



**TURUN  
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen  
tiedekunta

# **Isokinoliiniaikaloidien potentiaali antibakteeriaalisina aineina**

Nanna Tuorila

Luonnonyhdisteiden kemia

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

8.6.2026

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

**Pääaine:** Kemia

**Tekijä:** Nanna Tuorila

**Otsikko:** Isokinoliinialkaloidien potentiaali antibakteerisina aineina

**Ohjaajat:** Maarit Karonen, Juha-Pekka Salminen

**Sivumäärä:** 24 sivua

**Päivämäärä:** 8.6.2026

---

Antibioottiresistentit bakterikannat ovat aiheuttaneet globaalin terveydenhuoltokriisin. Muun muassa *Staphylococcus aureus* on kehittänyt resistenssin metisilliiniä ja lähes kaikkia muita  $\beta$ -laktaamiantibiootteja kohtaan. Tähän ongelmaan yritetään jatkuvasti löytää uusia ratkaisuja, kun lääkekäytössä olevat antibiootit menettävät tehoansa. Luonnonyhdisteistä on löydetty kautta aikojen hoitokeinoja erilaisiin infektioihin ja sairauksiin, mistä syystä niistä on viime vuosikymmenten aikana yritetty etsiä vaihtoehtoisia ratkaisuja antibioottiresistenssi-ongelmaan. Tässä tutkielmassa keskitytään erityisesti isokinoliinialkaloideihin, jotka ovat kasveissa tuotettuihin erikoistuneisiin metaboliitteihin kuuluvia alkaloidia.

Isokinoliinialkaloidit ovat toistaiseksi vähän tutkittu, mutta rakenteellisesti erittäin monimuotoinen yhdisteryhmä. Niiden perusrakenteena toimii isokinoliinirunko, joka koostuu bentseeni- ja pyridiinirenkaasta. Yhdisteet voidaan jakaa rakenteen sekä biosynteesireitin perusteella neljään pääryhmään ja niistä edelleen useisiin alaryhmiin. Isokinoliinialkaloidien erilaiset rakenteelliset piirteet ja funktionaaliset ryhmät mahdollistavat yhdisteiden antibakteeriset ominaisuudet. Rakenteet tuovat isokinoliinialkaloideille useita vaikutusmekanismeja, joilla ne pystyvät häiritsemään tai jopa estämään bakteerisolujen kasvua. Ne voivat esimerkiksi estää bakteerin proteiinien synteesiä, jolloin bakteerin kasvu pysähtyy.

Isokinoliinialkaloidien antibakteerista potentiaalia muun muassa MRSA-bakteerikantoja vastaan on tutkittu pienimmän kasvua estävän konsentraation eli MIC-arvon perusteella. Niiden avulla saadaan kokonaiskuva isokinoliinialkaloidien potentiaalista antibakteerisina aineina. Erilaisten kemiallisten rakenteiden on havaittu muuttavan MIC-arvoa, minkä avulla on voitu päätellä isokinoliinialkaloidien antibakteerisesti merkittäviä rakenneosia. Isokinoliinialkaloidien tutkimuksissa, tutkimusmenetelmissä ja itse yhdisteissä on havaittu myös haasteita, jotka hidastavat yhdisteiden etenemistä lääkekehityksen pariin. Osalle haasteista on kuitenkin jo esitetty mahdollisia ratkaisuja, kuten kemiallinen synteesi, entsyymien muokkaus katalyyttien parantamiseksi ja mikrobisolutehtaiden kehittäminen.

## Sisällys

Lyhenteet .....	4
1 Johdanto .....	1
2 Isokinoliinialkaloidit .....	2
2.1 Rakenne .....	2
2.2 Kemialliset ominaisuudet .....	5
2.3 Luonnolliset lähteet .....	8
2.4 Synteettiset johdannaiset .....	10
3 Isokinoliinialkaloidit antibakteerisina aineina .....	11
3.1 Tutkimukset .....	12
3.2 Vaikutusmekanismit .....	15
3.3 Rakenne-aktiivisuussuhteet .....	16
3.4 Vertailu muihin alkaloideihin .....	18
4 Tulevaisuusnäkymät .....	19
5 Johtopäätökset .....	20
Viitteet .....	21

## Lyhenteet

4'OMT	3-hydroksi- <i>N</i> -metyylikokklauriini-4'- <i>O</i> -metyylitransferaasi (engl. 3-hydroxy- <i>N</i> -methylcoclaurine-4'- <i>O</i> -methyltransferase)
6-OMT	6- <i>O</i> -metyylitransferaasi (engl. 6- <i>O</i> -methyltransferase)
AM3	antibioottikasvatusliemi (engl. antibiotic medium broth 3)
CNMT	kokklauriini- <i>N</i> -metyylitransferaasi (engl. coclaurine <i>N</i> -methyltransferase)
DMSO	dimetyylisulfoksidi (engl. dimethylsulfoxide)
DNA	deoksiribonukeliinihappo (engl. deoxyribonucleic acid)
DRR	1,2-dehydroretikuliinireduktaasi (engl. 1,2-dehydroreticulinereductase)
DRS	1,2-dehydroretikuliinisyntaasi (engl. 1,2-dehydroreticulinesynthase)
IZD	inhibitioalueen halkaisija (engl. inhibition zone diameter)
LB	lysiiniliemi (engl. lysogeny broth)
LMG15975	MRSA-bakteerikanta
MIC	pienin kasvua estävä konsentraatio (engl. minimal inhibitory concentration)
MRSA	metisilliiniresistentti <i>Staphylococcus aureus</i> (engl. methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )
NCS	norkokklauriinisyntaasi (engl. norcoclaurine synthase)
NMCH	norkokklauriini-6- <i>O</i> -metyylitransferaasin (engl. norcoclaurine 6- <i>O</i> -methyltransferase)
PBP2a	penisilliiniä sitova proteiini (engl. penicillin-binding protein)
PBS	fosfaattipuskuroitu suolaliuos (engl. phosphate buffered saline)
RNA	ribonukleiinihappo (engl. ribonucleic acid)
SAM	( <i>S</i> )-adenosyylimetioniini (engl. ( <i>S</i> )-adenosylmethionin)
VPA	kasvispeptoniagar (engl. vegetable peptone broth agar)
ZR11	MRSA-bakteerikanta

# 1 Johdanto

Antibiootit ovat tarjonneet 1940-luvulta lähtien lääketieteellistä edistystä ympäri maailmaa. Niiden intensiivinen ja liiallinen käyttö on kuitenkin saanut aikaan antibioottiresistenttien bakteerien kehittymisen, mistä on koitunut suuri ongelma modernille lääketieteelle (Jama-Kmiecik et al., 2025; Qing et al., 2017). Antibioottiresistenttien bakteerien lisääntyminen nähdään globaalina haasteena, sillä ne aiheuttavat tartuntatauteja, joihin nykyiset antibiootit eivät enää tehoa. Vuosittain maailmalla raportoidaan yli miljoona kuolemantapausta, jotka johtuvat resistenttien bakteerikantojen aiheuttamista infektioista (Zeng et al., 2022).

Antibioottiresistentteihin bakteereihin kuuluva *Staphylococcus aureus* -patogeeni on kehittänyt resistenssin metisilliinantibioottia vastaan. Metisilliinin lisäksi patogeeni on resistentti lähes kaikille  $\beta$ -laktaamiantibiooteille (Zhou et al., 2024). Tästä syystä metisilliiniresistentti *S. aureus* (MRSA) ja sen kliiniset isolaatit aiheuttavat sairaalainfektioita maailmanlaajuisesti. Korkean prioriteetin patogeeniksi luokitellun MRSA:n kyky kehittää resistenssiä on kasvattanut sen uhkaa terveydenhuollolle (Moreno Cardenas and Çiçek, 2023; Zuo et al., 2011). Antibioottiresistenttien bakteerien lisääntymisen myötä uusia antibakteriaalisia yhdisteitä joudutaan jatkuvasti etsimään lisää (Qing et al., 2017).

Luonnonyhdisteet ovat tärkeä lähde uusien antibakteeristen yhdisteiden löytämiselle. Luonnonyhdisteitä, joilla on antibakteerisia ominaisuuksia, etsitään ja tutkitaan jatkuvasti potentiaalisina lääkeaineina. Luonnonyhdisteitä on käytetty jo pitkään ihmisten terveyden edistämiseen, ja noin puolet nykyisistä lääkeaineista on peräisin luonnosta (Qing et al., 2017). Alkaloideihin kuuluvat isokinoliinijohdannaiset, isokinoliinialkaloidit, ovat tärkeä luonnonyhdisteiden luokka. Ne ovat yksi kasvikunnassa runsaiten esiintyvistä alkaloidiryhmistä, ja niiden monipuoliset kemialliset rakenteet sekä antibakteriaaliset vaikutukset ovat herättäneet kiinnostusta tutkijoiden keskuudessa (Qing et al., 2017; Tuzimski and Petruczynik, 2023; Yang et al., 2025).

Tutkielmassa esitellään isokinoliinialkaloidien erilaisia rakenteita ja kemiallisia ominaisuuksia, sekä pohditaan niiden suhteita yhdisteiden antibakteerisiin ominaisuuksiin. Lisäksi tutkielmassa käsitellään isokinoliinialkaloidien antibakteerisia vaikutuksia etenkin MRSA:ta vastaan sekä pohditaan, löytyykö isokinoliinialkaloideista ratkaisu antibioottiresistenssiongelmaan erinäisistä haasteista huolimatta.

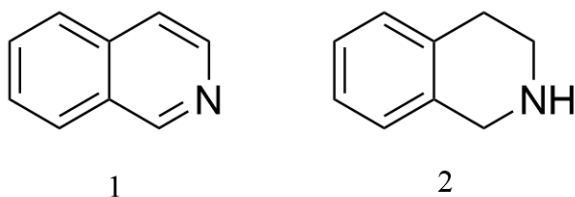
## 2 Isokinoliini-alkaloidit

Kasvit tuottavat primaaristen metaboliittien, aineenvaihduntatuotteiden, lisäksi erikoistuneita metaboliitteja. Niihin kuuluvat yhdisteryhmät ovat fenoliset yhdisteet, terpenoidit ja alkaloidit (Singh et al., 2021). Erikoistuneet metaboliitit eivät ole kasvin kasvulle ja kehitykselle välttämättömiä, mutta niistä on hyötyjä esimerkiksi kasvien puolustuksen kannalta. Kasvien puolustukseen erikoistuneet yhdisteet kiinnostavat tutkijoita niiden antibakteerisen potentiaalinn vuoksi. Erikoistuneet metaboliitit luokitellaan niiden aineenvaihduntareittien perusteella, mutta myös niiden kemiallinen rakenne vaikuttaa luokitukseen (Hilal et al., 2024).

Tutkielmassa käsitellyt isokinoliini-alkaloidit kuuluvat nimensä mukaisesti alkaloideihin. Fenolisiin yhdisteisiin ja terpenoideihin verrattuna alkaloidien tuotanto kasveissa on vähäisempää. Isokinoliini-alkaloidit ovat kuitenkin yksi kasvikunnassa runsaiten esiintyvistä alkaloidiryhmistä (Singh et al., 2021; Tuzimski and Petruczynik, 2023). Isokinoliini-alkaloideja on löydetty kymmenien eri kasvisukujen kasveista, ja tutkimukset ovat osoittaneet niissä ilmenevän muun muassa antioksidanttisia, tulehduksia estäviä, antifungaalisia ja antimikrobisia aktiivisuuksia (Singh et al., 2021).

### 2.1 Rakenne

Isokinoliini-alkaloidit ovat kinoliini-alkaloidien rakenteellisia isomeereja (R. Manikandan, 2025). Kaikille alkaloideille tyypillisesti myös isokinoliini-alkaloidien rakenteessa on vähintään yksi typpi-atomi. Isokinoliini-alkaloidien perusrakenne on isokinoliini tai siitä johdettu tetrahydroisokinoliini (kuva 1) (Wang et al., 2023). Isokinoliini on heterosyklinen aromaattinen yhdiste. Aromaattisuus tulee yhdisteen rengasmuotoisesta osasta, jonka kaikki elektronit ovat delokalisoituneita. Heterosyklisyys puolestaan tarkoittaa sitä, että jossain rengasrakenteessa esiintyy kahta eri alkuainetta. Yhdisteen kaksirenkainen rakenne koostuu bentseenirenkaasta, joka on yhdistynyt tyypä sisältävään pyridiinirenkaaseen.



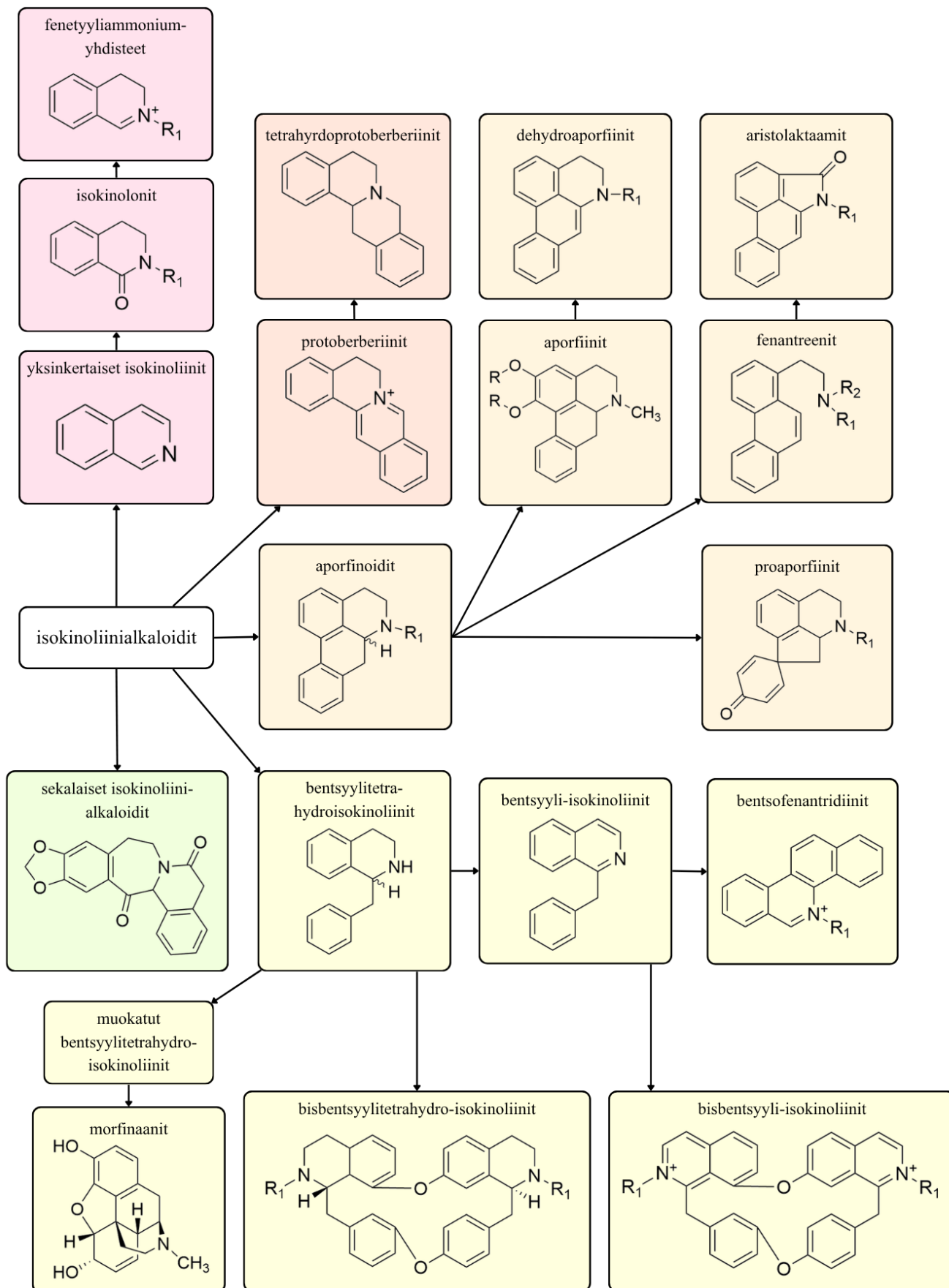
**Kuva 1.** Isokinoliini-alkaloidien perusrakenteet: (1) isokinoliini, (2) tetrahydroisokinoliini.

Isokinoliini-alkaloidien kirjo on laaja, ja uusia yhdisteitä löydetään jatkuvasti. Koska yhdisteryhmän tutkimus on varsin uutta, vakiintunutta isokinoliini-alkaloidien luokittelutapaa ei vielä ole. Tästä syystä useat kirjallisuudesta löytyvät luokitustavat poikkeavat pääryhmiltään hieman toisistaan (Ramawat, 2019; Shang et al., 2020; Wang et al., 2023; Yang et al., 2024).

Ramawat (2019) on luokitellut isokinoliini-alkaloidit kemiallisten rakenteiden perusteella neljään pääryhmään, joista löytyy useita alaryhmiä (kuvat 2 ja 3). Perusrakenteista johdetut pääryhmät ovat yksinkertaiset isokinoliinit, protoberberiinit, aporfinoidit ja sekalaiset isokinoliini-alkaloidit (Ramawat, 2019).



**Kuva 2.** Isokinoliini-alkaloidien luokittelu neljään pääryhmään (Plazas et al., 2022; Qing et al., 2017; Ramawat, 2019).

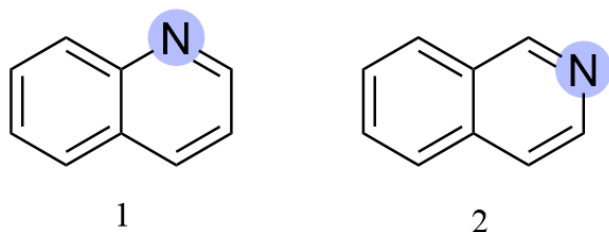


**Kuva 3.** Isokinoliini-alkaloidien pääryhmät ja tutkielman kannalta merkittävät alaryhmät perusrunkorakenteineen (Plazas et al., 2022; Qing et al., 2017; Ramawat, 2019).

Tutkielmassa käsitellyt isokinoliini-alkaloidit on luokiteltu edellä mainitun luokitustavan mukaan, sillä luokittelu ottaa huomioon monta eri isokinoliini-alkaloidien alaryhmää ja sen jäsentely on selkeä. Tämän lisäksi tutkielmassa on otettu huomioon alaryhmä bentsofenantridiinit (Plazas et al., 2022; Qing et al., 2017), joita ei mainita Ramawatin (2019) luokittelussa.

## 2.2 Kemialliset ominaisuudet

Isokinoliinin rakenne on hyvin samanlainen kinoliinin rakenteen kanssa. Isomeerien rakenteet eroavat keskenään vain typen sijainnilla: isokinoliinissä typpi on C2-hiilessä ja kinoliinissä C1-hiilessä (kuva 4) (Mahadeviah et al., 2024; Ramawat, 2019). Typen sijainti vaikuttaa rakenteen reaktiivisuuteen ja typen elektronitiheyteen. Isokinoliinin typpi-atomin vapaa elektronipari on vahvemmin delokalisoitunut, mikä pienentää typen elektronitiheyttä ja samalla myös heikentää sen emäksisyyttä. Kinoliini on siis isokinoliiniä stabiilimpi, mikä tekee isokinoliinistä reaktiivisemman. Isokinoliinin pKa-arvo on 5,14 eli se on myös heikompi emäs ja protonoituu huonommin kuin kinoliini (Mahadeviah et al., 2024). Isokinoliini on lipofiilinen eli rasvaliukoinen yhdiste, mikä johtuu sen rakenteen aromaattisuudesta, polaarittomuudesta ja emäksisyyden heikkoudesta.

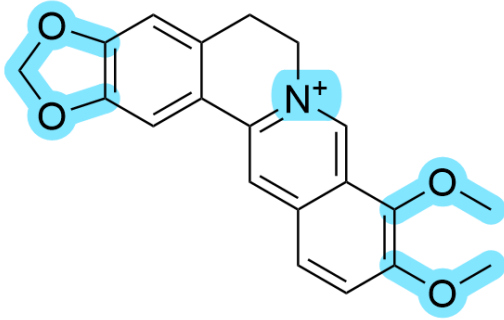


**Kuva 4.** Kinoliinin (1) ja isokinoliinin (2) rakenteet ovat toistensa isomeerejä.

Protoberberiineihin kuuluva berberiini on puolestaan heterosyklinen ja kationinen isokinoliini-alkaloidi. Sen rakenteessa on isokinoliini-alkaloideille tyypillinen typpi, joka tekee yhdisteestä kationisen eli positiivisesti varautuneen. Berberiinissä on myös kaksi metoksyryhmää ja yksi metyleenidioksyryhmä (kuva 5) (Maiti and Kumar, 2010). Berberiinin pKa on 2,47, eli yhdiste on happamampi kuin perusrakenteena toimiva isokinoliini (ChemicalBook, 2026). Berberiini ei toimi emäksenä, sillä se on pysyvästi positiivisesti varautunut. Tästä syystä berberiini esiintyy suolana, esimerkiksi berberiinikloridina (Battu et al., 2010). Jakaantumiskerroin logP kertoo yhdisteen rasvaliukoisuudesta (kaava 1) (Battu et

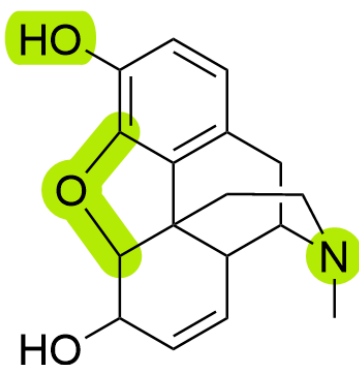
al., 2010; Mazák et al., 2019). Berberiinikloridille mitattu logP on -1,5, mikä kertoo yhdisteen olevan vesiliukoinen (Battu et al., 2010).

$$\log P = \log \left( \frac{[\text{orgaaninen faasi}]}{[\text{vesifaasi}]} \right) \quad (1)$$



**Kuva 5.** Berberiinin rakennekaava. Rakenteessa on korostettu berberiinin metyleenidioksisiryhmä, kationinen typpi ja metoksisiryhmät.

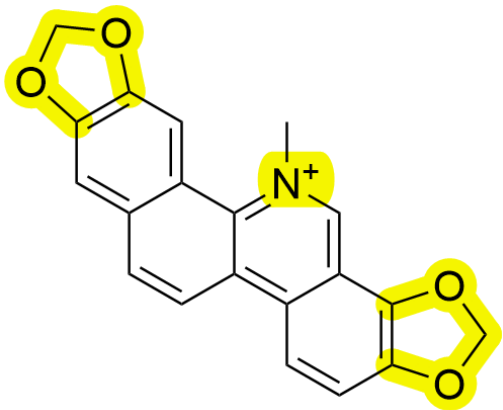
Morfiini kuuluu nimensä mukaisesti morfinaaneihin. Sen rakenne koostuu neljästä toisiinsa kiinnittyneestä renkaasta, tertiäärisestä amiinista, kahdesta hydroksyyliiryhmästä ja syklistä eetterisillasta (kuva 6). Morfiinin logP on 0,93 eli yhdiste on lievästi lipofiilinen (Mazák et al., 2019). Sekä morfiinin fenolisella hydroksyyliiryhmällä että tertiäärisellä amiinilla on mitatut pKa-arvot. Fenolisen hydroksyyliiryhmän pKa on 9,49 ja se voi deprotonoitua hyvin emäksisissä olosuhteissa. Tertiäärisen amiinin pKa on puolestaan 8,16 ja se protonoituu fysiologisissa olosuhteissa (Mazák et al., 2019).



**Kuva 6.** Morfiinin rakennekaava. Rakenteessa on korostettu morfiinin fenolinen hydroksyyliiryhmä, syklinen eetterisilta ja tertiäärinen amiini.

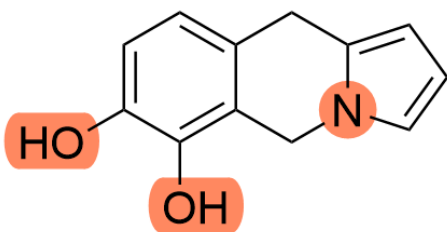
Sanguinariini kuuluu bentsofenantridiineihin ja sen perusrakenteeseen kuuluu neljä aromaattista rengasta, kaksi metyleenidioksidiryhmää ja kvaternäärinen typpi (kuva 7)

(Maiti and Kumar, 2010). Sanguinariinin tyyppi on pysyvästi positiivinen sen iminiummuodossa, joka vallitsee happamissa ja fysiologisissa olosuhteissa. Yhdiste esiintyy yleensä kloridina. Sanguinariinin tyypen alkanoliamiinimuoto, joka on puolestaan neutraali, muodostuu emäksisissä olosuhteissa. Sanguinariinin iminium- ja alkanoliamiinimuodon tasapainon pKa on 7,4. Se on myös iminiummuodossaan hyvin hydrofiilinen, mutta sen lipofiilisyys kasvaa alkanoliamiinimuodossa (Kumar and Hazra, 2014; Maiti and Kumar, 2010).



**Kuva 7.** Sanguinariinin rakennekaava. Rakenteessa on korostettu sanguinariinin metyleeniidioksidiryhmät ja kvaternäärinen ammoniumkationi.

Spathulliini B kuuluu pyrroloisokinoliiniinalkaloideiden alaryhmään ja sen rakenteessa on isokinoliiniinalkaloideille tyypillisen tyypin lisäksi kaksi fenolista hydroksyyliiryhmää (kuva 8). Sen isokinoliinirakenteeseen on fuusioitunut pyrrolirengas eli viisiatominen ja heterosyklinen amiini (Nord et al., 2019). Fenoliset OH-ryhmät lisäävät yhdisteen happamuutta ja hydrofiilisuutta, mutta neutraali typpiatomi ja aromaattinen runko tekee spathulliini B:stä lipofiilisen.



**Kuva 8.** Spathulliini B:n rakennekaava. Rakenteessa on korostettu spathulliini B:n hydroksyyliiryhmät ja typpi.

### 2.3 Luonnolliset lähteet

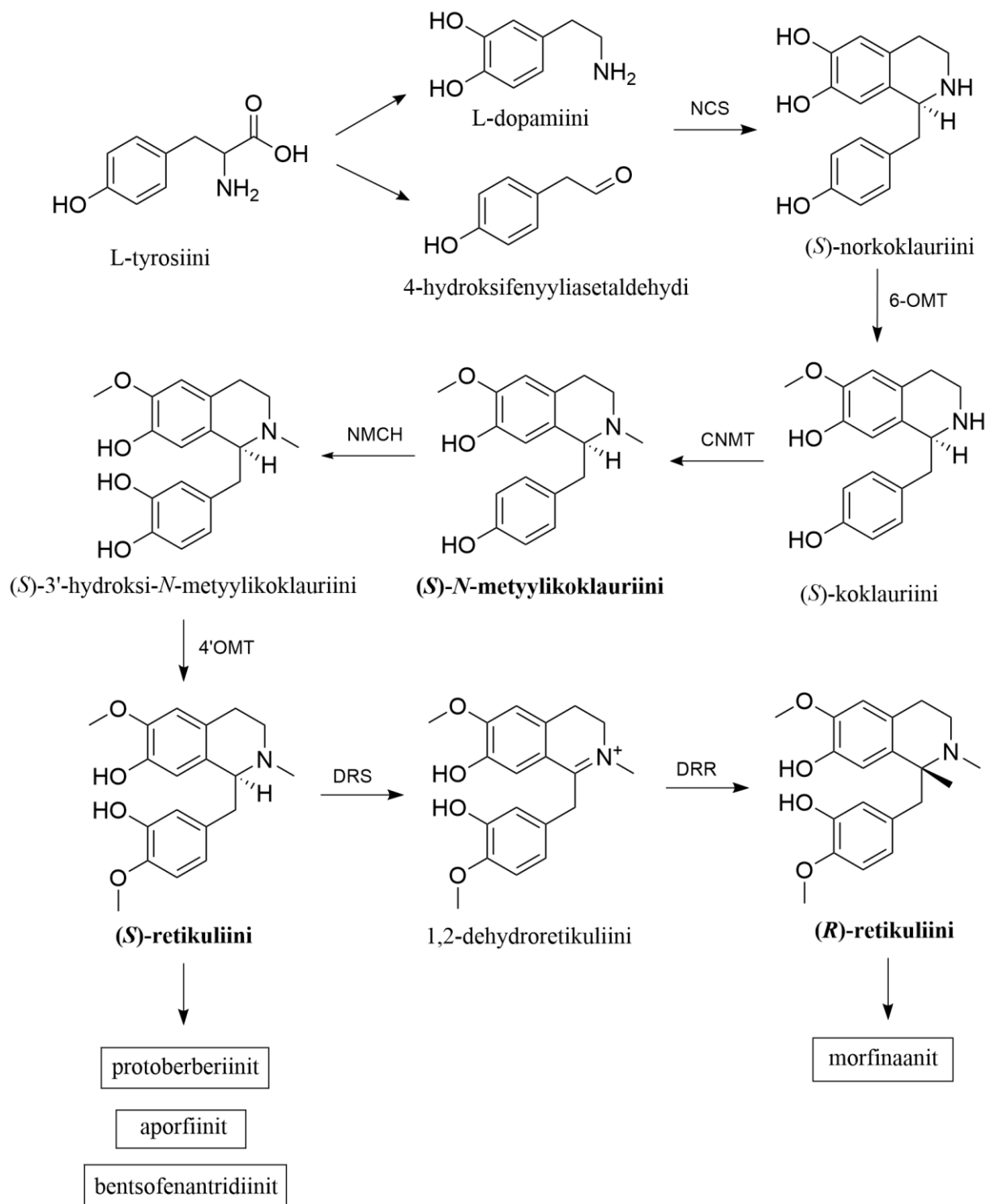
Isokinoliinialkaloideja esiintyy useassa kasviheimossa, joita ovat muun muassa happomarjakasvit (Berberidaceae), ruutakasvit (Rutaceae), emäkkikasvit (Fumariaceae), matarakasvit (Rubiaceae), narsissikasvit (Amaryllidaceae), magnoliakasvit (Magnoliaceae), unikkokasvit (Papaveraceae), kilpikiertokasvit (Menispermaceae), leinikkikasvit (Ranunculaceae), kaktuskasvit (Cactaceae), laakerikasvit (Lauraceae) ja annoonakasvit (Annonaceae) (Singh et al., 2021; Yang et al., 2024).

Erään tunnetun yhdisteen, morfiinin, katsotaan olevan yksi ensimmäisistä kasveista eristetyistä isokinoliinialkaloideista (Ramawat, 2019). Morfiinia eristettiin jo Mesopotamian aikaan oopiumunikosta (*Papaver somniferum*), joka kuuluu oopiumkasveihin. Myös bentsyyli-isokinoliinialkaloideja löytyy kyseisestä heimosta, mutta sen lisäksi sitä esiintyy muun muassa leinikkikasveissa, happomarjakasveissa ja kilpikiertokasveissa. Aporfinoideja, erityisesti niihin kuuluvia aporfiineja, on löydetty annoonakasveista, jopa 28 eri suvusta. Aporfiineja tiedetään löytyvän myös kilpikiertokasveista, laakerikasveista ja unikkokasveista. Protoberberiinejä ja niihin kuuluvia berberiinejä löytyy lähinnä happomarjakasveista (Ramawat, 2019).

Isokinoliinialkaloidit johdetaan lähinnä fenyylialaniinista ja tyrosiinista, jotka ovat aminohappoja (Singh et al., 2021). Yksinkertaiset isokinoliinialkaloidit koostuvat bentseenirenkaasta ja pyridiiniarenkaasta. Bentsyyli-isokinoliinit puolestaan sisältävät ylimääräisen aromaattisen renkaan ja niiden biosynteesireitti on laajalti tutkittu (Singh et al., 2021).

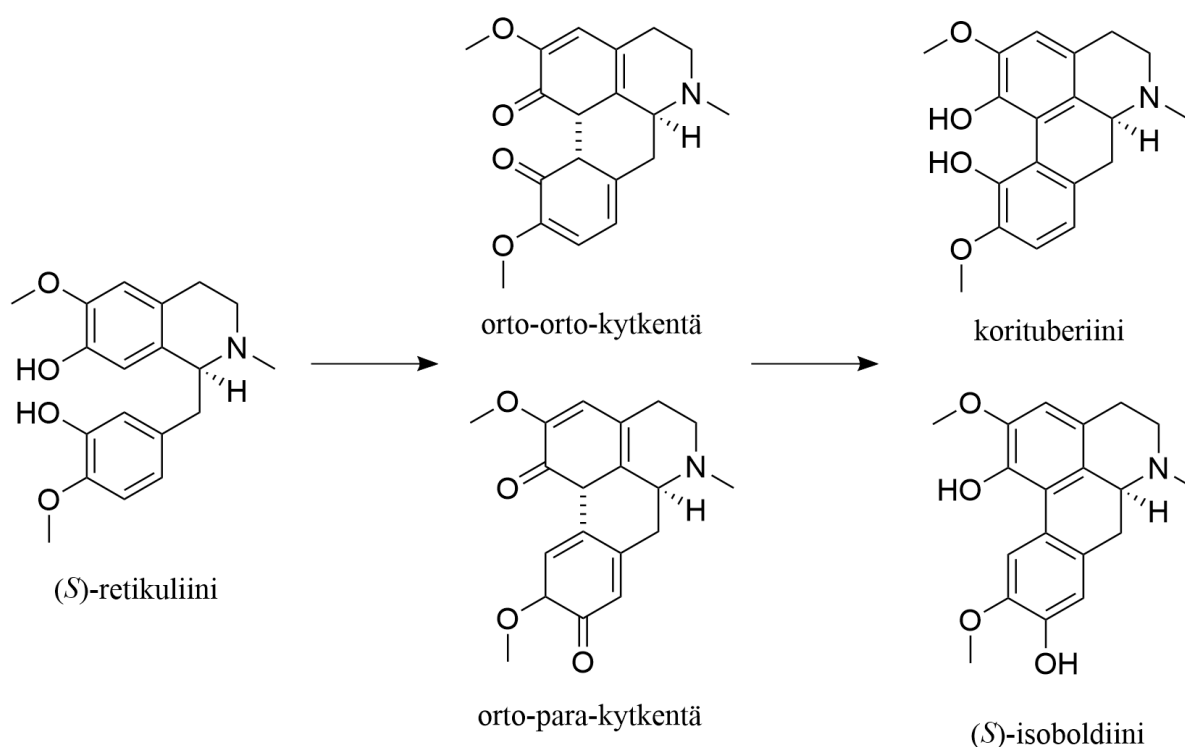
Bentsyyli-isokinoliinialkaloidien biosynteesireitti (kaavio 1) toimii pohjana myös protoberberiinien, aporfinoidien sekä morfinaanien biosynteesireiteille (Ramawat, 2019; Singh et al., 2021). Bentsyyli-isokinoliinialkaloidien lähtöaineena toimii kaksi L-tyrosiinia. Näistä toisesta muodostuu dekarboksylaation ja fenolioksideasientsyymien avulla L-dopamiinia, kun taas toisesta muodostuu 4-hydroksifenyylasetaldehydiä. Näiden välituotteiden reagoitessa keskenään norkoklauriinisyntaasin (NCS) katalysoimana muodostuu (S)-norkoklauriinia, joka kuuluu bentsyyli-tetrahydroisokinoliineihin. Muun muassa protoberberiinit, aporfiinit ja bentsofenantridiinit muodostuvat nimenomaan (S)-norkoklauriinista (Ramawat, 2019).

(S)-norkoklauriinista muodostuu 6-O-metyylitransferaasin (6-OMT) avulla (S)-koklauriini, josta niin edelleen muodostuu (S)-N-metyylikoklauriinia koklauriini-N-metyylitransferaasin (CNMT) avulla. Bisbentsyyli-isokinoliinialkaloidit muodostuvat hapetusreaktion ja (S)-adenosyylimetioniinin (SAM) avulla (S)-N-metyylikoklauriinista (Ramawat, 2019).



**Kaavio 1.** Biosynteesireitti bentsyyli-isokinoliini-alkaloidien prekursori (S)-N-metyylidikoklauriinille ja siitä muodostuville protoberberiinien, aporfiinien, bentsofenantridiinien ja morfinaanien prekursoreille, mukailtu Ramawat (2019). Kuvassa esitetty norkoklauriinisyntaasi (NCS), 6-O-metyylitransferaasi (6-OMT), koklauriini-N-metyylitransferaasi (CNMT), norkoklauriini-6-O-metyylitransferaasi (NMCH), 3-hydroksi-N-metyylidikoklauriini-4'-O-metyylitransferaasi (4'OMT), 1,2-dehydretikuliinisyntaasi (DRS) ja 1,2-dehydretikuliiniireduktaasi (DRR).

(*S*)-*N*-metyylikoklauriinista muodostuu norkoklauriini-6-*O*-metyylitransferaasin (NMCH) ja 3-hydroksi-*N*-metyylikoklauriini-4'-*O*-metyylitransferaasin (4'OMT) avulla (*S*)-retikuliinia, bentsyyli-isokinoliinialkaloideja. Useiden entsyymien avustuksella (*S*)-retikuliinista muodostuu eri biosynteesireittejä pitkin morfinaaneja (kuten morfiini), protoberberinejä (kuten berberiini) ja aporfinoideja (kuten aporfiini). Morfinaanien muodostuminen alkaa (*S*)-retikuliinin ja 1,2-dehydroretikuliinisyntaasin (DRS) reaktiolla, josta muodostuu 1,2-dehydroretikuliinia. Se reagoi puolestaan 1,2-dehydroretikuliinireduktaasin (DRR) kanssa ja muodostaa (*R*)-retikuliinin (kaavio 1). Muodostunut yhdiste toimii prekursorina morfinaaneille. Aporfinoidit muodostuvat (*S*)-retikuliinista suoralla molekyyliensisäisellä oksidatiivisella kytkenällä (kaavio 2). (Ramawat, 2019)



**Kaavio 2.** Aporfinoidien synteesi, mukailtu Ramawat (2019).

## 2.4 Synteettiset johdannaiset

Isokinoliinialkaloideista on kehitetty synteettisiä johdannaisia sekä puolisynteettisillä että totaalisynteettisillä menetelmillä (Yang et al., 2024). Johdannaisia on tehty usealle eri isokinoliiniyhdisteelle, joista tutkielmassa käsitellyt kuuluvat protoberberineihin (Liu et al., 2020; Yang et al., 2025), bentsofenantridiineihin (Wan et al., 2019), bentsyyli-tetrahydroisokinoliineihin (Orden et al., 2013) ja morfinaaneihin (Carson et al., 2025).

Synteettisiä johdannaisia on kehitetty parantamaan luonnontuotteiden antibakteerisia ominaisuuksia (Yang et al., 2025).

Protoberberiineihin kuuluvia luonnontuotteita ovat berberiini, palmatiini ja jatroritsiini (Yang et al., 2025). Niiden rakenteisiin kuuluu positiivisesti varautunut tyyppi, tasomainen runko ja eri määrä metoksiryhmiä sekä metyleenidioksidiryhmiä. Nämä rakenteet antavat mahdollisuuden protoberberiinien modifiointiin ja protoberberiinjohdannaisten synteesiin. Berberiinin C8-, C9- ja C13-hiilet sekä kationinen tyyppi ovat modifioitavissa (Yang et al., 2025). Esimerkiksi Liu et al. (2020) muodostivat berberiinjohdannaisia lisäämällä sen C9-hiileen eri pituisia alkyyliryhmiä. Tuloksien perusteella osalla berberiinjohdannaisista solukalvon läpäisevyys parantui berberiiniin verrattuna (Liu et al., 2020).

Bentsofenantridiineihin kuuluvia luonnontuotteita ovat sanguinariini (Kumar and Hazra, 2014) ja kelerytriini (He et al., 2018). Tutkimuksessaan Wan et al. (2020) syntetisoi puolisynteettisesti 14 bentsofenantridiinijohdannaista, joiden perusrakenne on peräisin sanguinariinilta. Perusrakennetta muokattiin eri substituenteilla, joita olivat muun muassa vety, metoksiryhmä ja metyleenidioksidiryhmä. Valmistettujen johdannaisten sytotoksinen aktiivisuus määritettiin (Wan et al., 2019).

Bentsyylitetrahydroisokinoliineihin kuuluvat luonnontuotteet ovat esimerkiksi norkoklauriini ja retikuliini, jotka ovat tärkeä osa aiemmin käsiteltyä biosynteesireittiä (Ramawat, 2019). Tutkimuksessaan Orden et al. (2013) syntetisoivat puolisynteettisesti bentsyylitetrahydroisokinoliinien johdannaisia, luonnottomia (1*S*,3*R*)-1-bentsyyli-2,3-dimetyyli-1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinijohdannaisia. Synteessissä hyödynnettiin Bischler-Napieralski-syklisointia ja pelkistysreaktiota, joilla kontrolloitiin bentsyylitetrahydroisokinoliinien C1-hiilen stereogeenistä keskusta (Orden et al., 2013).

Morfinaaneihin kuuluva tunnettu luonnontuote on morfiini, jonka synteettinen johdannainen on lääkkeenä tunnettu apomorfiini (Carson et al., 2025). Apomorfiini muodostuu morfiinista happokatalysoidulla dehydraatiolla. Apomorfiinin rakenne muuttuu morfiinista niin, että se ryhmitellään rakenteellisesti aporfinoideihin. Se ei kuitenkaan ole luonnontuote, vaan puolisyntetisoitu yhdiste (Carson et al., 2025).

### **3 Isokinoliinialkaloidit antibakteerisina aineina**

Isokinoliinialkaloideilla on paljon erilaisia biologisia aktiivisuuksia. Näihin lukeutuvat muun muassa antimikrobiset, antibakteeriset, antiviraaliset ja sytotoksiset ominaisuudet (Qing et al., 2017; Ramawat, 2019). Isokinoliinialkaloidien potentiaali antibakteerisina aineina on

herättänyt kiinnostusta viime vuosina ja aiheesta on tehty useita tutkimuksia (Liu et al., 2021; Qing et al., 2017; M. Yang et al., 2025). Tutkielmassa käsitellään isokinoliini-alkaloidien antibakteerisia ominaisuuksia metisilliiniresistenttia *Staphylococcus aureus* (MRSA) vastaan.

Metisilliini on penisilliinin kaltainen antibiootti, joka kehitettiin kestämaan  $\beta$ -laktamaaseja, penisilliiniä hajoittavia bakteerien entsyymejä (Jiang et al., 2023). Normaalisti se toimii sitoutumalla bakteerin tiettyyn proteiiniin. Metisilliiniresistentit kannat ovat kuitenkin kehittyneet *S. aureus* -bakteerista tuottamalla uutta penisilliiniä sitovaa proteiinia, PBP2a:ta (Jiang et al., 2023). Metisilliini ei pysty sitoutumaan tähän proteiiniin, mistä syystä soluseinän rakentaminen ei myöskään esty (Jiang et al., 2023). Metisilliinin lisäksi MRSA on resistentti lähes kaikille  $\beta$ -laktaamiantibiooteille (Zhou et al., 2024). Resistenttien patogeneenien lisääntyminen on johtanut siihen, että uusia yhdisteitä täytyy jatkuvasti etsiä lisää (Qing et al., 2017).

Yhdisteiden antibakteerisia aktiivisuuksia voidaan arvioida mittaamalla yhdisteiden pienin bakteerin kasvua estävä pitoisuus (MIC, engl. minimum inhibitory concentration). Saatujen pitoisuuksien avulla saadaan selville, kuinka tehokkaasti tutkittu yhdiste vaikuttaa bakteeriin: pienempi MIC-arvo tarkoittaa parempaa bakteerinkasvun estokykyä (Nord et al., 2019).

### 3.1 Tutkimukset

Nord et al. (2019) osoittivat tutkimuksessaan löytäneensä *Penicillium spathulatum* -sienestä kaksi uutta isokinoliini-alkaloidia, spathulliini A:n ja spathulliini B:n. Yhdisteiden ainoa rakenteellinen ero on se, että spathulliini B:llä on rakenteessaan karboksyyliiryhmä (kuva 8). Näiden yhdisteiden antibakteerisia ominaisuuksia tutkittiin mittaamalla niiden MRSA:n vastaisia vaikutuksia. Tutkimuksessa käytettiin *S. aureus* LMG15975-kantaa. MIC-arvot mitattiin liemilaimennosmenetelmällä hyödyntäen 96-kuoppaisia levyjä. LMG15975-kantaa kasvatettiin liuksessa, joka sisälsi antibioottikasvatuslientä (AM3) ja fosfaattipuskuroitua suolaliuos16–24BS) suhteessa 1:1 (v/v). Bakteerikanta inkuboitiin kasvispeptoniagar- eli VPA-levyllä (engl. vegetable peptone broth agar) 37 °C:ssa ja pimeässä 16–24 tuntia. Spathulliini A ja B laimennettiin neljään eri pitoisuuteen metanolilla. Laimennokset pipetoitiin kuoppalevyille ja metanoli haihdutettiin vetokaapissa, minkä jälkeen kuoppalevyille pipetoitiin bakteerikantaa. MRSA:n kasvua tarkkailtiin 16–20 tunnin inkuboinnin (37 °C) jälkeen. MIC-arvo määriteltiin

silmämääräisesti vertailemalla neljää käytettä pitoisuutta ja tulkitsemalla pienin yhdisteen pitoisuus, jolla bakteerikasvua ei enää näy (Nord et al., 2019).

Liu et al. (2021) osoittivat tutkimuksessaan eristäneensä sademetsissä esiintyvistä *Doryphora aromatica* -lajista kaksi antibakteerisia vaikutuksia sisältävää isokinoliinialkaloideja: faentariinitrifluoriasetaatin ja (*R*)-nomimantariinitrifluoriasetaatin. Yhdisteiden aktiivisuudet MRSA-bakteeria vastaan tutkittiin aiemmassa tutkimuksessa määritellyllä menetelmällä viittä eri MRSA-kantaa vastaan (He et al., 2016). Tutkimuksessa kustakin lysiiniliemessä (LB) agar-levyllä yön yli 37 °C:ssa inkuboiduista MRSA-kannasta valittiin yksi bakteeripesäke, joka sekoitettiin Müeller Hinton -liemeen. Molemmista tutkittavista isokinoliinialkaloideista valmistettiin kaksinkertainen laimennossarja dimetyylisulfoksidilla (DMSO). Jokaista laimennosta lisättiin omaan kuoppaan 96-kuoppalevyille. Vankomysiiniä ja siprofloksasiinia käytettiin positiivisina kontrolleina ja DMSO:ta negatiivisena. Tämän jälkeen kuoppiin lisättiin bakteerisuspensiota ja levyä inkuboitiin 16 tunnin ajan 37 °C:ssa. Kunkin kuopan optinen tiheys mitattiin 600 nm:ssä kuoppalevynlukijalla. Mitattujen tulosten perusteella pääteltiin isokinoliinialkaloidien MIC-arvot. (*R*)-nomimantariinitrifluoriasetaatti sai MIC-arvoikseen eri MRSA-kannoista alimmillaan 9,9 µM ja korkeimmillaan 39,6 µM, kun taas faentariinitrifluoriasetaatti puolestaan sai MIC-arvoikseen alimmillaan 19,7 µM ja korkeimmillaan 39,4 µM (He et al., 2016; Liu et al., 2021).

Yang et al. (2025) osoittivat tutkimuksessaan löytäneensä *Aspergillus fumigatus* -sienestä kolme uutta isokinoliinialkaloideja. Niiden perusrakenne on isokinoliini, jonka C7-hiileen on kiinnittynyt 4-metoksibentsyyli. Yhdisteiden antibakteerisia ominaisuuksia tutkittiin mittaamalla niiden MRSA:n vastaisia vaikutuksia. Tutkimuksessa käytettiin MRSA-kantaa ZR11 ja isokinoliiniyhdisteiden aktiivisuudet MRSA-bakteeria vastaan arvioitiin levydiffuusiomenetelmällä (engl. disc diffusion method). ZR11-kantaa inkuboitiin 37 °C:ssa 24 tuntia Müeller Hinton -liemessä, minkä jälkeen sen sameus säädettiin 0,5 Mc Farland -standardiin, mikä vastaa noin  $1-2 \times 10^8$  bakteeria/ml. Näin valmistettujen agar-levyjen päälle asetettiin 6 mm suodatinpaperilevyjä, jotka oli kyllästetty 20 µl:lla kutakin tutkittavaa isokinoliinia. Vankomysiini toimi tutkimuksessa positiivisena kontrollina ja näytteettömät levyt negatiivisena. Uuden 24 tunnin inkuboinnin (37 °C) jälkeen sekä inhibiiovyöhykkeet että koko levyn halkaisija mitattiin ja tuloksia verrattiin keskenään. Tuloksien perusteella kaikilla kolmella löydetyllä isokinoliinilla oli hyvä inhibiio. Inhibiio arvioitiin MIC-arvoista poiketen IZD-arvoilla eli inhibiioalueen halkaisijan suuruudella. Isokinoliiniyhdisteiden IZD-arvot olivat  $15,2 \pm 1,8$  mm,  $14,6 \pm 2,0$  mm ja  $13,4 \pm 2,2$  mm (M. Yang et al., 2025).

Edellä esitettyjen tutkimusmenetelmien (Liu et al., 2021; Nord et al., 2019; M. Yang et al., 2025) tavoin myös monissa muissa isokinoliinialkaloidien antibakteerisia ominaisuuksia tarkastelevissa tutkimuksissa on hyödynnetty vastaavanlaisia menetelmiä, jotka eroavat toisistaan vain vähän (Du et al., 2022; Liu et al., 2021; Todua et al., 2025; Zeng et al., 2022; Zhou et al., 2024; Zielińska et al., 2019). Taulukkoon 1 on koottu isokinoliinialkaloideille eri tutkimuksissa määritettyjä antibakteriaalisia aktiivisuuksia.

**Taulukko 1.** Isokinoliinialkaloidien antibakteeriset aktiivisuudet eri MRSA-kantoja vastaan. Aktiivisuudet on esitetty kasvavan MIC-arvon mukaan. Arvot ovat esitetty alkuperäisellä numeerisella ja konsentraatiotarkkuudella.

Yhdiste	Suku	MRSA-kanta	MIC-arvo	Viite
spathulliini B	<i>Penicillium spathulatum</i>	LMG15975	1 µg/mL	Nord et al., 2019
sanguinariini	<i>Chelidonium majus</i>	6538	1,9 µg/mL	Zielińska et al., 2019
(1'R, 2'S)-koptisiini B	<i>Corydalis tomentella</i>	CMCC B260003	3,12 µg/mL	Du et al., 2022
spathulliini A	<i>Penicillium spathulatum</i>	LMG15975	4 µg/mL	Nord et al., 2019
3,4-2H-tomentelliini C	<i>Corydalis tomentella</i>	CMCC B260003	6,25 µg/mL	Du et al., 2022
6-asetonyyli-dihydrokelerytriini	<i>Zanthoxylum nitidum</i>	MRSA-003, MRSA-011	8-64 µg/mL	Zeng et al., 2022
(R)-nomimantariini-trifluoriasetaatti	<i>Doryphora aromatica</i>	not specified	9,9-39,6 µM	Liu et al., 2021
6-asetonyyli-dihydrofagaridiini	<i>Zanthoxylum nitidum</i>	MRSA-003, MRSA-011	16-32 µg/mL	Zeng et al., 2022
faentariinitrifluoriasetaatti	<i>Doryphora aromatica</i>	not specified	19,7-39,4 µM	Liu et al., 2021
berberiini	<i>Coptis chinensis</i>	ATCC33591	32-256 µg/mL	Zhou et al., 2024

### 3.2 Vaikutusmekanismit

Yleisesti alkaloideilla on useita mekanismeja, joilla ne pystyvät estämään tai hidastamaan bakteerin kasvua. Ne voivat vaikuttaa esimerkiksi suoraan bakteerin nukleiinihappojen ja proteiinien synteesiin, mikä edesauttaa bakteerin inhiboitumista (Yan et al., 2021). Alkaloidit voivat myös aiheuttaa muutoksia bakteerisolukalvon läpäisevyyteen, vaurioittaa solukalvoa ja soluseinää sekä estää bakteerien aineenvaihduntaa ja effluksipumppujen toimintaa (Yan et al., 2021).

Isokinoliinialkaloideista esimerkiksi berberiiniä ja muita protoberberiinejä on tutkittu niiden sytotoksisten ominaisuuksien osalta. Hyvien sytotoksisten ominaisuuksien ansiosta berberiini kykenee estämään bakteerien deoksiribonukleiinihapon (DNA) replikaatiota sekä ribonukleiinihapon (RNA) transkriptiota ja proteiinisynteesiä (Iwasa et al., 2001; Yan et al., 2021). Berberiini kykenee sitoutumaan DNA:han ja RNA:han sekä muuttamaan niiden rakennetta, mikä haittaa bakteerin proteiinisynteesiä (Maiti and Kumar, 2010; Yan et al., 2021).

Puolestaan bentsofenantridiineihin kuuluvan keleritriinin on havaittu vaurioittavan MRSA:n solukalvorakennetta aiheuttaen proteiinivuotoa (He et al., 2018). Tutkimuksessa keleritriinin konsentraation kasvattaminen lisäsi bakteereista vuotavien liukoisten proteiinien määrää. Toinen bentsofenantridiineihin kuuluva yhdiste, sanguinariini, pystyy estämään bakteerin jakautumisen aiheuttamalla bakteerin filamentaatiota eli pidentymistä. Jakautumisen estyessä bakteerin kasvu pysähtyy (Beuria et al., 2005; Yan et al., 2021).

Bakteerien pinnalla olevat effluksipumput tekevät bakteerista vastustuskykyisemmän, sillä niiden tehtävä on pumpata antibiootteja ulos bakteerisolusta. Effluksipumput ovat bakteerin solukalvon läpäiseviä proteiinikomplekseja (Yan et al., 2021). Bakteerien, kuten MRSA:n, aktiivinen effluksipumppujen ulosvirtaus on yksi antibioottiresistenssin tärkeimmistä mekanismeista (Zeng et al., 2022). Pumppujen toiminnan estäminen esimerkiksi isokinoliinialkaloideilla lisää antibiootin mahdollisuutta pysyä kauemmin bakteerin sisällä vaikuttaen sen toimintaan ja jopa tappaen bakteerin. Esimerkiksi protoberberiineihin kuuluvilla jatrorrhitsiinillä ja berberiinillä on effluksipumppujen toimintaa estäviä ominaisuuksia (Duda-Madej et al., 2025; Yan et al., 2021).

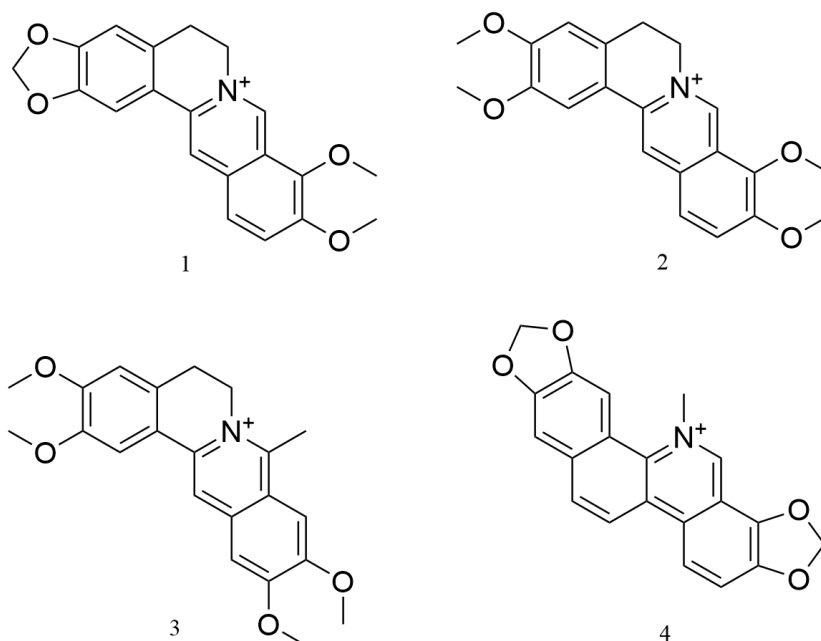
Bakteerien aineenvaihduntaa häiritsemällä isokinoliinialkaloidit voivat estää bakteerin kasvun ja aiheuttaa jopa bakteerisolun kuoleminen. Esimerkiksi berberiini kykenee vaikuttamaan *Streptococcus pyogenes* -bakteerin hiilihydraattiaineenvaihduntaan, jonka häiriintyminen aiheuttaa bakteerin redoksi- ja energia-aineenvaihdunnan epätasapainon (Du et

al., 2020). Berberiini aiheuttaa bakteerille hapetusstressiä, mikä lopulta estää bakteerin kasvun (Du et al., 2020).

### 3.3 Rakenne-aktiivisuussuhteet

Kun käsitellään yhdisteryhmän antibakteerisia ominaisuuksia ja aktiivisuuksia, on tutkittava myös siihen kuuluvien yhdisteiden rakenne-aktiivisuussuhteita. Näin saadaan selville, mitkä rakenneosat tai fysikaaliskemialliset ominaisuudet lisäävät antibakteerista aktiivisuutta. Isokinoliinialkaloidien antibakteerisiin vaikutusmekanismeihin vaikuttavat yhdisteiden erilaiset rakenteet, kuten typen sijainti rakenteessa, aromaattisuus, tasomaisuus, metoksiyryhmät, fenoliset hydroksyyliyryhmät ja lipofiilisyys (Maiti and Kumar, 2010).

Tasomaisten isokinoliinialkaloidien, kuten sanguinariinin ja koralyynin (kuva 9), on havaittu sitoutuvan paremmin DNA:han kuin isokinoliinialkaloidit, joiden runkorakenne on kiertynyt (Maiti and Kumar, 2010). Tasomainen molekyyli pystyy asettumaan DNA:n emäsparien väliin, jolloin DNA:n rakenne ja ominaisuuden muuttuvat. Berberiinin ja palmatiinin (kuva 8) runkorakenteet ovat kiertyneitä, mikä vaikeuttaa niiden mahdollisuutta DNA-sitoutumiseen, muttei kuitenkaan estä osittaista interkalaatiota (Maiti and Kumar, 2010; Valipour et al., 2024). Isokinoliinialkaloidien runkorakenteen kolmiulotteisuus määrittelee yhdisteen sitoutumismahdollisuudet. Tämä voisi selittää taulukossa 1 havaittavan eron sanguinariinin ja berberiinin MIC-arvojen välillä.



**Kuva 9.** Berberiinin (1), palmatiinin (2), koraliinin (3) ja sanguinariinin (4) rakennekaavat.

Protoberberiiniin ja bentsofenantridiiniin rakenteelle on tyypillistä kvaternäärinen ammoniumkationi (Valipour et al., 2024; Wang et al., 2023). Näihin alaryhmiin kuuluvilla yhdisteillä on siis rakenteessaan positiivisesti varautunut tyyppi. Esimerkiksi berberiini on pysyvästi kationinen, mistä syystä sen on luontevaa hakeutua negatiivisesti varautuneiden komponenttien luokse. Aiemmin tutkielmassa on tullut ilmi berberiinin esiintyvän muun muassa berberiinikloridina (Battu et al., 2010). Berberiinin kationinen tyyppi lisää elektrostaattista vetovoimaa DNA:n fosfaattirunkoon, jossa on negatiivisia varauksia. Kiertyneestä runkorakenteesta huolimatta positiivinen varaus yhdisteessä mahdollistaa berberiinin sitoutumisen DNA:han (Maiti and Kumar, 2010).

Isokinoliiniinalkaloidien erilaiset substituentit ja funktionaaliset ryhmät vaikuttavat myös yhdisteiden antibakteerisiin aktiivisuuksiin. Metoksiryhmät voivat esimerkiksi lisätä isokinoliiniinalkaloidien lipofiilisyyttä, joka parantaa solukalvon läpäisevyyttä. Kelley et al. (2012) osoittivat tutkimuksessaan onnistuneesti antibakteerisen aktiivisuuden paranemisen muuttamalla 6,7-dimetoksi-isokinoliinijohdannaisen C8-hiilen substituentin vedystä metoksiryhmään (Kelley et al., 2012).

Isokinoliiniinalkaloidien fenoliset hydroksyyliiryhmät lisäävät yhdisteen polaarisuutta ja voivat vahvistaa vetysitoutumista bakteerien entsyymien kanssa. Fenoliset hydroksyyliiryhmät vaikuttavat myös aiemmin mainitussa bentsofenantridiiniin ja protoberberiiniin DNA-interkalaatioissa (Wang et al., 2023). Liiallinen hydroksylaatio kuitenkin heikentää antibakteerista tehoa, sillä yhdisteestä tulee liian polaarinen.

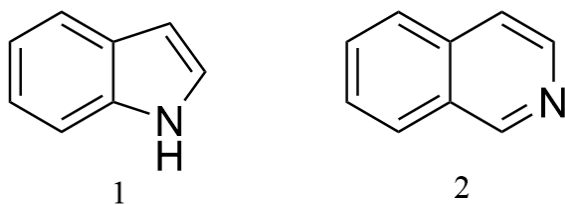
Nord et al. (2019) osoittivat tutkimuksessaan spathulliini B:n olevan spathulliini A:ta antibakteerisesti aktiivisempi. Ainoa ero yhdisteissä on se, että spathulliini B:ssä ei ole karboksyyliiryhmää, joka löytyy spathulliini A:n rakenteesta (Nord et al., 2019). Karboksyyliiryhmä voi olla yhdisteessä negatiivisesti varautunut, mikä vähentää yhdisteen lipofiilisyyttä ja lisää sen polaarisuutta.

Maitin ja Kumarin (2009) tutkimuksessa havaittiin sanguinariinilla olevan vahvin antibakteerinen aktiivisuus toiseksi tulleeseen berberiiniin sekä viimeisenä sijoittuviin koralyyniin ja palmatiiniin verrattuna. Tämän havainnon voisi selittää myös metyleenidioksiryhmien avulla. Metyleenidioksiryhmät lisäävät elektronitiheyttä aromaattisiin renkasiin ja lisäävät yhdisteen lipofiilisyyttä. Ne myös jäykistävät isokinoliiniinalkaloidien rakennetta, mikä parantaa sitoutumiskykyä DNA:han (Maiti and Kumar, 2010). Verrattaessa berberiinin ja sanguinariinin rakennetta huomataan, että kahden metyleenidioksiryhmän sisältävän sanguinariinin MIC-arvo on huomattavasti parempi verrattuna berberiiniin, jolla kyseistä ryhmää on vain yksi (Maiti and Kumar, 2010; Zielińska et al., 2019).

Metyleenidioksisiryhmät vaikuttavat erityisen paljon isokinoliinialkaloidien antibakteerisiin aktiivisuuksiin (Singh et al., 2021).

### 3.4 Vertailu muihin alkaloideihin

Isokinoliinialkaloidien lisäksi myös muiden alkaloidiryhmien, kuten indoli- ja pyridiinialkaloidien, antibakteerisia ominaisuuksia on tutkittu. Isokinoliinialkaloidien ja indolialkaloidien katsotaan kuitenkin edustavan tärkeimpiä alkaloideihin kuuluvia antibakteerisia yhdisteitä (Yan et al., 2021). Indolialkaloidien perusrakenne eroaa isokinoliinialkaloideista. Niillä on isokinoliinialkaloidien tavoin bentseenirengas, mutta siinä on pyridiinirengkaan sijasta pyrrolirengas (kuva 10) (Bellapukonda et al., 2026).



**Kuva 10.** Indolialkaloidien (1) ja isokinoliinialkaloidien (2) perusrakenteiden rakennekaavat.

Isokinoliinialkaloidella esiintyy usein positiivisesti varautunut kvaternäärinen tyyppi, mutta indolialkaloidien tyyppi on vähemmän pysyvästi varautunut. Varauksellisen ja varauksettoman yhdisteen ero voi olla suurikin, sillä isokinoliinialkaloideilla positiivisesti varautuneen tyyden rooli on merkittävä esimerkiksi DNA:han tai muiden bakteerisolun komponentteihin sitoutumisessa. Varauksellisella tyypellä on myös negatiivisia vaikutuksia. Esimerkiksi sanguinariini ja berberiini ovat sytotoksisia, mikä johtuu niiden kyvystä sitoutua DNA:han (Och et al., 2019).

Tutkimuksessaan Yu et al. (2018) mittasivat kahden indolialkaloidin, erkiniini A:n ja B:n, antibakteerisia aktiivisuuksia useita bakteereja vastaan. Tutkimuksessa oli yhtenä vertailukohteena isokinoliinialkaloideihin kuuluva berberiini. Indolialkaloidit olivat berberiiniä parempia inhiboimaan *Bacillus subtilis* -bakteeria, mutta *S. aureusta* vastaan berberiinin MIC-arvo (6,25 µg/mL) oli indolialkaloidien arvoja ( $\geq 100$  µg/mL) huomattavasti parempi (Yu et al., 2018). Tästä huolimatta isokinoliinialkaloidien tavoin myös indolialkaloideille on mitattu hyviä MIC-arvoja MRSA-kantoja vastaan (Yan et al., 2021; Yu et al., 2018).

Bellapukonda et al. (2026) on koontanut kattavasti useiden eri indolialkaloidien ja niiden johdannaisten MIC-arvoja MRSA:ta vastaan. MIC-arvojen suuruusluokat (0,16-100 µg/mL) ovat hyvin samankaltaisia tutkielmassa käsiteltyjen isokinoliinialkaloidien arvojen kanssa

(Bellapukonda et al., 2026). Indoli- ja isokinoliini-alkaloideja on taten vaikea verrata keskenään, sillä molemmat yhdisteryhmät osoittavat potentiaalia antibakteerisina aineina.

## 4 Tulevaisuusnäkymät

Osa isokinoliini-alkaloideista on jo kliinisessä käytössä lääkteinä. Näihin kuuluvat muun muassa morfiini, noskapiini, berberiini ja kodeiini (Qing et al., 2017). On kuitenkin paljon isokinoliini-alkaloideja, joiden antibakteerisista ominaisuuksista tiedetään joko hyvin vähän tai ei ollenkaan. Toisaalta on myös isokinoliini-alkaloideja, joilla on runsaasti potentiaalia lääkeaineena, mutta niiden tuotannossa ilmenee haasteita (Yang et al., 2024). Tästä syystä markkinoilla ei ainakaan toistaiseksi ole kovin paljoa isokinoliini-alkaloideja tai niiden johdannaisia.

Yksi isoimmista haasteista potentiaalisten antibakteeristen isokinoliini-alkaloidien lääkekäyttöön saattamisessa on niiden tuotanto. Isokinoliini-alkaloideja saadaan tällä hetkellä nimenomaan kasveista, joka tarkoittaa suuressa mittakaavassa laajoja viljelyalueita. Esimerkiksi morfiinia tuotetaan viljelyn kautta, mikä kuluttaa luontoa. Myös morfiinin monimutkainen tuotanto ja puhdistusprosessi saastuttavat ympäristöä (Yang et al., 2024).

Kasvien suuren mittakaavan viljelyn sijasta olisi ympäristöystävällisempää siirtyä laboratorio-olosuhteisiin. Jotta tämä onnistuisi, tulisi luonnollisten kasveissa tapahtuvien biosynteesien tilalle kehittää kemiallisia synteesireittejä. Isokinoliini-alkaloidien kasveissa tapahtuvat biosynteesireitit ovat kuitenkin monimutkaisia ja kemiallisiin synteeseihin liittyy paljon haasteita. Useat reaktiovaiheet vaikeuttavat synteesiä ja myös kemialliset synteesit kuormittavat ympäristöä (Yang et al., 2024).

Yksittäisiä hyviä MIC-arvoja on mitattu eri isokinoliini-alkaloideille (Du et al., 2022; Nord et al., 2019; Zeng et al., 2022; Zielińska et al., 2019), mutta osan isokinoliini-alkaloideista on havaittu reagoivan sytotoksisesti bakteerisolujen lisäksi myös tavallisiin soluihin (Och et al., 2019). Isokinoliini-alkaloideista on löydetty synergistisiä yhdisteitä, jotka vahvistavat tunnettujen antibioottien antibakteerisia ominaisuuksia (Zeng et al., 2022; Zhou et al., 2024; Zuo et al., 2011). Isokinoliini-alkaloideille voidaan kuitenkin nähdä potentiaalinen tulevaisuus lääkemaailmassa, kunhan haasteet niiden tutkimukseen ja tuotantoon liittyen saataisiin ratkaistua.

## 5 Johtopäätökset

Isokinoliiniälkaloideilla yleisesti on vielä pitkä matka siihen, että niiden käyttö lääkkeinä tai antibiootteina yleistyisi. Tutkielman perusteella voidaan kuitenkin todeta, että monilla isokinoliiniälkaloideilla on havaittu hyviä antibakteerisia aktiivisuuksia, joista olisi potentiaalia kliinisissä sovelluksissa. Etenkin isokinoliiniälkaloidien synergistinen vaikutus jo olemassa oleviin antibiootteihin ja parantava vaikutus niiden toimintaan on katsottu erittäin tärkeäksi ominaisuudeksi.

Isokinoliiniälkaloidien rakenteellinen monimuotoisuus antaa yhdisteryhmälle laajan kirjon erilaisia kemiallisia ominaisuuksia. Protoberberineissä ja bentsofenantridiineissä esiintyvä kationinen typpi on osoittanut erinomaista potentiaalia antibakteerisen aktiivisuuden kasvattajana. Myös muut rakenteet ja piirteet, kuten eri funktionaaliset ryhmät ja yhdisteen tasomaisuus, ovat osoittaneet vaikuttavan isokinoliiniälkaloidien antibakteerisuuteen. Rakenteiden aikaansaamat aktiivisuudet ovat pohjana erilaisille vaikutusmekanismeille, joiden avulla isokinoliiniälkaloidit muun muassa pyrkivät estämään bakteerisolujen kasvua. Isokinoliiniälkaloidien on todettu vaikuttavan suoraan bakteerien nukleiinihappojen ja proteiinien synteesiin, sekä solukalvoon, aineenvaihduntaan ja effluksipumppujen toimintaan.

Osa antibakteerista potentiaalia osoittavista yhdisteistä on todettu myös sytotoksisiksi normaaleja soluja kohtaan, mikä on luonut uusia haasteita isokinoliiniälkaloidien tulevaisuudelle. Sytotoksisia isokinoliiniälkaloideja voidaan kuitenkin pyrkiä modifioimaan siten, että niiden antibakteeriset ominaisuudet säilyisivät muita soluja vahingoittamatta. Sytotoksisuusongelman lisäksi isokinoliiniälkaloiditutkimukseen liittyy myös ympäristöhaasteet, jotka tulisi selittää kestävä ja eettisen kemian takaamiseksi.

Isokinoliiniälkaloidien antibakteerisia ominaisuuksia tutkivat menetelmät ovat osoittautuneet toimiviksi, mutta eri tutkimusten tulosten verrattavuus keskenään on vielä heikkoa. Suurin osa tuloksista on saatu eri bakteerikantoja vastaan, eivätkä ne ole tällöin täysin vertailtavissa. Tutkimukset jäävät usein myös kaipaamaan tarkentavia mittauksia, kuten yhdisteiden sytotoksisuuden määrittämistä tai perusteellisempia aktiivisuusmittauksia. Tutkimusmenetelmien ansiosta voidaan kuitenkin nähdä isokinoliiniälkaloidien potentiaali antibakteerisina aineina, vaikka vertailtavuus ja lisätutkimukset ovat vielä kehitettävissä.

Isokinoliiniälkaloideista löydetään jatkuvasti uusia yhdisteitä, joille mitataan otollisia antibakteerisia aktiivisuuksia. Haasteista huolimatta voidaan siis sanoa, että yhdisteryhmällä on paljon antibakteerista potentiaalia sekä mahdollisuus olla osana antibioottiresistenssi-ongelman ratkaisua.

## Viitteet

- Battu, S.K., Repka, M.A., Maddineni, S., Chittiboyina, A.G., Avery, M.A., Majumdar, S., 2010. Physicochemical characterization of berberine chloride: A perspective in the development of a solution dosage form for oral delivery. *AAPS PharmSciTech* 11, 1466–1475. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9520-y>
- Bellapukonda, S.M., Anas Kt, M., Mishra, S., Kodi, R., Ghosh, S., Korra, L.N., Nanduri, S., Yaddanapudi, V.M., 2026. A comprehensive review of indole hybrids as anti-bacterial and anti-fungal agents: synthetic protocols and SAR studies. *Future Medicinal Chemistry* 18, 1101–1131. <https://doi.org/10.1080/17568919.2026.2642582>
- Beuria, T.K., Santra, M.K., Panda, D., 2005. Sanguinarine Blocks Cytokinesis in Bacteria by Inhibiting FtsZ Assembly and Bundling. *Biochemistry* 44, 16584–16593. <https://doi.org/10.1021/bi050767+>
- Carson, M.C., De Lima Neto, J., Duggal, K.B., Menezes, P.H., Kozlowski, M.C., 2025. Total synthesis of aporphine alkaloids via photocatalytic oxidative phenol coupling and biological evaluation at the serotonin 5-HT<sub>2</sub> and adrenergic  $\alpha_{1A}$  receptors. *J. Med. Chem.* 68, 14628–14644. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c00771>
- ChemicalBook, 2026. Berberine. [www.dokumentti.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB2319032.htm](http://www.dokumentti.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB2319032.htm) (viitattu 19.5.26).
- Du, G.-F., Le, Y.-J., Sun, X., Yang, X.-Y., He, Q.-Y., 2020. Proteomic investigation into the action mechanism of berberine against *Streptococcus pyogenes*. *Journal of Proteomics* 215, 103666. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103666>
- Du, K., Liu, Y., Zong, K., Wang, Y., Li, J., Meng, D., 2022. Isoquinoline alkaloids from the *Corydalis tomentella* with potential anti-hepatoma and antibacterial activities. *Phytochemistry* 200, 113240. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113240>
- Duda-Madej, A., Viscardi, S., Bazan, H., Sobieraj, J., 2025. Exploring the role of berberine as a molecular disruptor in antimicrobial strategies. *Pharmaceuticals* 18, 947. <https://doi.org/10.3390/ph18070947>
- He, N., Wang, Peiqing, Wang, Pengyu, Ma, C., Kang, W., 2018. Antibacterial mechanism of chelerythrine isolated from root of *Toddalia asiatica* (linn) lam. *BMC Complement Altern Med* 18, 261. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2317-3>
- He, W., Liu, M., Huang, P., Abdel-Mageed, W.M., Han, J., Watrous, J.D., Nguyen, D.D., Wang, W., Song, F., Dai, H., Zhang, J., Quinn, R.J., Grkovi, T., Luo, H., Zhang, L., Liu, X., 2016. Discovery of tanshinone derivatives with anti-MRSA activity via targeted biotransformation. *Synthetic and Systems Biotechnology* 1, 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2016.05.002>
- Hilal, B., Khan, M.M., Fariduddin, Q., 2024. Recent advancements in deciphering the therapeutic properties of plant secondary metabolites: phenolics, terpenes, and alkaloids. *Plant Physiology and Biochemistry* 211, 108674. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2024.108674>
- Iwasa, K., Moriyasu, M., Yamori, T., Turuo, T., Lee, D.-U., Wiegrebe, W., 2001. In vitro cytotoxicity of the protoberberine-type alkaloids. *J. Nat. Prod.* 64, 896–898. <https://doi.org/10.1021/np000554f>
- Jama-Kmieciak, A., Mączyńska, B., Frej-Mądrzak, M., Choroszy-Król, I., Dudek-Wicher, R., Piątek, D., Kujawa, K., Sarowska, J., 2025. The changes in the antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in the clinical isolates of a multiprofile hospital over 6 years (2017–2022). *JCM* 14, 332. <https://doi.org/10.3390/jcm14020332>

- Jiang, J.-H., Cameron, D.R., Nethercott, C., Aires-de-Sousa, M., Peleg, A.Y., 2023. Virulence attributes of successful methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages. *Clin Microbiol Rev* 36, e00148-22. <https://doi.org/10.1128/cmr.00148-22>
- Kelley, C., Zhang, Y., Parhi, A., Kaul, M., Pilch, D.S., LaVoie, E.J., 2012. 3-Phenyl substituted 6,7-dimethoxyisoquinoline derivatives as FtsZ-targeting antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 20, 7012–7029. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.009>
- Kumar, G.S., Hazra, S., 2014. Sanguinarine, a promising anticancer therapeutic: photochemical and nucleic acid binding properties. *RSC Adv.* 4, 56518–56531. <https://doi.org/10.1039/C4RA06456A>
- Liu, M., Han, J., Feng, Y., Guymer, G., Forster, P.I., Quinn, R.J., 2021. Antimicrobial benzyltetrahydroisoquinoline-derived alkaloids from the leaves of *Doryphora aromatica*. *J. Nat. Prod.* 84, 676–682. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01093>
- Liu, Y., Zhu, K., Cao, L., Xie, Z., Gu, M., Lü, W., Li, J., Nan, F., 2020. Berberine derivatives with a long alkyl chain branched by hydroxyl group and methoxycarbonyl group at 9-position show improved anti-proliferation activity and membrane permeability in A549 cells. *Acta Pharmacol Sin* 41, 813–824. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0346-1>
- Mahadeviah, C., Nagaraj, P.K., Pasha, T.Y., Marathi, P., 2024. Exploring the pharmacological potential of isoquinoline derivatives: a comprehensive review. *Int J. Pharm. Investigation* 14, 1115–1121. <https://doi.org/10.5530/ijpi.14.4.121>
- Maiti, M., Kumar, G.S., 2010. Polymorphic nucleic acid binding of bioactive isoquinoline alkaloids and their role in cancer. *Journal of Nucleic Acids* 2010, 593408. <https://doi.org/10.4061/2010/593408>
- Mazák, K., Noszál, B., Hosztafi, S., 2019. Advances in the physicochemical profiling of opioid compounds of therapeutic interest. *ChemistryOpen* 8, 879–887. <https://doi.org/10.1002/open.201900115>
- Moreno Cardenas, C., Çiçek, S.S., 2023. Structure-dependent activity of plant natural products against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Front. Microbiol.* 14, 1234115. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1234115>
- Nord, C., Levenfors, J.J., Bjerketorp, J., Sahlberg, C., Guss, B., Öberg, B., Broberg, A., 2019. Antibacterial isoquinoline alkaloids from the fungus *Penicillium spathulatum* Em19. *Molecules* 24, 4616. <https://doi.org/10.3390/molecules24244616>
- Och, A., Zalewski, D., Komsta, Ł., Kołodziej, P., Kocki, J., Bogucka-Kocka, A., 2019. Cytotoxic and proapoptotic activity of sanguinarine, berberine, and extracts of *Chelidonium majus* L. and *Berberis thunbergii* DC. toward hematopoietic cancer cell lines. *Toxins* 11, 485. <https://doi.org/10.3390/toxins11090485>
- Orden, A.A., Schrittwieser, J.H., Resch, V., Mutti, F.G., Kroutil, W., 2013. Controlling stereoselectivity by enzymatic and chemical means to access enantiomerically pure (1S,3R)-1-benzyl-2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* 24, 744–749. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2013.05.003>
- Plazas, E., Avila M, M.C., Muñoz, D.R., Cuca S, L.E., 2022. Natural isoquinoline alkaloids: pharmacological features and multi-target potential for complex diseases. *Pharmacological Research* 177, 106126. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106126>
- Qing, Z.-X., Yang, P., Tang, Q., Cheng, P., Liu, X.-B., Zheng, Y., Liu, Y.-S., Zeng, J.-G., 2017. Isoquinoline alkaloids and their antiviral, antibacterial, and antifungal activities and structure-activity relationship. *COC* 21. <https://doi.org/10.2174/1385272821666170207114214>
- R. Manikandan, S.R.B., 2025. Recent advances in isoquinoline chemistry, synthetic strategies, functionalization, and applications. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.16900760>

- Ramawat, K.G. (Ed.), 2019. Biodiversity and chemotaxonomy, Sustainable Development and Biodiversity. Springer International Publishing, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-30746-2>
- Shang, X., Yang, C., Morris-Natschke, S.L., Li, J., Yin, X., Liu, Y., Guo, X., Peng, J., Goto, M., Zhang, J., Lee, K., 2020. Biologically active isoquinoline alkaloids covering 2014–2018. *Medicinal Research Reviews* 40, 2212–2289. <https://doi.org/10.1002/med.21703>
- Singh, S., Pathak, N., Fatima, E., Negi, A.S., 2021. Plant isoquinoline alkaloids: advances in the chemistry and biology of berberine. *European Journal of Medicinal Chemistry* 226, 113839. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113839>
- Todua, N., Chinchradze, D., Jokhadze, M., Kostyuk, V.A., Mshvildadze, V., Legault, J., Bakuridze, A., Vachnadze, N., 2025. Bioactive isoquinoline alkaloids from *Mahonia aquifolium* (pursh.) nutt acclimatized to natural conditions in Georgia. *Natural Product Research* 1–5. <https://doi.org/10.1080/14786419.2025.2535527>
- Tuzimski, T., Petruczynik, A., 2023. New trends in the practical use of isoquinoline alkaloids as potential drugs applied in infectious and non-infectious diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 168, 115704. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115704>
- Valipour, M., Zakeri Khatir, Z., Abdollahi, E., Ayati, A., 2024. Recent applications of protoberberines as privileged starting materials for the development of novel broad-spectrum antiviral agents: a concise review (2017–2023). *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 7, 48–71. <https://doi.org/10.1021/acspsci.3c00292>
- Wan, M., Zhang, L., Chen, Y., Li, Q., Fan, W., Xue, Q., Yan, F., Song, W., 2019. Synthesis and anticancer activity evaluation of novel phenanthridine derivatives. *Front. Oncol.* 9, 274. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00274>
- Wang, H., Zhao, Y., Xu, H., Wang, P., Chen, S., 2023. Structural modification may be a way to make isoquinoline alkaloids efficient antibacterial drugs. *Arabian Journal of Chemistry* 16, 105204. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.105204>
- Yan, Y., Li, X., Zhang, C., Lv, L., Gao, B., Li, M., 2021. Research progress on antibacterial activities and mechanisms of natural alkaloids: a review. *Antibiotics* 10, 318. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030318>
- Yang, M., Dong, M., Wu, Q.-Y., Yao, S., Pu, G., Ma, Y.-Y., Xiong, R.-F., Hu, Q.-F., Wang, F., Li, Y.-K., 2025. Three new isoquinoline alkaloids from the fermentation of *Aspergillus* sp. 0338 and their anti-MRSA activities. *Natural Product Research* 39, 103–109. <https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2254455>
- Yang, X., Bu, T., Ma, Y., Yu, X., Gong, Z., Wang, J., Liu, X., Jenis, J., Hu, H., Miao, X., Shang, X., 2025. An updated review of isoquinoline alkaloids: Biological activity and mode of action, structural modifications, and agricultural applications. *Industrial Crops and Products* 234, 121591. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2025.121591>
- Yang, X., Miao, X., Dai, L., Guo, X., Jenis, J., Zhang, J., Shang, X., 2024. Isolation, biological activity, and synthesis of isoquinoline alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 41, 1652–1722. <https://doi.org/10.1039/D4NP00023D>
- Yu, H.-F., Qin, X.-J., Ding, C.-F., Wei, X., Yang, J., Luo, J.-R., Liu, L., Khan, A., Zhang, L.-C., Xia, C.-F., Luo, X.-D., 2018. Nepenthe-like indole alkaloids with antimicrobial activity from *Ervatamia chinensis*. *Org. Lett.* 20, 4116–4120. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01675>
- Zeng, Q., Wang, Z.-J., Chen, S., Wang, H., Xie, T.-Z., Xu, X.-J., Xiang, M.-L., Chen, Y.-C., Luo, X.-D., 2022. Phytochemical and anti-MRSA constituents of *Zanthoxylum nitidum*. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 148, 112758. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112758>

- Zhou, F., Gu, X., Wang, W., Lin, M., Wang, L., 2024. Advancements in MRSA treatment: the role of berberine in enhancing antibiotic therapy. *BMC Microbiol* 24, 540. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03692-9>
- Zielińska, S., Wójciak-Kosior, M., Dziągwa-Becker, M., Gleńsk, M., Sowa, I., Fijałkowski, K., Rurańska-Smutnicka, D., Matkowski, A., Junka, A., 2019. The activity of isoquinoline alkaloids and extracts from *Chelidonium majus* against pathogenic bacteria and *Candida sp.* *Toxins* 11, 406. <https://doi.org/10.3390/toxins11070406>
- Zuo, G.-Y., Li, Y., Wang, T., Han, J., Wang, G.-C., Zhang, Y.-L., Pan, W.-D., 2011. Synergistic antibacterial and antibiotic effects of bisbenzylisoquinoline alkaloids on clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Molecules* 16, 9819–9826. <https://doi.org/10.3390/molecules16129819>