Gindi OD, Abdel-Khalik SM, Haggag MY, Hilal SH. Saponins from *Fagonia arabica*. *Phytochemistry* 1996; 41(4):1175-9.

OLEANOLIC ACID DERIVATIVES AND THEIR PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

A. CHOŁUJ, W. JANISZOWSKA

Department of Plant Biochemistry, Institute of Biochemistry, Warsaw University
Miecznikowa 1, 02-096 Warsaw, Poland

Summary

Oleanolic acid, a pentacyclic triterpenoid of oleanane type, occurs free or more often as glycosides and glycoside esters in at least 120 species of the Magnoliopsysdia class. These compounds arouse intense interest of pharmaceutical industry, because they occur mainly in medical plants. They have a wide spectrum of pharmaceutical activities and due to these activities seem to be promising drugs of natural origin. Their antiinflammatory, immunomodulatory, cytotoxic, anti-tumor, antimutagenic, antihepatotoxic, antidiabetic, hemolytic, antiviral, antibacterial and trypanocidal activities were described in many experiments. Moreover, in these studies, we can observe clear structure-activity relationship.

Key words: oleanolic acid, saponins, structure, occurrence, pharmacological activity