



BOR DERGİSİ

JOURNAL OF BORON

<https://dergipark.org.tr/boron>



Bor içeren bazı biyoaktif bileşikler

Esra Dibek¹, Anara Babayeva², Merve Sezer Kürkcü³, Nihan Akgüç Çöl⁴, Bekir Çöl^{5*}

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Muğla, Türkiye, ORCID ID orcid.org/0000-0002-8110-5466

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Muğla, Türkiye, ORCID ID orcid.org/0000-0001-6797-3366

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Araştırma Laboratuvarları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Muğla, Türkiye, ORCID ID orcid.org/0000-0003-0947-2912

⁴Virginia Politeknik Enstitüsü ve Devlet Üniversitesi, Virginia-Maryland Veterinerlik Fakültesi, Biyomedikal Bilimleri ve Patobiyoloji Bölümü, Virginia, ABD, ORCID ID orcid.org/0000-0002-1012-4846

⁵Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye, ORCID ID orcid.org/0000-0001-8997-4116

MAKALE BİLGİSİ

Makale geçmişi:
İlk gönderi 08 Ağustos 2019
Revize gönderi 20 Mart 2020
Kabul 22 Mart 2020
Online 29 Mart 2020

Derleme Makalesi

DOI: 10.30728/boron.604069

Anahtar kelimeler:
Antibakteriyel,
Biyoaktif bileşikler,
Bor.

ÖZET

Bor, biyolojik açıdan önemli bir elementtir ve doğada tek başına bulunmayıp, diğer elementlerle bileşikler halinde yer alır. Özellikle oksijen içeren molekülleri tercih eder. "Auto-inducer 2" gibi hücreler arası haberleşmede görevli olan molekülden, bortezomib gibi anti-kanser ajanı olarak kullanılan moleküle kadar, geniş yelpazede, içerisinde bor bulunan çeşitli biyo-ve sentetik bor içeren bileşikler son derece önemlidir. Bunların yanında son yıllarda, yeni bir ilaç sınıfı olarak da tanımlanmaya aday, "bor içeren biyoaktif bileşikler" dikkat çekicidir. Bu bileşikler, özellikle anti-mikrobiyal direncin alarm verdiği şimdiki zaman diliminde ve yakın gelecekte, insan sağlığı açısından başvurabileceğimiz moleküler silahlardan biri olmaya namzettir. Birçok bor içeren bileşik elde edilmiş ve bu bileşikler antibakteriyel etkileri açısından birçok bilim insanı tarafından belli bir seviyeye kadar araştırılmıştır. Çalışmalar sonucunda, bor içeren bileşiklerin bazılarının, medikal alanda antibiyotik olarak kullanılmaları önerilmiştir. Bazı bakterilerin spesifik koşullar altında, doğal ortamlarında yüksek seviyede bor içeren metabolitler sentezlediği bilinmektedir. Aplasmomisin, boromisin, tartrolon ve borofisin doğal kaynaklardan elde edilen bor içeren antibiyotiklerdir. Sentetik olarak üretilen, bor içeren biyoaktif bileşikler olan bortezomib, tavorol, vaborbaktam, benzaksoborol, akoziborol, iksazomib ve krizaborol ise bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bor, birçok canlı grubunda çeşitli fonksiyonları olan bir elementtir. Aynı zamanda ilaç dizaynı açısından da özel bir potansiyele sahiptir. Bu nedenle, bu makalede, bor içeren bazı biyoaktif bileşiklerin potansiyel kullanımlarını değerlendirmek, etki mekanizmalarını anlamak ve moleküllerin yapısal çeşitliliğini incelemek hedeflenmiştir.

Some examples of boron containing bioactive compounds

ARTICLE INFO

Article history:
Received 08 August 2019
Revised form 20 March 2020
Accepted 22 March 2020
Available online 29 March 2010

Review Article

DOI: 10.30728/boron.604069

Keywords:
Antibacterial,
Bioactive compounds,
Boron.

ABSTRACT

Boron is a biologically important element and does not exist in nature by itself, rather is present in the compounds with other elements, especially preferring oxygen-containing molecules. Various bio- and synthetic compounds which contain boron are quite intriguing such as auto-inducer 2 which is involved in cellular communication and bortezomib that is used as an anti-cancer agent. Furthermore, in recent years, "boron-containing bioactive compounds", new candidate classes of drugs are notably catching more attention. In terms of human health, these compounds are one of the molecular tools that can be utilized currently and in the near future when the anti-microbial resistance is at alarming stage. A number of boron containing compounds have been made available and investigated to some degree by a number of scientists for their antibacterial effects. The studies have suggested that some of the boron compounds are and can potentially be used as antibiotics in the medical sector. Some bacteria synthesize high levels of boron containing metabolites in their natural environment under specific conditions. These antibiotics include aplasmomycin, boromycin, tartrolone and borophycin. Some of the boron-containing compounds are also used in the treatment of certain diseases and the examples of such compounds include bortezomib, tavorole, vaborbactam, benzoxaborole, akoziborole, ixazomib and crisaborole, which have been synthetically produced. Boron, an element of highly diverse functions across many classes of living organisms, also seems to have a unique potential in drug design. Therefore, in this paper, we aimed at reviewing mechanisms of action of these boron containing bioactive compounds and potential uses while examining their structural diversity.

*Sorumlu yazar: bcoll@mu.edu.tr

1. Giriş (Introduction)

Bor içeren bileşiklerin (BİB'ler) tıbbi kullanımı, uzun yıllardır antiseptiklerle sınırlı kalmıştır. Ancak son yıllarda bu bileşikler, antibiyotik veya kemoterapötik ajanlar olarak kullanılmaya başlanmıştır [1]. Çeşitli biyolojik hedeflere karşı farklı inhibisyon etkileri gösteren bor terapötikleri araştırılmaktadır. Borun günümüzde ve gelecekteki ilaç keşiflerinde yararlı bir element olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir [2]. Doğal kaynaktan elde edilen BİB'lerden aplasmomisin antibakteriyel [3], boromisin antiviral, antifungal ve antibakteriyel [4,5], borofisin antikarsinojen [6] ve tartrolonun antiprotazoan ve antibakteriyel [7] etkileri olduğu yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir. Sentetik olarak kullanılan, BİB'lerden borteozomib [8], tavorole [9], vaborbaktam [10], vabomer [11], ikazomib [12], krizaborol [13] bileşikler özellikle antibakteriyel, antifungal ve antikarsinojen olarak önemli hastalıkların tedavisi için üretilmiştir. Bor içeren bileşiklerden ilaç etkisine sahip olanları, doğal kaynaklardan elde edilenler ve sentetik olarak üretilenler olmak üzere 2 gruba ayırmak mümkündür.

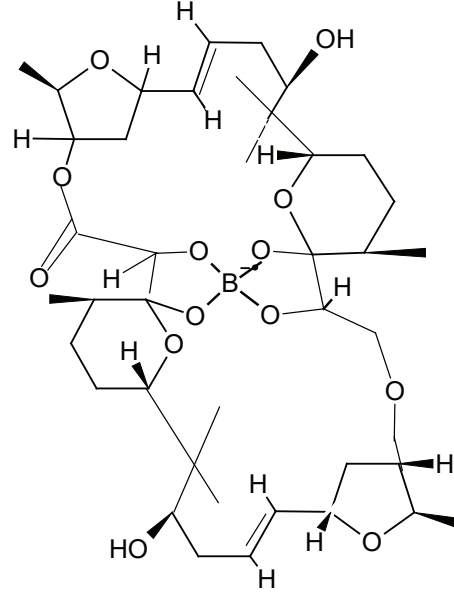
2. Doğal kaynaktan elde edilen bor içeren biyoaktif bileşikler (Boron containing bioactive compounds from natural sources)

Yapılan çalışmalar sonucunda bazı canlıların antibiyotik özelliğe sahip bor içeren bileşiklere sahip oldukları keşfedilmiştir. Örneğin, siyanobakteriler, yüksek oranda modifiye edilmiş amino asit kalıntıları [14-17] içeren siklik heksapeptitlere sahip bir dizi farklı aktif peptitler üretmektedirler. Bu farklı yapıda bileşiklerin yapılarının araştırılması sonucu içerdikleri bor elementleri dikkat çekmektedir. Bu bileşiklerden dört siklik heksapeptit yapısında olan ve bor içeren borofisin antibiyotiği, siyanobakterilerden *Nostoc spongiaeforme* var. Tenue (Nostocaceae) ve diğer deniz siyanobakterisi olan *Nostoc linckia* türlerinden izole edilmiştir [18,19]. Bir diğer canlı olan *Streptomyces antibioticus* bakteri türünden ise Bor içeren boromisin izole edilmiştir [5,20]. Bir deniz tortusunda bulunan *Streptomyces griseus*'tan izole edilen aplasmomisin, borat kompleksini çevreleyen kimyasal olarak özdeş iki alt birime sahip olarak, boromisin'den farklı olarak keşfedilmiştir [21]. Bu doğal antibiyotikler, organizmanın metabolik ürünüdür ve yapılarında bor bulunur. Doğal kaynaklardan elde edilen bor içeren antibiyotiklerin bazıları, aşağıda daha detaylı olarak sunulmaktadır.

2.1. Aplasmomisin (Aplasmomycin)

Streptomyces griseus, deniz sedimentlerinden izole edilen bir bakteri türüdür. *S. griseus* suşları ticari önemi de olan antibiyotik ve ikincil metabolit üreticileri olarak bilinmektedir. Bu antibiyotiklerden bir tanesi bor içeren aplasmomisin bileşimidir [22]. Bu suş, aplasmomisin B ve C [23] adında iki komponent içermektedir. Aplasmomisin C, aynı zamanda Kaliforniya'da marin kum sedimentlerinden izole edilen Aktinobakter şubesine ait bir suştan da elde edilmiştir [24]. Bu antibiyotik, renksiz iğne benzeri kristalleri oluşturur ve $C_{40}H_{60}BNaO_{14}$

molekül formülüne, 798,7 g/mol moleküler ağırlığına sahiptir (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aplasmomycin>). Molekül, merkezinde bor içeren simetrik bir yapıya sahiptir [3] (Şekil 1).



Şekil 1. Aplasmomisin bileşiğinin yapısı (Structure of aplasmomycin compound).

İyonofor özelliğindeki aplasmomisin, yapay ve biyolojik membranların lipit bariyerleri boyunca, katyonları taşıma yeteneğine sahip bir moleküldür. Aplasmomisin bileşikler (aplastomisin, aplasmomisin B, aplasmomisin C), antibakteriyel aktivite, alkali metal iyon seçiciliği ve K^+ taşıma kabiliyeti açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, aplasmomisin B'nin antibakteriyel aktivitesinin aplasmomisin ile neredeyse eşit olduğunu, aplasmomisin C'nin ise aplasmomisine göre daha zayıf aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur [23]. Antibakteriyel testler için *Bacillus subtilis* PCI219, *Staphylococcus aureus* FDA 209P, *Staphylococcus aureus* bakteri suşları kullanılmıştır. Disk difüzyon testi sonucu *Bacillus subtilis* PCI219 bakteri suşu için aplasmomisin 21,5 mm, aplasmomisin B'nin 22,0 mm, aplasmomisin C'nin ise 11,0 mm zon oluşturduğu görülmüştür. *Staphylococcus aureus* FDA 209P suşu için zon çapının sırasıyla aplasmomisin 22,0 mm, aplasmomisin B'nin 22,0 mm ve aplasmomisin C'nin 10,5 mm zon oluşturduğu görülmüştür. *Staphylococcus aureus* suşunda ise aplasmomisin 20,5 mm ve aplasmomisin B'nin 20,5 mm zon oluşumuna neden olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca yapılan MIC deneyleri ile aplasmomisin, 0,78-6,25 $\mu\text{g/ml}$ minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) aralığı ile gram pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [25].

Aplasmomisin antibiyotiğinin *in vitro* olarak gram pozitif bakterilerin büyümesini inhibe ettiği, *Plasmodium berghei* türünü ise *in vivo* olarak etkilediği deneyler sonucu gösterilmiştir [3]. Shimizu ve arkadaşları, iki farklı *Bacillus* türünde bu antibiyotiğin etki mekanizmasını araştırmıştır. *Streptomyces sp.* K15-0223

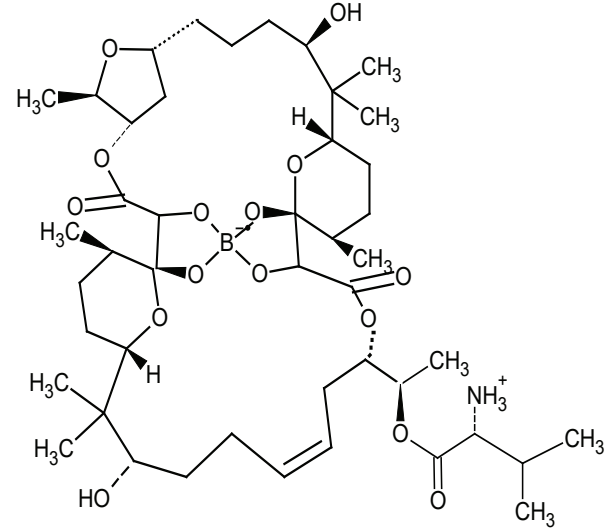
suşundan izole edilen, bor içeren makrodiol olan aplasmomisinin, spesifik olarak futasolin yolağını inhibe ettiğini göstermiştir [26].

Yapılan çalışmalar ile aplasmomisinin, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium bovis* ve *Mycobacterium smegmatis* türlerinde, menaquinon biyosentetik yolunu etkileyerek, antimikrobiyal etki gösterdiği rapor edilmiştir. Menaquinon mikroorganizmaların hayatta kalması için gerekli, lipitte çözünür bir elektron taşıyıcısıdır ve birçok bakteri için solunum zincirindeki önemli bir bileşendir. Bakterilerde menaquinon'un iki farklı biyosentetik yolu tanımlanmıştır [25]. *Escherichia coli*'de menaquinon, MenA-H olarak adlandırılan sekiz enzim gerektiren kanonik yolağını kullanılarak sentezlenmektedir [27,28]. *Streptomyces*'te keşfedilen alternatif bir yolda ise biyosentetik bir ara ürün olarak futasolin kullanılmaktadır [29-31]. Yapılan çalışmalar, faydalı bağırsak bakterilerinin kanonik yolağını kullandığını, ancak *Helicobacter pylori* gibi önemli patojenlerin ise futasolin yolağını kullandığını göstermiştir. Bu bilgiler ışığında futasolin yolağı *Helicobacter pylori*'ye karşı geliştirilebilecek ilaçlar için çekici bir hedef olarak belirlenmiştir. Aplasmomisinin *Bacillus halodurans* C-125 suşunda görülen düşük MIC değeri, futasolin yolağının güçlü bir inhibitörü olduğunu da göstermektedir [25].

2.2. Boromisin (Boromycin)

Boromisin ihtiva eden *Streptomyces antibioticus* türü, Afrika toprak örneklerinden izole edilmiştir [32]. Boromisin, molekül formülü $C_{45}H_{74}BNO_{15}$ ve moleküler ağırlığı 879,9 g/mol olan bir antibiyotiktir (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/73656818>) (Şekil 2). Bu antibiyotik, gram pozitif bakterilerin ve protozoların gelişmelerini inhibe ettiği bulunmuştur (patent US3864479) [5]. Ayrıca boromisinin, hem klinik izolatlarda, hem de *in vitro* kültür ortamlarında HIV1'i çok güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir [4]. Bu antibiyotik, hücrenin potasyum iyon kaybına neden olan iyonofor olarak davranarak, etki gösterdiği organizmalarda, büyümenin durmasına ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Boromisine maruz kalma, membran potansiyelinin hızlı bir şekilde kaybedilmesine, hücre içi ATP seviyesinin azalmasına neden olmaktadır [33]. Boromisin, 0,05 µg/ml'lik bir konsantrasyonda, *Bacillus subtilis*'te protein, DNA ve RNA sentezini inhibe etmektedir. Boromisinin hücreye bağlanması, özellikle sitoplazmik zar da gerçekleşir. Boromisin ilave edildikten sonra hücrelerden bir potasyum iyonu boşalması görülebilir. Alkalın ve asit hidrolizinde, borik asidin molekülünden ayrılmasından dolayı, boromisinin degradasyonu gerçekleşir ve bu durum antibiyotik aktivite kaybına neden olur [34]. Ayrıca boromisin yapısal olarak aplasmomisinin bir analogu olduğu için [5], futasolin yolağında aynı etkiye sahip olup olmadığı test edilmiştir. Boromisin antibiyotikliğinin *Bacillus halodurans* C-125 suşunun büyümesini MIC 10 ng/ml konsantrasyonunda inhibe ettiği, ancak *Bacillus subtilis* 168 suşunda 500 ng/ml konsantrasyonunda bile etki göstermediği rapor edilmiştir. Çalışmanın devamında, *Bacillus*

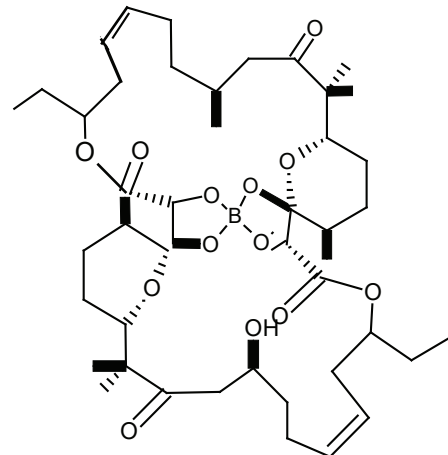
halodurans C-125 suşunun büyümesinin, menaquinon ilave edilmesi ile geri kazanıldığı görülmüştür. Elde edilen bu sonuç, aplasmomisin gibi boromisinin de futasolin yolağını inhibe ettiğini göstermiştir [26].



Şekil 2. Boromisin bileşiğinin yapısı (Structure of boromycin compound).

2.3. Borofisin (Borophycin)

Borofisin (Şekil 3), mavi-yeşil alglerden (siyanobakteriler) *Nostoc linckia* deniz suşunun lipofilik ekstraktından izole edilen güçlü bir sitotoksindir [18]. Ayrıca, bu antibiyotik başka bir tür olan *Nostoc spongiaeforme*'den de elde edildiği bilinmektedir [35]. Borofisin antibiyotikliğinin molekül formülü $C_{44}H_{68}BO_{14}Na$ [18], moleküler ağırlığı 854,80 g/mol'dür (<https://www.lenntech.com/calculators/molecular/molecular-weight-calculator.htm>). Bor içeren bu bileşiğin yapısı, spektral yöntemlerle ve X-ışını kristalografisi tarafından oluşturulan göreceli stereokimya yaklaşımları ile belirlenmiştir [18]. Borofisinin, insan epidermoid karsinoma (LoVo) ve insan kolorektal adenokarsinoma (KB) hücre hatlarına karşı güçlü sitotoksikite sergilediği gösterilmiştir. Yapılan bu araştırmada, epidermoid karsinoma (LoVo) için IC50 değerinin 7,5 ng/ml, kolorektal adenokarsinoma (KB) için ise 20 ng/ml olduğu rapor edilmiştir [6].



Şekil 3. Borofisin bileşiğinin yapısı (Structure of borophycin compound).

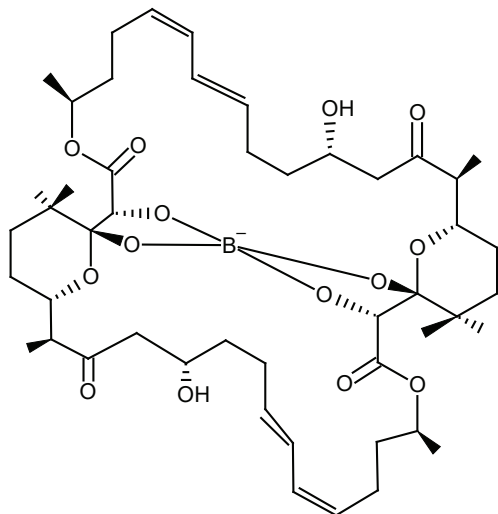
2.4. Tartrolon (Tartrolon)

Bor içeren diğer bir antibiyotik olan tartrolonun, tartrolon A, B, C, D ve E olarak isimlendirilen 5 farklı formu bulunmaktadır. Bu formlardan tartrolon B, C ve E formlarının, bor atomunu içerdiği gösterilmiştir [7,36].

Tartrolon B, toprak ve benzer habitatlarda yaşayan, gram negatif bir bakteri olan *Sorangium cellulosum*'dan izole edilmiştir. Tartrolon B moleküler formülü $C_{47}H_{72}BNaO_{13}$, moleküler ağırlığı 878,9 g/mol olan antibiyotiktir (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tartrolon>) (Şekil 4). Tartrolon B ile diğer bor içeren makrodolidler olan boromisin, aplasmomisin ve borofisin antibiyotiklerinin yapıları karşılaştırıldığında, bor atomunun bağlanma bölgelerinin ve yapısal grupların benzer olduğu görülmüştür [37].

Tartrolon B antibiyotiğinin gram negatif bakteriler, mantarlar ve mayaların yaşamsal faaliyetlerini etkilemez iken, gram pozitif bakterileri ve memeli hücrelerini güçlü bir şekilde inhibe ettiği görülmüştür. Bu yapının, *Staphylococcus aureus* bakterisinde hücrede DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ederek, bakterisidal etki gösterdiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. *Staphylococcus aureus*'a bakıldığı zaman birkaç önemli hücresel makromolekülün sentezleri, tartrolon B'nin eklenmesinden hemen sonra inhibe edilmiştir. Ancak, *Escherichia coli*'den izole edilmiş RNA polimeraz ve DNA polimeraza karşı antibiyotiğin etki etmediği görülmüştür. Bu, tartrolonun özellikle gram pozitif bakterilerin enzimleri üzerinde etkili olduğu veya daha büyük olasılıkla antibiyotiklerin enerji iletimine veya membran bütünlüğüne müdahale ettiği anlamına gelebilir [7].

Tartrolon C, *Streptomyces* suşlarından izole edilmiştir [38]. Tartrolon C yapısal olarak tartrolon B formuna benzemektedir ancak, tartrolon B monomerik alt yapılarında ekstradan O atomu içermektedir (Şekil 4). Bu antibiyotiğin pancar ve tütün kurtlarının larvalarında 125 ppm oranında uygulandığında insektisit etki gösterdiği raporlanmıştır [38].



Şekil 4. Tartrolon B ve Tartrolon C bileşiğinin yapısı (Structure of tartrolon B and tartrolon C compound). Tartrolon B, R1=CH₃, R2=H; Tartrolon C, R1=CH₃, R2=OH, Tartrolon E, R1=R2=H.

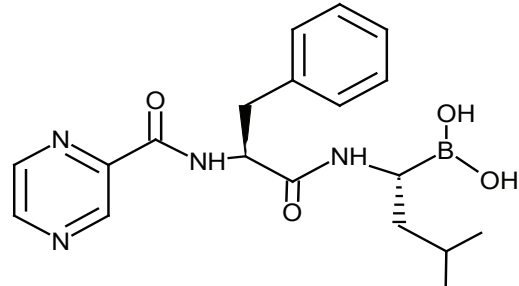
Tartrolon E yapısı B ve C formlarına benzemektedir. Bu formlardan farklı olarak radikal bölgelerinde (R) H atomu taşımaktadır. Tartrolon E, gemi solucanı (shipworm) ile simbiyotik yaşayan *Teredinibacter turnerae* bakterisinden izole edilmiştir. *T. turnerae*'nin gemi kurdu simbiyozunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda tartrolon E'nin gemi solucanının mikrobiyal simbiyozu arasındaki potansiyel fonksiyonu gösterilmiştir. Tartrolon E bu canlıda sindirim ve boşaltım sistemi içerisinde istenmeyen mikroorganizmaları inhibe etmede görev almaktadır [36,39].

Bu antibiyotiğin *Pseudomonas aeruginosa* ile metisilin duyarlı ve dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Yapılan MIC çalışması sonucunda, *Pseudomonas aeruginosa* türünün 0,31 (0,36) µg/ml, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının 0,08 (0,095) µg/ml, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşları için 1,25 (1,14) µg/ml MIC değerleri tespit edilmiştir [36].

3. Sentetik olarak elde edilen bor içeren bazı biyoaktif bileşikler (Some of the synthetically obtained boron containing bioactive compounds)

3.1. Bortezomib (Bortezomib)

Bortezomib, translasyonel tıbbın bir ürünüdür. 1995 yılında, sonradan adını ProScript olarak değiştiren Myogenics şirketi tarafından geliştirilmiştir [8] ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/velcade-bortezomib-information>). Bortezomib'in moleküler formülü $C_{19}H_{25}BN_4O_4$, moleküler ağırlığı 384,2 g/mol'dür (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bortezomib>) (Şekil 5). Bortezomib 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde ve 2004 yılında Avrupa'da tıbbi kullanım için onaylanmıştır (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/velcade>).



Şekil 5. Bortezomib bileşiğinin yapısı (Structure of bortezomib compound)

Bir pirazin ve boronik asit türevi olan bortezomib, geri dönüşümlü bir proteazom inhibitörü olarak işlev görmektedir. Proteazomlar sağlıklı ve kanserli hücrelerde, hücre içindeki proteinleri gerektiğinde organize bir şekilde parçalayan ve tüm hücrelerde mevcut olan enzim kompleksleridir [40]. Bortezomibin, spesifik olarak 26S proteazomları bloke ettiği ve bu sırada proteinlerin

parçalanmasının engellendiğinden hücre içerisinde birikmesi sonucunda, hücrenin ölümüne neden olduğu bilinmektedir. Kanser hücrelerinin çoğalmaları, yayılmaları ve sağ kalabilmelerinin, proteazom tarafından düzenlenen bazı proteinlere bağımlı olduğu bilinmektedir. Bortezomib, 26S proteazomları inhibe ederek, hücre içindeki proteinlerin parçalanmasını önlemekte ve sonuçta hücre içindeki çoklu sinyal yollarını etkilemektedir [41]. Böylece tümör büyümesinin engellenmesi ile kanser hücrelerinin (apoptozis) ölümü gerçekleşmektedir [42,43].

Bortezomib, diğer adıyla Velcade, özellikle çoklu myelom (multiple myeloma) tedavisinde kullanılmaktadır [44]. Bortezomib tek başına kullanıldığı gibi, farklı antikansorejen ilaçlar ile birlikte de kullanılabilir. Birlikte kullanıldığı ilaçlardan bir tanesi de deksametazon'dur. Tedavisi güç olan bir multiple myeloma hastasında tedavi öncesi 21 günlük döngüde, 1., 4., 8. ve 11. günlerde deksametazon ile birlikte ve deksametazon olmadan bortezomibin etkinliği test edilmiştir [45]. Yeni çalışmalar, bortezomibin, akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan vinkristinin yerine geçebileceğini de göstermiştir [46].

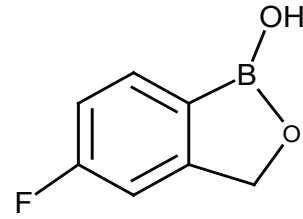
Bortezomibin myelom gibi hematopoetik kökenli kanserlerin tedavisinde çoğunlukla kullanılmış olmasına rağmen, takip eden bazı temel ve klinik çalışmalar, bortezomibin birçok çeşit solid tümörü (kolon, akciğer, meme ve prostat kanserleri gibi) tedavi etmede başarılı olduğunu da göstermiştir [47-49].

3.2. Tavaborol (Tavaborole)

Tavaborol (AN2690), Anacor Pharmaceuticals tarafından geliştirilen, göreceli olarak düşük molekül ağırlığına (151,93 g/mol) ve $C_7H_6BFO_2$ kimyasal formülüne sahip, etkili bir antifungal ilaçtır [9]. Tavaborol, Temmuz 2014'te FDA tarafından onaylanan ilk oksaborole antifungal ajandır (<https://www.drugs.com/history/kerydin.html>). Tavaborol topikal çözeltisi (%5), FDA tarafından "onikomikoz" tedavisi için onaylanmıştır [9]. "Kerydin" ticari markası altında pazarlanmaktadır ve tırnağın onikomikozu olarak adlandırılan tırnak yatağında gelişen mantar enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılmaktadır [50].

Bu ilaç, spesifik olarak, *Trichophyton rubrum* veya *Trichophyton mentagrophytes* mantar türlerinin, tırnak yatağındaki enfeksiyonu sonucu gelişen onikomikoz hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır [51].

Tavaborol, mayada sitoplazmik lösil-aminoasil transfer RNA (tRNA) sentetaz enziminin düzenleme bölgesine spesifik olarak bağlanmakta ve böylece lösün yüklü tRNA'ların sentezini engellemektedir. Sonuçta hücre protein sentezini bloke ederek, antifungal aktivite göstermektedir. Borun karbon ile yer değiştirildiği tavaborol analoglarında hiçbir antifungal aktivite görülmemektedir. Böylece okzaborol halkasındaki bor atomunun (Şekil 6), mantar inhibisyon mekanizması için gerekli olduğu gösterilmiştir [52].



Şekil 6. Tavaborol bileşiğinin yapısı (Structure of tavaborole compound).

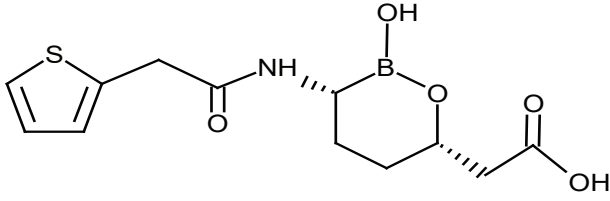
3.3. Vaborbaktam (Vaborbactam)

Vaborbaktam, "The Medicines Company"'nin bir yan kuruluşu olan Rempex Pharmaceuticals tarafından dizayn edilen FDA onaylı bir ilaçtır (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-antibacterial-drug>). Vaborbaktam moleküler formülü $C_{12}H_{16}BNO_5S$, moleküler ağırlığı 297,14 g/mol olan bor içeren bir antibiyotiktir (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vaborbactam>) (Şekil 7). Vaborbaktam (daha önce RPX7009 olarak bilinen), siklik boronik asit içeren bir β -laktamaz inhibitörüdür ve spesifik β -laktamazlarda serin aminoasiti ile kovalent bağ oluşturmaktadır [10].

Karbapenemlere dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) izolatları, dünya çapında büyük sorun haline gelmiştir. Yaygınlıklarının artmasının esas nedeni, karbapenemaz üreten izolatların artmasıdır. Bunlara örnek olarak, karbapenemaz ve metallo beta laktamazları içeren *Klebsiella pneumoniae* (KÜK) izolatları verilebilir [53]. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (KÜE)'nin neden olduğu enfeksiyonlar, klinik mikrobiyolojide ciddi bir endişe kaynağı haline gelmiştir. Direnç problemi nedeni ile tedavi edilmesi zor olan bu enfeksiyonlar, dünya çapında bulaşıcı hastalıklara neden olmaktadır [54-56]. KPE izolatları, beta-laktam ajanlarının tümüne veya hemen hemen hepsine karşı dirençlidir. Bu durum, KPE enfeksiyonlarının tedavisini sınırlamaktadır [55,56].

Vaborbaktam, idrar yolu enfeksiyonlarının antibakteriyel tedavisinde kullanılmaktadır [36]. Örneğin *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz gibi A sınıfı karbapenemazların güçlü bir inhibitörüdür. Meropenem antibiyotiği ile kombine edildiğinde, vaborbaktamın, KÜK beta-laktamaz üreten suşlara karşı çok yüksek etki gösterdiği tespit edilmiştir [57]. Meropenem/vaborbaktamın, *Klebsiella pneumoniae* dışında benzer cins ve organizma gruplarından, örneğin, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca* türlerine karşı *in vitro* etkiye sahip olduğu görülmüştür [58]. Bu bilgiler üzerine meropenem ve vaborbaktam antibiyotiklerinin birleştirilmesi ile vabor adı verilen yeni bir bor içeren antibiyotik oluşturulmuştur.

Vabomer (Carbavance), 1996'dan beri mevcut olan sentetik bir karbapenem olan meropenemi ve vaborbactam adı verilen beta laktamaz inhibitörünü birleştiren yeni bir antibakteriyeldir (Şekil 8). İlaç Rempex Pharmaceuticals şirketi tarafından geliştirilmiştir.



Şekil 7. Vaborbaktam bileşiğinin yapısı (Structure of vaborbactam compound).

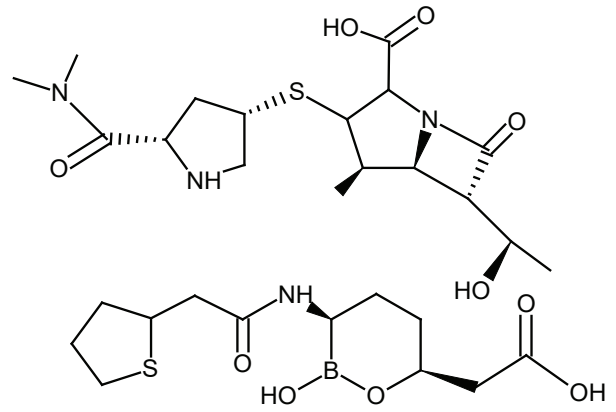
29 Ağustos 2017 tarihinde FDA tarafından karmaşık idrar yolu enfeksiyonlarının ve piyelonefritin tedavisi için antibakteriyel kombinasyon olarak onaylanan ilaç (<https://search.proquest.com/openview/d0415141275dffd764bfb807a0f3a1b9/1?cbl=136155&pq-origsite=gscholar>) $C_{29}H_{41}BN_4O_{10}S_2$ kimyasal formülüne, 680,6 g/mol moleküler ağırlığa sahiptir (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carbavance>).

Kombinasyonda bulunan meropenem, bir karbapenem bileşiğidir. Hücrelerde, karbapenemlere karşı enzimatik inaktivasyon, hedef bölge mutasyonu, porin mutasyonları ve akış pompaları dahil olmak üzere çeşitli direnç mekanizmaları bilinmektedir [59]. Bir karbapenem antibakteriyel ajan olan meropenem, penisilinazlar ve sefalosporinazlar dahil Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriler tarafından üretilen çoğu beta-laktamaz tarafından hidrolize karşı kararlı bir bileşiktir. Meropenem bakterisidal etkisini bakteriyel hücre duvarındaki penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak ve sonuçta hücre ölümüne yol açan hücre duvarı sentezi ile ilişkili peptidoglikan çapraz bağlanmayı inhibe ederek gerçekleştirmektedir [60].

Meropenem tek başına kullanıldığında, bazı bakterilerin bu antibiyotiğe karşı direnç kazandıkları en çok karşılaşılan problemlerden bir tanesidir. Ancak vaborbaktam'ın β -laktamazlara bağlanarak parçalanmasını engellemesi özelliği, meropenem antibiyotiğinin aktivitesini korumada kullanılmaya başlanmıştır [61].

Vabomer, Enterobacteriaceae gram negatif bakteri ailesinden *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter cloacae* gibi bakterilerin neden olduğu piyelonefrit de dahil olmak üzere, 18 yaşın üzerindeki hastaları karmaşık idrar yolu enfeksiyonlarını (cUTI) tedavi etmek için kullanılmaktadır [62].

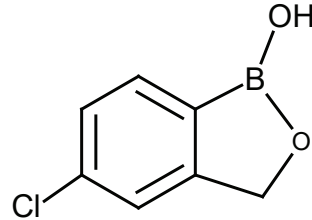
Yapılan *in vitro* çalışmalarda vabomerin, KÜK-2 ve KÜK-3 üreten Enterobacteriaceae izolatlarına karşı MIC₉₀ değerinin 1 µg/mL, duyarlılık oranlarının ise sırasıyla %99,2 ve %98,7 olduğu görülmüştür [63]. Ayrıca, vabomerin, Enterobacteriaceae, *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *E. cloacae* izolatlarına karşı piperasilin/tazobaktam antibiyotik kombinasyonu ile daha güçlü bir aktivite gösterdiği görülmüştür. Yapılan çalışmalara bakıldığında, Enterobacteriaceae suşlarında piperasilin/tazobaktam antibiyotik kombinasyonunun MIC₉₀ değerinin 8-16 µg/mL olduğu, vabomerin MIC₉₀ değerinin 0,03-0,06 µg/mL olduğu gözlemlenmiştir [64].



Şekil 8. Vabomeri oluşturan meropenem ve vaborbaktamın yapısı (The structures of vaborbactam and meropenem that constitute vabomere).

3.4. Benzoksaborol (Benzoxaborole)

Benzoksaborol (AN2718), Anacor Pharmaceuticals şirketi tarafından üretilen, moleküler formülü $C_7H_6BClO_2$, moleküler ağırlığı 168,39 g/mol olan bor içeren bir ilaçtır (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_1-Benzoxaborole_-5-chloro-1_3-dihydro-1-hydroxy) (Şekil 9). AN2718, lösil- tRNA sentetazı inhibe eden, bor içeren bir bileşiktir. Cilt ve tırnak enfeksiyonlarının potansiyel tedavisi için topikal bir anti-fungal ürün adayıdır. Bu ilaç, çok sık görülen dermatofit enfeksiyonu olan *Tinea pedis* (ayak mantarı) hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır [65]. Bu hastalığa, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* veya *Epidermophyton floccosum* mantarları neden olmaktadır [66].

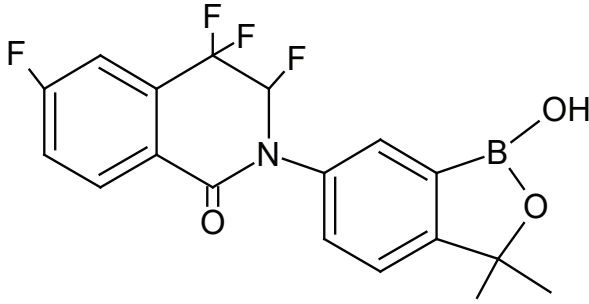


Şekil 9. Benzoksaborol bileşiğinin yapısı (Structure of benzoxaborole compound)

3.5. Akoziborol (Acoziborole)

Akoziborol (AN5568, SCYX-7158), "Drugs for Neglected Diseases Initiative Foundation" tarafından geliştirilen ve Anacor Pharmaceuticals ve Scynexis tarafından üretilen bir ilaçtır. Protozoa enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır [67]. Akoziborol $C_{17}H_{14}BF_4NO_3$ molekül formülü, 367,1 g/mol moleküler ağırlığı olan bir bileşiktir (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acoziborole>) (Şekil 10). Afrika tripanozomları, insanlarda uyku hastalığı ve hayvanlarda "nagana" olarak bilinen, ölümcül ve ihmal edilmiş tropikal hastalıklara neden olmaktadır [68]. Doğu ve Batı Afrika'daki insan hastalıklarının, akut ve kronik formlarına neden olan parazitler, *Trypanosoma brucei*'nin alt türleridir [69]. AN5568, bu parazitlerin neden olduğu, insan Afrika tripanozoma hastalığının tedavisinde

kullanılmaktadır [70]. AN5568 tedavisi ile tripanozomlarda, çoğunlukla amino asit metabolizmasının etkilediği ve 50 önemli metabolik döngünün bozulduğu önerilmiştir. Akoziborole maruz kaldıktan sonra, özellikle, S-adenosil-L-metiyonin metabolizmasının etkilendiği gösterilmiştir. Çalışmadan elde edilen verilere dayanarak, AN5568'in metiyonin metabolizması üzerinde önemli bir negatif etkisi olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bu etkiler, doğrudan spesifik bir enzimle veya özel metiltransferaz reaksiyonuyla ilişkilendirilememiştir [71].



Şekil 10. Akoziborol bileşiğinin yapısı (Structure of acoziborole compound)

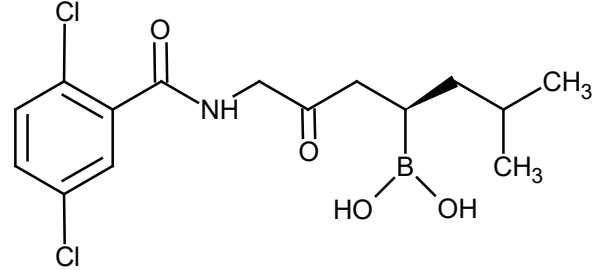
3.6. İksazomib-MLN2238 (Ixazomib-MLN2238)

Iksazomib (Ninlaro®) Millennium Pharmaceuticals, Inc. (şimdiki Takeda Onkoloji) tarafından geliştirilen, ağız yoluyla kapsül şeklinde alınarak kullanılan, geri dönüşümlü bir proteazom inhibitörüdür (Şekil 11). İlaç bir çeşit beyaz kan hücresi kanseri olan multipl miyelomun (MM) tedavisi için üretilmiştir [12]. Kasım 2015'te FDA, multipl miyelomlu hastaların tedavisinde lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere iksazomib'i onaylamıştır. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2015/208462Orig1s000ltr.pdf). İksazomib, bortezomib gibi bir boronik asit ve peptid analogudur. Yapı, bor içeren moleküllerin geniş ölçekli taranmasıyla bulunmuştur. İksazomib molekül formülü $C_{14}H_{19}BCl_2N_2O_4$, moleküler ağırlığı 361,03 g/mol olan bir ilaçtır (<https://en.wikipedia.org/wiki/Ixazomib>).

Terapötik konsantrasyonlarda iksazomib, protein proteazom alt birim beta tip 5'i (PSMB5) seçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe etmektedir [72]. Proteazom alt birimleri beta tip 1 ve tip 2 sadece hücre kültürü modellerinde ulaşılan yüksek konsantrasyonlarda inhibe edilmektedir [73]. PSMB5, 20S proteazom kompleksinin bir parçasıdır ve kimotripsin benzeri enzimatik aktiviteye sahiptir. Çok sayıda miyelom hücre hattında, iksazomib ve lenalidomidin sinerjistik etkisi gözlemlenmiştir [72]. Yapılan bir araştırmada, iksazomib'in MM hücrelerinde bazı önemli apoptotik sinyal yolları üzerindeki etkisi incelenmiştir. İksazomib'in H929 ve MM.1S ve hücrelerinde hem kaspaz 9 (içsel) hem de kaspaz 8 (dışsal) apoptotik yollarının aktivasyonunu indüklediği gösterilmiştir [74].

Proteazom inhibisyonu, endoplazmik retikulum (ER) stres yolağının indüksiyonu ve katlanmamış protein

tepkisi ile ilişkilidir [75]. ER stres yolağına aracılık eden proteinlerin analizi, iksazomib'in eIF2 α kinaz aktivitesini ve Bip, CHOP GADD153'ün protein seviyelerini indüklediğini göstermiştir. İksazomib ilacının etki mekanizmasının araştırılması sonucu, MM hücrelerinde iksazomib ile indüklenen apoptozun kaspaza bağlı olduğunu, p52-p21, p53-Noxa-Puma, Rb-E2F ve ER stres sinyal yollarının aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir [74].



Şekil 11. İksazomib bileşiğinin yapısı (Structure of ixazomib compound)

3.7. Krizaborol-AN2728 (Crisaborole-AN2728)

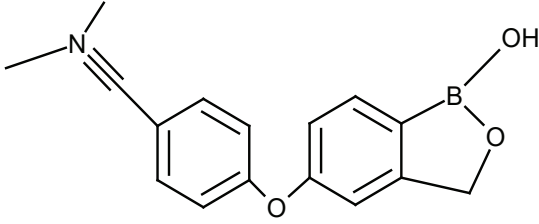
AN2728, bir boronik asit hemiesteri varlığı ile karakterize edilen, bir fenolik eter ve bir nitril içeren benzoksaborol sınıfının bir üyesidir (Şekil 12). Kimyasal formülü $C_{14}H_{10}BNO_3$, moleküler ağırlığı 251,045 g/mol olan, iki yaş ve üstü kişilerde hafif ile orta derecede atopik dermatit (egzama) tedavisi için kullanılan nonsteroid topikal bir ilaçtır (<https://en.wikipedia.org/wiki/Crisaborole>). FDA tarafından 14 Aralık 2016 tarihinde onaylanmıştır (<https://www.fda.gov/news-events/pressannouncements/fda-approves-eucrisa-eczema>).

AN2728 esas olarak inflamasyona neden olan fosfodiesteraz 4B (PDE4B) üzerinde etkili olan bir fosfodiesteraz 4 inhibitörüdür [76]. Her ne kadar AN2728 'in atopik dermatitte terapötik etkisine dair moleküler mekanizma net olmamakla birlikte, PDE4'ün AN2728 tarafından inhibisyonu sonucu, hücre içi cAMP seviyelerinin etkilemekte ve daha sonra pro-enflamatuar ve T hücre sitokin üretiminin inhibisyonuna neden olduğu bilinmektedir [77].

İlacın PDE4'ü inhibe etmesi hücre içi cAMP seviyelerini arttırmaktadır. Artan cAMP, NF- κ B'nin ve CREB, NFAT, Rap1 ve Csk dahil olmak üzere enflamatuar sitokin üretiminden sorumlu diğer yolların aktivitesinin ve sitokin sentezinin baskılanmasına yol açmaktadır. Yapılan bazı *in vitro* analizler, AN2728'in IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-5 ve IL-10 dahil olmak üzere, bir dizi Th1 ve Th2 proenflamatuar sitokin üretimini inhibe ettiğini göstermiştir [77]. PDE4B'nin inhibisyonu, tümör nekroz faktörü alfa (TNF α), interlökin-12 (IL-12), IL-23 ve iltihaplanma ile ilişkili olduğuna inanılan diğer sitokin proteinlerinin salınımını baskılamaktadır [76].

AN2728, fizikokimyasal özellikleri ve 0,251 kDa'lık düşük bir moleküler ağırlığı nedeniyle epidermise ve dermise nüfuz edebilmektedir [13]. Bu özelliğinden dolayı, enflamasyon bölgesine ulaşmak için topikal

formülasyonu uygundur (Compound Summary for CID 44591583. PubChem Open Chemistry Database 906673-24-3, 2015).



Şekil 12. Krizaborol bileşiğinin yapısı (Structure of crisaborole compound).

4. Genel Değerlendirme (Conclusion)

Bor elementi, kimya alanından, sağlık sektörüne kadar birçok alanda kullanılmaktadır. Ancak, özellikle karbon, hidrojen ve oksijen gibi yoğun çalışılmış elementlere göre, bor hakkında bilgilerimiz daha sınırlıdır. Buna rağmen canlılar için önemli olduğu bilinmekte ve canlılarda bor içeren bileşiklere rastlanmaktadır. Bitkilerin hücre duvar yapısındaki "rhamnogalakturonan" [78] ve bakterilerde "quorum sensing"de görevli olan "auto inducer 2" molekülleri [79] bor içeren bu bileşiklere sadece iki örnektir. Doğal ortamlarda canlılar için önemli yapı ve fonksiyonlar üstlenen bor içeren bileşiklere rastlanması, bu elementi içeren çeşitli moleküllerin daha detaylı araştırılması için merak uyandırmıştır. Bu bileşikler arasından Bor içeren bazı biyoaktif bileşikler özellikle ümit vaat edici olduğu için, bu derlemede odak noktası olmuştur.

Araştırmalarda bazı bakterilerin bor içeren metabolitler sentezledikleri görülmekte ve doğada önemli yere sahip olan bu metabolitlerin, bazı bakterilere, mantarlara ve virüslere karşı öldürücü etkisi olduğu bilinmektedir. Doğal kaynaklardan elde edilen bor içeren bileşiklerin öldürücü etkilerinin keşfedilmesinin ardından, bor içeren sentetik moleküllerin sentezlenmesi ile bu bileşiklerin hastalıkların tedavisinde kullanımı yaygınlaşmaktadır. Günümüzde, keşfedilmeyi bekleyen doğal kaynaklı bor içeren bileşiklerin olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda sentetik olarak elde edilen biyoaktif bileşiklerin klinik çalışmalarının tamamlanması ile başka hastalıkların tedavisi için yeni kapılar açılması mümkün görülmektedir.

Elde edilen bilgiler ışığında, önümüzdeki yıllarda birçok sektörde daha fazla bor içeren farklı bileşiklerin bulunabileceği, izole veya dizayn edilebileceği ön görülmektedir. Bor elementini içeren bileşiklerin kimyasal ve biyolojik özellikleri son zamanlarda artış gösteren bilimsel araştırmalar ile aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Ülkemizin bor konusunu bu açılardan da derinlemesine irdelemesi gerektiğini ve daha detaylı mekanizma çalışmalarının yapılması sonucu, önemli kazanımlar elde edilebileceğini düşünüyoruz.

Teşekkür (Acknowledgement)

Finansal desteklerinden dolayı Muğla SK Üniversitesi BAP birimine (proje no 18/005) teşekkür ederiz.

Kaynaklar (References)

- [1] Soriano-Ursua M. A., Das B. C., Trujillo-Ferrara J. G., Boron-containing compounds: Chemico-biological properties and expanding medicinal potential in prevention, diagnosis and therapy, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 24 (5), 485-500, 2014.
- [2] Baker S. J., Ding C. Z., Akama T., Zhang Y. K., Hernandez V., Xia Y., Therapeutic potential of boron-containing compounds, Future Med. Chem., 1 (7), 1275-88, 2009.
- [3] Chen T. S. S., Chang C. J., Heinz G., Floss H. G., Biosynthesis of the boron-containing macrolide antibiotic aplasmomycin by *Streptomyces griseus*, J. Am. Chem. Soc., 103, 15, 4565-4568, 1981.
- [4] Kohno J., Kawahata T., Otake T., Morimoto M., Mori H., Ueba N., Nishio M., vd. Boromycin, an Anti-HIV Antibiotic, Biosci., Biotechnol., Biochem., 60 (6), 1036-1037, 1996.
- [5] Dunitz J. D., Hawley D. M., Miklos D., White D. N. J., Berlin Y., Marusic R., Prelog V., Structure of boromycin, Helv. Chim. Acta, 54 (6), 1709-1713, 1971.
- [6] Davidson B. S., New dimensions in natural products research: Cultured marine microorganisms, Curr. Opin. Biotechnol., 6, 284-291, 1995.
- [7] Irschik H., Schummer D., Gerth K., Höfle G., Reichenbach H., The tartrolons, new boron-containing antibiotics from a myxobacterium, *Sorangium cellulosum*, J. Antibiot., 48 (1), 26-30, 1995.
- [8] Garcia-Avila A. K., Farfan-García E. D., Guevara-Salazar J. A., Trujillo-Ferrara J. G., Soriano-Ursua M. A., Scope of translational medicine in developing boron-containing compounds for therapeutics, World J. Transl. Med., 6 (1), 1-9, 2017.
- [9] Kerydin, Anacor Pharmaceuticals, Inc, Palo Alto, CA, 2014.
- [10] Langley G. W., Cainc R., Tyrrell J.M., Hinchliffe P., Calvopina K., Tooke C. L., Widlake E., vd. Profiling interactions of vaborbactam with metallo-β-actamases, Bioorg. Med. Chem. Lett., 29 (15), 1981-1984, 2019.
- [11] Hackel M. A., Lomovskaya O., Dudley M. N., In vitro activity of meropenem-vaborbactam against clinical isolates of KPC-positive Enterobacteriaceae, Antimicrob Agents Chemother, 62 (1), 1-10, 2018.
- [12] Raab M. S., Podar K., Breitkreutz I., Richardson P. G., Anderson K. C., Multiple myeloma, Lancet, 374 (9686), 324-39, 2009.
- [13] Jarnagin K., Chanda S., Coronado D., Crisaborole topical ointment, 2%. a nonsteroidal, topical, anti-inflammatory phosphodiesterase 4 inhibitor in clinical development for the treatment of atopic dermatitis, J. Drugs Dermatol, 15(4), 390-396, 2016.
- [14] Patterson G. M. L., Larsen K. L., Moore R. E., Bioactive naturalproducts from blue-green-algae, J. Appl. Phycol, 6, 151-157, 1994.
- [15] Todorova A. K., Juttner F., Nostocyclamide-a new mac-

- rocyclic, thiazole-containing allelochemical from *Nostoc* sp.-31 (Cyanobacteria), *J. Org. Chem.*, 60, 7891-7895, 1995.
- [16] Admi V., Afek U., Carmeli S., Raocyclamides A and B, novel cyclic hexapeptides isolated from the cyanobacterium *Oscillatoria raoi*, *J. Nat. Prod.*, 59, 396-399, 1996.
- [17] Eggen M. J., Georg G. I., The cryptophycins: Their synthesis and anticancer activity, *Medicinal Res. Rev.*, 22, 85 -101, 2002.
- [18] Hemscheidt T., Puglisi M. P., Larsen L. K., Patterson G. M. L., Moore R. E., Rios J. L., Clardy J., Structure and biosynthesis of borophycin, a new boeseken complex of boric acid from a marine strain of the blue-green alga *Nostoc linckia*, *J. Org. Chem.*, 59 (12), 3467-3471, 1994.
- [19] Hu H., Brown P. H., Absorption of boron by plant roots, *Plant Soil*, 193, 49-58, 1997.
- [20] Hutter R., Keller-Schierlein W., Knusel F., Prelog V., Rodgers G. C., Suter Jr, P., Vogel G., vd. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. Boromycin, *Helv. Chim. Acta*, 50, 1533-1539, 1967.
- [21] Okazaki T., Kitahara T., Okami Y., Studies on marine microorganisms. IV. A new antibiotic SS-228 Y produced by *Chainia* isolated from shallow sea mud, *J. Antibiot.*, 28, 176 /184, 1975.
- [22] Nakamura H., Iitaka Y., Kitahara T., Okazaki T., Okami Y., Structure of aplasmomycin, *J. Antibiot.*, 30 (9), 714-719, 1977.
- [23] Sato K., Okazaki T., Maeda K., Okami Y., New antibiotics, aplasmomycins B and C, *J. Antibiot.*, 31 (6), 632-5, 1978.
- [24] Stout T.J., Clardy J., Pathirana I.C., Fenical W., Aplasmomycin c: Structural studies of a marine antibiotic, *Tetrahedron*, 47, 3511-3520, 1991.
- [25] Okami Y., Okazaki T., Kitahara T., Umezawa H., Studies on marine microorganisms. V. A new antibiotic, aplasmomycin, produced by a streptomycete isolated from shallow sea mud, *J. Antibiot.*, 29, 1019-25, 1976.
- [26] Shimizu Y., Ogasawara Y., Matsumoto A., Dairi T., Aplasmomycin and boromycin are specific inhibitors of the futasine pathway, *J. Antibiot.*, (11), 968-970, 2018.
- [27] Bentley R., Meganathan R., Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria, *Microbiol Rev.*, 46, 241-80, 1982.
- [28] Meganathan R., Biosynthesis of menaquinone (vitamin K₂) and ubiquinone (coenzyme Q): a perspective on enzymatic mechanisms, *Vitam Horm.*, 61, 173-218, 2001.
- [29] Hiratsuka T., An alternative menaquinone biosynthetic pathway operating in microorganisms, *Sci.*, 321, 1670-3, 2008.
- [30] Arakawa C., Diversity of the early step of the futasine pathway, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 55, 913-6, 2011.
- [31] Mahanta N., Fedoseyenko D., Dairi T., Begley T.P., Menaquinone biosynthesis: formation of aminofutasine requires a unique radical SAM enzyme, *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 15318-21, 2013.
- [32] Dembitsky V. M., Smoum R., Abed A. Q., Hijazi A. A., Pergament I., Srebnik M., Natural occurrence of boron-containing compounds in plants, algae and microorganisms, *Plant Sci.*, 163 (5), 931-942, 2002.
- [33] Moreira W., Aziz D. B., Dick T., Boromycin kills mycobacterial persisters without detectable resistance, *Front. Microbiol.*, 7, 199, 2016.
- [34] Pache W., Zahner H., Metabolic products of microorganisms, *Archiv für Mikrobiologie*, 67 (2), 156-165, 1969.
- [35] Banker R., Carmeli S., Tenuocyclamides A-D., Cyclic Hexapeptides from the Cyanobacterium *Nostoc spongiaeforme* var. *tenue*, *J. Nat. Prod.*, 61 (10), 1248-1251, 1998.
- [36] Elshahawi S. I., Trindade-Silva, Amro Hanora A. E., Han A. W., Flores M. S., Vizzoni V., Schrago C. G., vd. Boronated tartrolon antibiotic produced by symbiotic cellulose-degrading bacteria in shipworm gills, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 110 (4), E295-E304, 2013.
- [37] Schummer D., Schomburg D., Irschik H., Reichenbach H., Höfle G., Absolute Configuration and Biosynthesis of Tartrolon B, a Boron-Containing Macrodilide from *Sorangium cellulosum*, *Antibiotics from Gliding Bacteria*, LXXV, *Liebigs Annalen*, 6, 965-969, 1996.
- [38] Lewer P., Chapin E. L., Graupner P. R., Gilbert J. R., Peacock C., Tartrolone C: A Novel Insecticidal Macrodilide Produced by *Streptomyces* sp. CP1130, *J. Nat. Prod.*, 66 (1), 143-145, 2003.
- [39] Perez M., Crespo C., Schleissner C., Rodriguez P., Züniga P., Reyes F., Tartrolon D, a cytotoxic macrodilide from the marine-derived actinomycete *Streptomyces* sp. MDG-04-17-069, *J. Nat. Prod.*, 72 (12), 2192-2194, 2009.
- [40] Schwartz R., Davidson T., Pharmacology, pharmacokinetics, and practical applications of bortezomib, *Oncology (Williston Park)*, 18(14 Suppl 11), 14-21, 2004.
- [41] Chen D., Frezza M., Schmitt S., Kanwar J., Dou Q. P., Bortezomib as the first proteasome inhibitor anticancer drug: current status and future perspectives, *Current Cancer Drug Targets*, 11 (3), 239-253, 2011.
- [42] Patel T., Gores G. J., Kaufmann S. H., The role of proteases during apoptosis, *FASEB Journal*, 10 (5), 587-97, 1996.
- [43] Zhivotovsky B., Burgess D. H., Vanags D. M., Orrenius S., Involvement of cellular proteolytic machinery in apoptosis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 230 (3), 481-488, 1997.
- [44] Smith A., Morgan G. J., Davies F. E., Bortezomib (Velcade™) in the Treatment of Multiple Myeloma, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2 (3), 271-279, 2006.
- [45] Curran M., McKeage K., Bortezomib: A review of its use in patients with multiple myeloma, *Drugs*, 69 (7), 859-888, 2009.
- [46] Joshi J., Tanner L., Gilchrist L., Bostrom B., Switching to bortezomib may improve recovery from severe vincristine neuropathy in pediatric acute lymphoblastic leukemia, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 41 (6), 457-462, 2019.
- [47] Ludwig H., Khayat D., Giaccone G., Facon T., Proteasome inhibition and its clinical prospects in the treatment of hematologic and solid malignancies, *Cancer*, 104 (9), 1794-807, 2005.

- [48] Goy A., Younes A., McLaughlin P., Pro B., Romaguera J. E., Hagemeister F., Fayad L., vd. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *J. Clin. Oncol.*, 23 (4), 667-75, 2005.
- [49] Hong Y. S., Hong S. W., Kim S. M., Jin D. H., Shin J. S., Yoon D. H., Kim K. P., vd. Bortezomib induces G2-M arrest in human colon cancer cells through ROS-inducible phosphorylation of ATM-CHK1, *Int. J. Oncol.*, 41 (1), 76-82, 2012.
- [50] Baker S. J., Zhang Y. K., Akama T., Lau A., Zhou H., Hernandez V., Mao W., vd. Discovery of a new boron-containing antifungal agent, 5-fluoro-1,3-dihydro-1-hydroxy-2,1- benzoxaborole (AN2690), for the potential treatment of onychomycosis, *J. Med. Chem.*, 49 (15), 4447-50, 2006.
- [51] Elewski B. E., Tosti A., Tavaborole for the treatment of onychomycosis, *Expert Opinion on*, 15 (10), 1439-1448, 2014.
- [52] Yaremchuk A., Tukalo M., Crepin T., Zhou H., Yong-Kang Z. H., An Antifungal Agent Inhibits an Aminoacyl-tRNA Synthetase by Trapping tRNA in the Editing Site, *Science*, 316 (5832), 1759-1761, 2007.
- [53] Johnson A. P., Woodford N., Global spread of antibiotic resistance: The example of New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance, *J. Med. Microbiol.*, 62,499–513, 2013.
- [54] Glasner C., Albiger B., Buist G., Andrasevic T. A., Canton R., Carmeli Y., Friedrich A., vd. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: A survey among national experts from 39 countries, February, *Eurosurveillance*, 18 (28), 2013.
- [55] Capone A., Giannella M., Fortini D., Giordano A., Melledandri M., Ballardini M., Venditti M., vd. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality, *Clin. Microbiol. Infect.*, 19, E23–E30, 2013.
- [56] Doi Y., Paterson D. L., Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 36 (1), 74–84, 2015.
- [57] Lomovskaya O., Sun D., Rubio-Aparicio D., Nelson K., Tsivkovski R., Griffith D. C., Dudley M. N., Vaborbactam: Spectrum of Beta-Lactamase Inhibition and Impact of Resistance Mechanisms on Activity in Enterobacteriaceae, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 61 (11), 2017.
- [58] Dhillon S., Meropenem/Vaborbactam: A Review in complicated urinary tract infections, *Drugs*, 78 (12), 1259–1270, 2018.
- [59] Codjoe F. S., Donkor E. S., Carbapenem resistance: A review, *Med. Sci.*, 6 (1), 1, 2017.
- [60] Cho J. C., Zmarlicka M. T., Shafer K. M., Pardo J., Meropenem/Vaborbactam, the first carbapenem/ β -lactamase inhibitor combination, *Ann. Pharmacother.*, 52 (8), 769-779, 2018.
- [61] Castanheira M., Rhomberg P. R., Flamm R. K., Jones R. N., Effect of the β -lactamase inhibitor vaborbactam combined with meropenem against serine carbapenemase-producing enterobacteriaceae, *Antimicrob Agents Chemother*, 60 (9), 5454-8, 2016.
- [62] Vabomere (combination) monograph for professionals, *Drugs.com*, Retrieved 6 November 2019
- [63] Lee Y., Kim J., Trinh S., Meropenem–Vaborbactam (Vabomere™): Another Option for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, *P T*, 44(3), 110–113, 2019.
- [64] Castanheira M., Huband M. D., Mendes R. E., Flamm R. K., Meropenem-Vaborbactam tested against contemporary gram-negative isolates collected worldwide during 2014, including carbapenem-resistant, KPC-Producing, Multidrug-resistant, and extensively drug-resistant Enterobacteriaceae, *Antimicrob Agents Chemother*. 61(9), 2017.
- [65] Mao W., Seiradake E., Rock F., Crepin T., Zhou Y., Ip E., Plattner J., vd. Antifungal activity and mechanism of action of a benzoxaborole, AN2718, which is in development for the treatment of tinea pedis, 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, USA, 25-28 October, 2008.
- [66] Gupta A. K., Chaudhry M., Elewski B., Treatments of tinea pedis, *Dermatologic Clinics*, 21, 431-462, 2003.
- [67] Jacobs R. T., Nare B., Wring S. A., Bacchi C., Brun R., Plattner J. J., Beaudet B., vd., Efficacy and pharmacokinetics of SCYX-7158 (AN5568): A novel and potent oxaborole-6-carboxamide selected as a pre-clinical candidate for once-daily oral treatment for stage 2 human african trypanosomiasis, (Conference Paper, 2009).
- [68] Wall R. J., Rico E., Lukac I., Zuccotto F., Elg S., Gilbert I. H., Freund Y., vd. Clinical and veterinary trypanocidal benzoxaboroles target CPSF3, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115 (38), 9616-9621, 2018.
- [69] Field M. C., Horn D., Fairlamb A. H., Ferguson M. A., Gray D. W., Read K. D., De Rycker M., vd. Anti-trypanosomatid drug discovery: An ongoing challenge and a continuing need, *Nat. Rev. Microbiol.*, 15 (4), 217–231, 2017.
- [70] Jones D. C., Foth B. J., Urbaniak M. D., Patterson S., Ong H. B., Berriman M., Fairlamb A. H., Genomic and proteomic studies on the mode of action of oxaboroles against the african trypanosome, *PLOS Negl.Trop. Dis.*, 9 (12), e0004299, 2015.
- [71] Steketee P. C., Vincent I. M., Achcar F., Giordani F., Kim D. H., Creek D. J., Freund Y., vd. Benzoxaborole treatment perturbs S-adenosyl-L-methionine metabolism in *Trypanosoma brucei*, *PLOS Negl.Trop. Dis.*, 12 (5), e0006450, 2018.
- [72] Kupperman E., Lee E. C., Cao Y., Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer, *Cancer Res.*, 70 (5), 1970–80, 2010.
- [73] Muz B., Ghazarian R. N., Ou M., Luderer M. J., Kusdono H. D., Azab A. K., Spotlight on ixazomib: Potential in the treatment of multiple myeloma, *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 217–26, 2016.
- [74] Chauhan D., Tian Z., Zou B., Kuhn D., Orlowski R., Raje N., Richardson P., vd. In vitro and In vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells, *Clin Cancer Res.*, 17 (16), 5311–5321, 2011.
- [75] Obeng E. A., Carlson L. M., Gutman D. M., Harrington W. J., Lee K. P., Boise L. H., Proteasome inhibitors in-

- duce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells, *Blood*, 107 (12), 4907-16, 2006.
- [76] Moustafa F., Feldman S. R., A Review of phosphodiesterase-inhibition and the potential role for phosphodiesterase 4-inhibitors in clinical dermatology, *Dermatology Online Journal*, 20 (5), 22608, 2014.
- [77] Freund Y. R., Akama T., Alley M. R., Boron-based phosphodiesterase inhibitors show novel binding of boron to PDE4 bimetal center, *FEBS Lett.*, 586 (19), 3410–3414, 2012.
- [78] Kobayashi M., Match T., Azuma J., Two chains of rhamnogalacturonan II are cross-linked by borate-diol ester bonds in higher plant cell walls, *Plant Physiology*, 110: 1017-1020: 1996.
- [79] Chen X., Schauder S., Potier N., Dorselaer V. A., Pelczer I., Bassler B. L., Hughson F. M., Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron, *Nature*, 415, 545–549, 2002.