



УДК 547.944

АЛКАЛОИДЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ – ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИМЕТИЛЕНАМИНОВ. I. ПРОДУКТЫ МЕТАБОЛИЗМА МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ И МИКРООРГАНИЗМОВ

© 2005 г. Л. Н. Рогоза[#], Н. Ф. Салахутдинов, Г. А. Толстикова*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9*

Поступила в редакцию 02.03.2004 г. Принята к печати 04.04.2005 г.

В двучастном обзоре рассмотрены и систематизированы данные о строении и биологической активности алкалоидов животного происхождения – производных полиметиленаминов, продуцируемых морскими организмами, осами и пауками, а также микроорганизмами. Алкалоиды животного происхождения являются великолепными моделями для разработки средств и методов лечения многих заболеваний человека. В первой части приведена информация о соединениях, продуцируемых морскими организмами и микроорганизмами. Практическое использование некоторых перспективных синтетических аналогов этих алкалоидов заключается в разработке современных препаратов для хелатной терапии избыточного содержания железа в крови, противотуберкулезных, антипролиферативных и иммунодепрессивных лекарств.

Ключевые слова: полиметиленамины, продукты метаболизма морских организмов, продукты метаболизма микроорганизмов, ацилполиамины, биологическая активность, синтетические аналоги.

ВВЕДЕНИЕ

Биогенные полиметиленовые полиамины найдены во всех живых клетках в значительных количествах и участвуют во множестве важнейших биологических процессов [1, 2]. Биологические пути образования этих полиаминов у животных, растений и микроорганизмов хорошо известны – они являются естественными продуктами аминокислотного метаболизма [1, 3]. Помимо простейшей формы в виде свободных алифатических аминов, они часто встречаются в качестве структурных единиц многочисленных алкалоидов растительного и животного происхождения, которые принято относить к вторичным метаболитам.

Настоящий обзор посвящен алкалоидам животного происхождения, являющимся производными полиметиленаминов. В нем рассматриваются работы, опубликованные в основном в 1992 – первой половине 2003 гг., предметом обсуждения которых явились проблемы выделения, определения структуры и биологической активности этих алкалоидов, а также модификации структуры природных соединений с целью создания медицинских препаратов направленного действия.

Как правило, для наименования обсуждаемых природных соединений используются тривиаль-

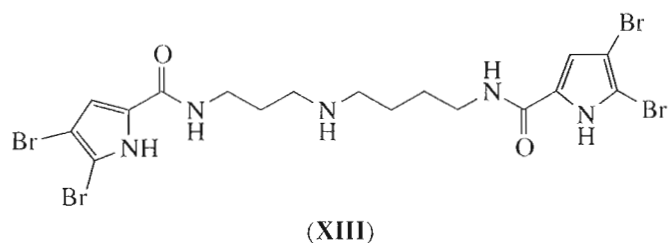
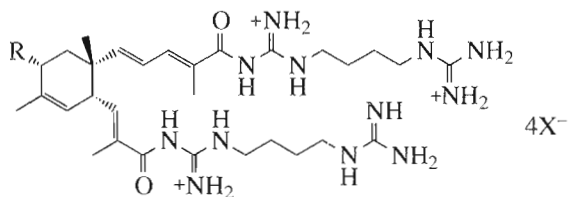
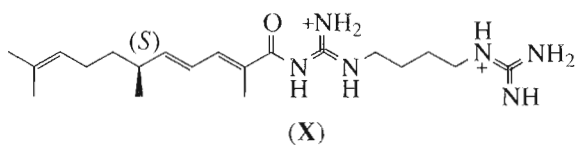
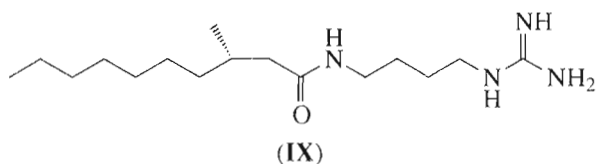
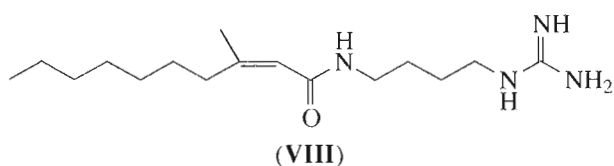
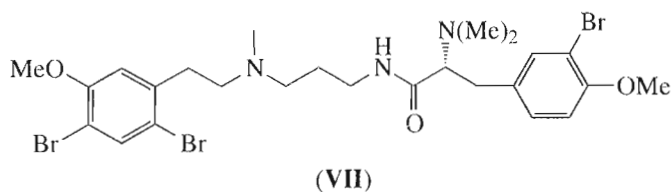
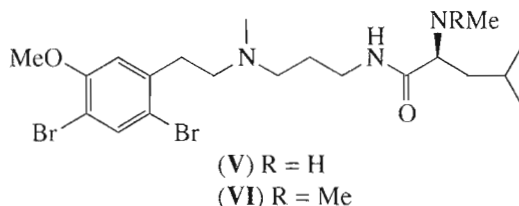
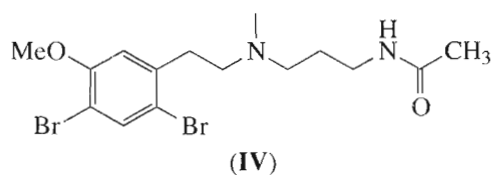
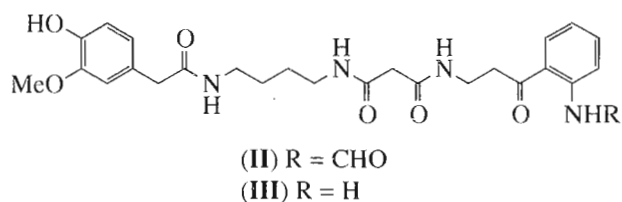
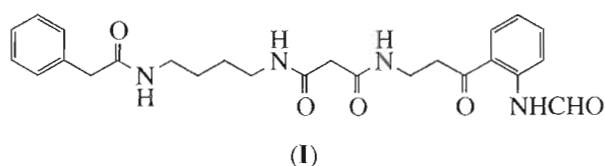
ные названия, образованные от латинских названий организмов-продуцентов.

Полиметиленамины животного происхождения обладают ценной биологической активностью, что стимулирует интерес к их полному синтезу, а также синтезу их структурных аналогов.

I. 1. ПОЛИАМИНЫ ИЗ МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ И ЖИВОТНЫХ

Исследование метаболитов морских организмов во второй половине минувшего века оформилось как отдельное крупное направление биоорганической химии, оказавшее влияние на развитие синтетической органической химии. В длинном ряду метаболитов морских организмов, поражающих разнообразием и сложностью своих структур, заметное место занимают полиаминные соединения. В отличие от метаболитов растений, которые практически все являются производными путресцина, спермидина или спермина, метаболиты морских организмов отличаются гораздо большим разнообразием структурных типов. Из рассмотренных в настоящем обзоре исключается большая группа так называемых манзаминовых алкалоидов, структура которых не укладывается в полиметиленовую схему.

[#] Автор для переписки (факс: (383) 330-49-80; эл. почта: rogoza@nioch.nsc.ru, anvar@nioch.nsc.ru).

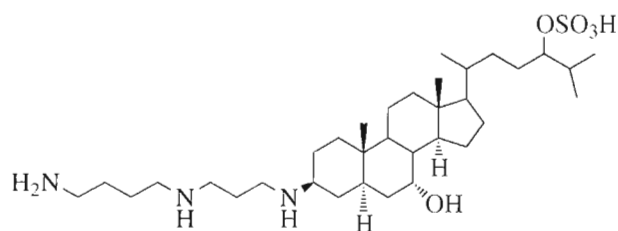


1.1.1. Структура полиаминов из морских организмов и животных

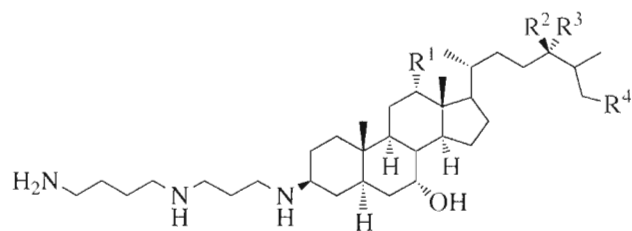
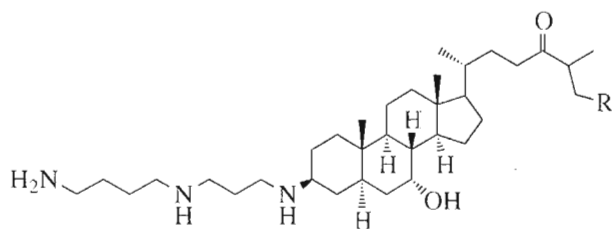
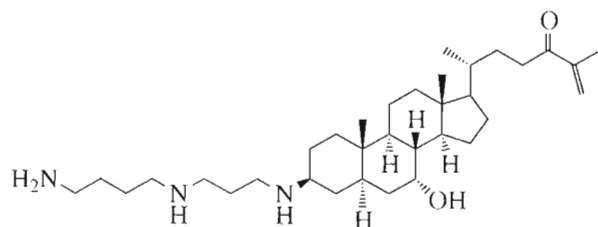
Ацилированные и алкилированные производные таких простых диаминов, как 1,3-диаминопропан и путресцин, представлены монодонтамидами А–С (I)–(III), выделенными из брюхоногого моллюска *Monodonta labio* (Linne) [4], и волутами-

дами А–С и Е (IV)–(VII), продуцируемыми атлантическими бриозоями *Amathia convoluta* [5].

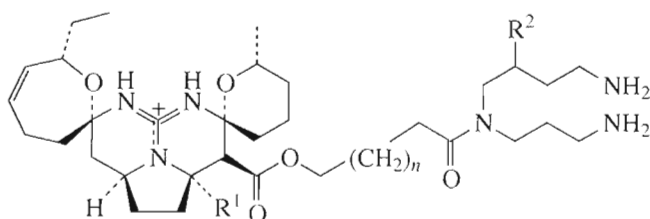
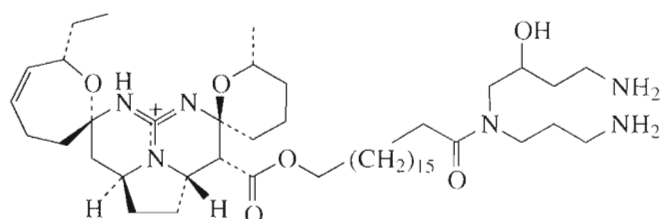
Гуанидил-путресцин (агматин), образующийся в результате метаболического декарбоксилирования аргинина, входит структурным элементом в молекулы аплисилламидов А (VIII) и В (IX), выделенных из губки *Psammaphysilla pura*, обитающей у острова Окинава [6].



(XIV)

(XV) $R^1 = R^3 = H, R^2 = OH, R^4 = OSO_3H$ (XVI) $R^1 = OH, R^2 = OSO_3H, R^3 = R^4 = H$ (XVII) $R^1 = R^4 = H, R^2 = OSO_3H, R^3 = CH_2OH$ (XVIII) $R = SCH_2CH(NH_2)CO_2H$ (XIX) $R = OSO_3H$ 

(XX)

(XXI) $n = 15, R^1 = R^2 = H$ (XXII) $n = 15, R^1 = H, R^2 = OH$ (XXIII) $n = 15, R^1 = R^2 = OH$ (XXIV) $n = 16, R^1 = R^2 = OH$ (XXV) $n = 17, R^1 = R^2 = OH$ 

(XXVI)

Производными гуанидиноагматина являются стеллеттадин А (X), продуцируемый губками рода *Stelletta* [7], а также бистеллеттадины А (XI) и В (XII), содержащиеся в губках этого же рода [8].

Производные спермидина встречаются среди морских метаболитов, относящихся к различным структурным типам. Наиболее просто построена молекула псевдокератидина (XIII), содержащегося в морской губке *Pseudoceratina purpurea* [9, 10].

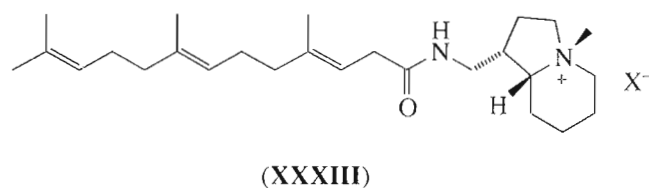
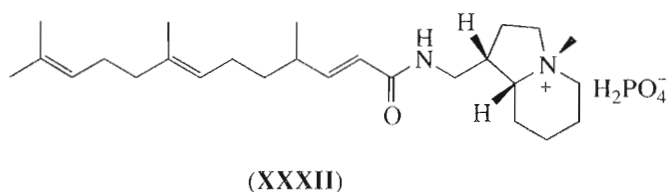
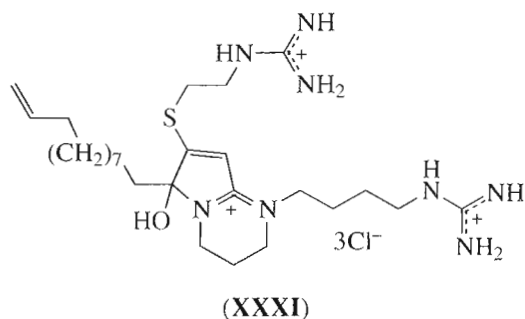
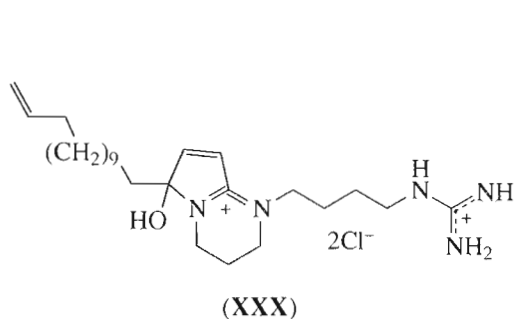
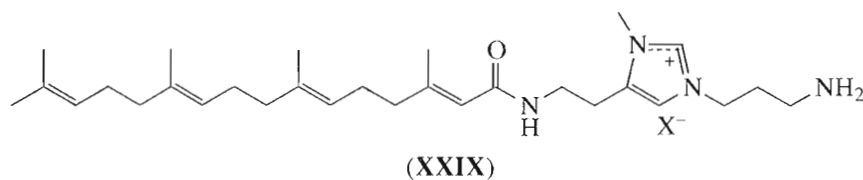
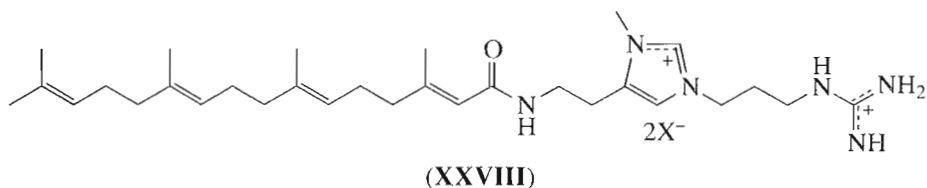
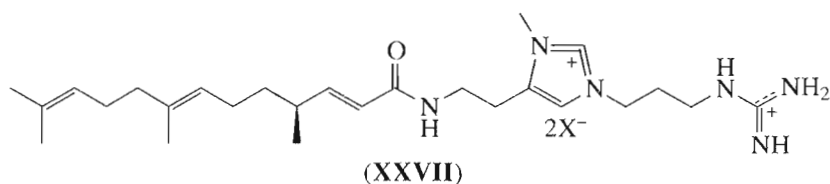
Чрезвычайно интересны структуры стероидных аминов скваламина (XIV), выделенного из тканей акулы *Squalus acanthias* [11] и его аналогов (XV)–(XX), содержащихся в печени этого хищника [12]. Обращает на себя внимание, что фрагмент спермидина связан короткой частью с холестановым остовом.

Иное связывание фрагмента спермидина имеет птиломикалин А (XXI), продуцируемый губ-

кой *Ptilocaulis spiculifer* (Карибский залив) и губкой из Красного моря *Hemimyscale* sp. [13–16]. Аналогично, но с использованием гидроксиспермидина, построены молекулы крамбесцидина-800 (XXII), крамбесцидина-816 (XXIII) и их гомологов 830 (XXIV), 844 (XXV), а также 13,14,15-изо-крамбесцидина-800 (XXVI), выделенных из красной губки *Crambe crambe* [16–19].

Биомодификация спермидина может проходить с введением гуанидинового фрагмента и образованием дополнительных гетероциклов. Так, губки рода *Stelletta* содержат производные имидазолия – стеллетазолы А–С (XXVII)–(XXIX) [20, 21].

В организме глубоководной губки *Phloedictyon* с использованием спермидина протекает образование новой гетероциклической системы 2,3,4,6-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиримидиния. Именно



этот структурный фрагмент входит в молекулы фloedиктинов А (XXX) и В (XXXI) [22].

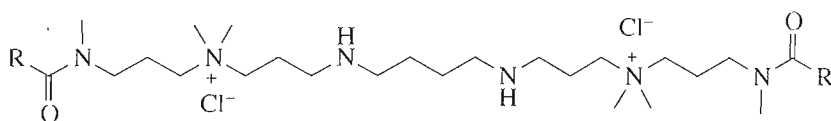
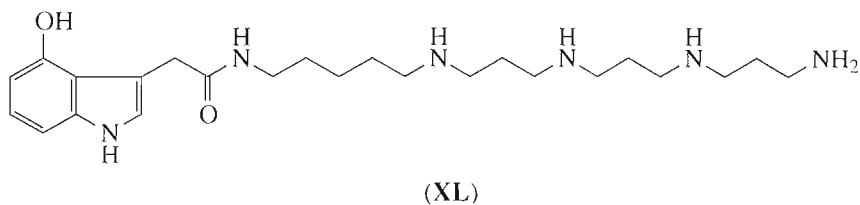
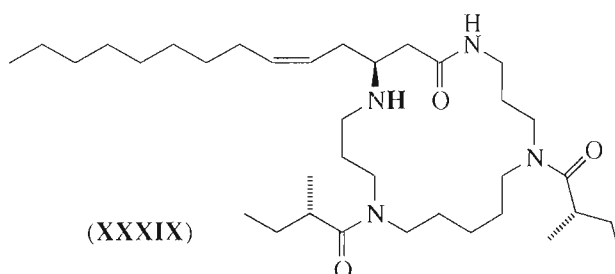
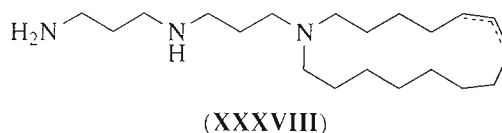
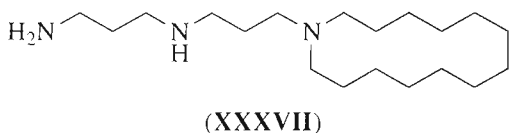
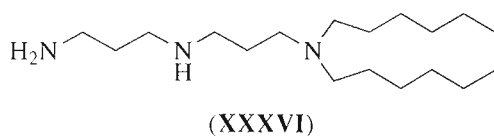
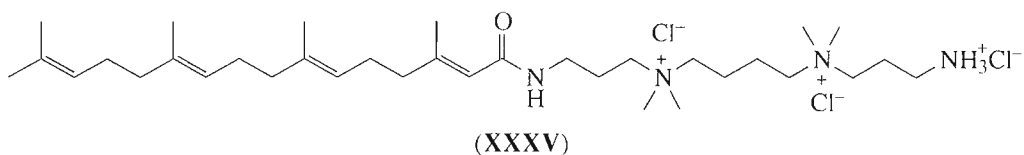
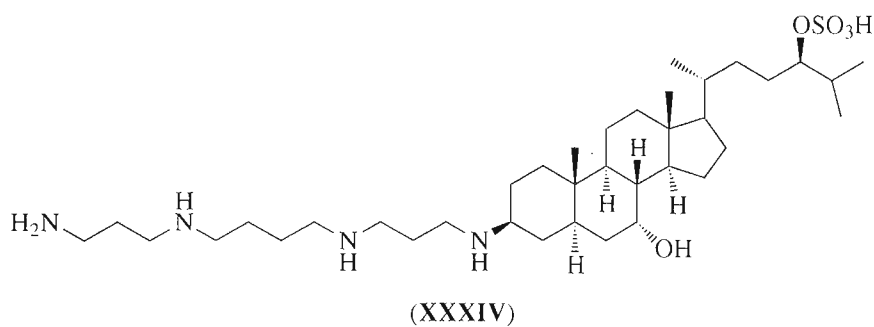
Как продукты сложной трансформации спермидина, протекающей с циклизацией и дезаминированием, можно представить стеллетамиды А (XXXII) и С (XXXIII), включающие замещенный октагидроиндолизиний, продуцируемые губками рода *Stelletta*, из которых были выделены также соединения (XXVII)–(XXIX) [23].

Производных спермина из морских организмов пока что описано немного. Так, один из семи компонентов, выделенных из печени акулы *S. acanthia*, является 3-спермино-стероидом MSI-1436 (XXXIV) [12].

Мягкий коралл рода *Sinularia* содержит синуламид (XXXV) с фрагментом трижды кватернизованного спермина [24].

Полиметиленполиамины, отличные от спермина и спермидина, довольно часто входят в структуры метаболитов морских организмов. Например, производными 1,7-диамино-4-азагептана являются мотупорамины А–С (XXXVI)–(XXXVIII), выделенные из губки *Xestospongia exigua* [25].

Определенные виды морских рыб для защиты от хищников продуцируют ихтиотоксины, выделяемые кожными секретами. Один из таких ихтиотоксинов – липограммистин А (XXXIX), выделенный из кожного секрета рыб *Aulacocephalus temmincki* [26] и *Diploprion bifasciatum* [27], являет-



(XLI) R = C₁₀H₂₁; (XLIa) R = (CH₂)₇CH(CH₃)₂; (XLIb) R = (CH₂)₈CH(CH₃)CH₂CH₃;
 (XLIв) R = (CH₂)₂CH(CH₃)(CH₂)₅CH₃; (XLIг) R = CH₂CH(CH₃)(CH₂)₆CH₃

ся макроциклическим производным 1,13-диамино-4,10-дiazатридекана (гомоспермина).

Один из самых крупных рыбьих пауков *Dolomedes okefinokensis*, который охотится на мелкую рыбу, лягушек, головастиков, использует нейротоксичный яд, содержащий CNS 2103 (XL) [28].

Из морской губки *Penares aff. incrustans* выделены в виде неразделимой смеси пенарамиды (XLI)–(XLIIr) [29], один из которых пенарамид А (XLI) был получен синтетически.

За последнее 20-летие объектами изучения стали оболочники, оказавшиеся продуцентами биологически активных соединений. Из оболочника *Didemnum rodriguezii* выделены миналемины А–F (XLII)–(XLVII). Имея одинаково построенную основную цепь, эти интересные метаболиты содержат агматиновый и гомоагматиновый фрагменты, а также включают β-N-карбоксиметилпроизводные длинноцепочечных β-аминокислот [30, 31].

Одноклеточные диатомовые водоросли – единственные водоросли, создающие красивые пористые симметричные кремниевые оболочки, называемые биоминералами. Результатом поиска соединений, ответственных за чудо биоминерализации, стало открытие главных органических составляющих оболочек одноклеточных водорослей Северного моря *Cylindrotheca fusiformis*, *Nitzschia angularis*, *Chaetoceros debilis*, *Chaetoceros didymum*, *Eucampia zodiacus*, *Stephanopyxis turris*. Оболочки диатомовых водорослей содержат видоспецифичный набор линейных полиаминов (XLVIII), (XLVIIIa), которые представляют собой линейные цепочки из пропиламиновых или N-метилпропиламиновых фрагментов числом до 20. Эти вещества способны быстро осаждать кремний из растворов кремниевой кислоты. Создание керамики в естественных условиях так, как это делают диатомовые водоросли, является важной задачей промышленности. Используемый сейчас технический синтез кремниевых наносфер требует применения сильно щелочных сред и высоких температур. Нейтральная или средней кислотности среда и нормальная температура являются важными условиями для сохранения стабильности чувствительных к температуре компонентов и для сохранения функциональных групп у атома кремния, лабильных в щелочной среде. Использование полиаминов олиго-N-метилпропиламинового типа – это новый подход к кремниевой нанотехнологии, который предлагает природа [32].

Описано выделение длинноцепочечных производных 2-гидроокси-1,3-диаминопропана. Так, средиземноморская губка *Clathrina coriacea* продуцирует кориацинины (XLIX)–(L6) [33], а их полинепредельный аналог рапсамин (LI) удалось выделить из антарктической губки *Leucetta leptorhaphis* [34].

Производными полинепредельных диаминов являются леуцеттамолы А (LIII), В (LIV), которые содержатся в морской губке *L. microraphis* [35].

1.1.2. Биологическая активность полиаминов из морских организмов и их синтетических аналогов

Монодонтамыды А–С (I)–(III) ингибируют сериновую протеиназу и эозинофильную химазу крыс [4].

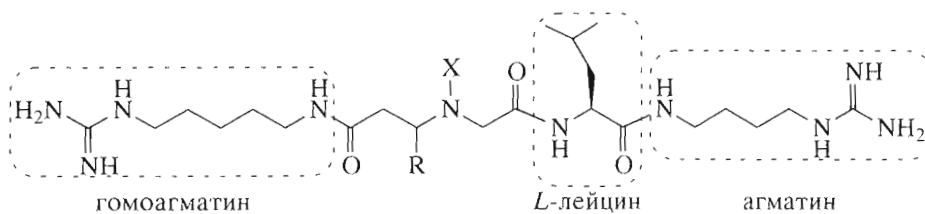
Бриозои обычно не употребляются в пищу рыбами и морскими ежами. Оказалось, что некоторые выделенные из них метаболиты могут влиять на рацион других морских животных. Так, волутамид В (V) снижает количество потребляемой пищи у рыб *Lagodon rhomboids* на 65%, волутамид С (VI) – у ежей *Arbacia punctulata* на 63%, а волутамид В токсичен для личинок гидроида *Eudendrium carneum*. Помимо этого волутамиды В, С, Е (VII) в разной степени проявили противовоспалительную активность в опытах на мышцах [5].

Аплисилламыды А (VIII) и В (IX) обладают умеренной противомикробной и противогрибковой активностью. Аплисилламид А цитотоксичен для лимфомы мышей и клеток карциномы эпидермиса человека, в то время как аплисилламид В такой способностью не обладает [6].

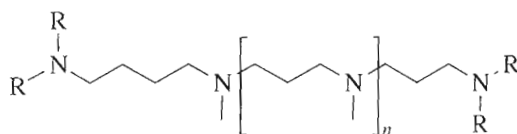
Бистеллеттадины А (XI) и В (XII) умеренно ингибируют Ca²⁺/кальмодулинзависимую фосфодиэстеразу, а также тормозят рост дрожжей и бактерий *Escherichia coli* [8].

Одним из весьма интересных и перспективных биологических эффектов, которыми обладают полиамины со спермидиновым фрагментом, например псевдокератидин (XIII), является антифуллинговый эффект, заключающийся в предохранении от биологического обрастания подводных сооружений, в том числе подводных частей корпусов кораблей. Это соединение также проявило умеренную антибактериальную активность [9, 10]. С помощью синтетических аналогов псевдокератидина определены структурные требования для обоих типов активности [36].

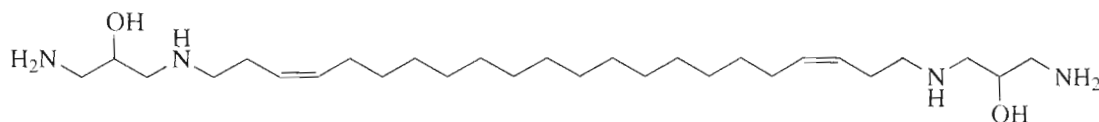
Скваламин (XIV) – первый представитель ранее неизвестного класса природных антибиотиков животного происхождения. Он проявляет широкий спектр антибиотической активности, включая бактерицидную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и протозоа. Сравнение активности скваламина с аналогичным действием других природных и синтетических антибиотиков показало его превосходство. Эквивалентным скваламину оказался лишь ампициллин, терапевтически используемый антибиотик широкого действия [11, 37]. Однако наиболее важными оказались антиангиогенные свойства скваламина [12, 38–41], с использованием



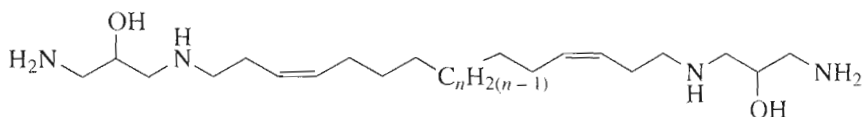
	X	R
(XLII)	H	C ₇ H ₁₅
(XLIII)	H	C ₈ H ₁₇
(XLIV)	H	C ₉ H ₁₉
(XLV)	SO ₃ H	C ₇ H ₁₅
(XLVI)	SO ₃ H	C ₈ H ₁₇
(XLVII)	SO ₃ H	C ₉ H ₁₉



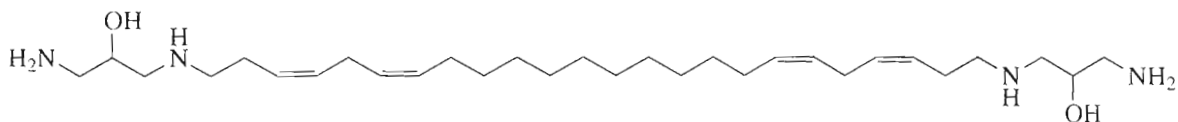
(XLVIII) R = H; (XLVIIIa) R = Me



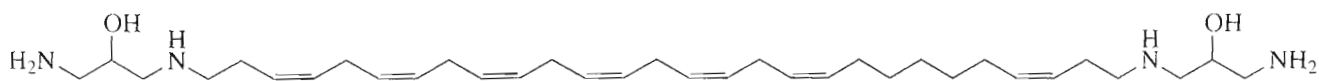
(XLIX)



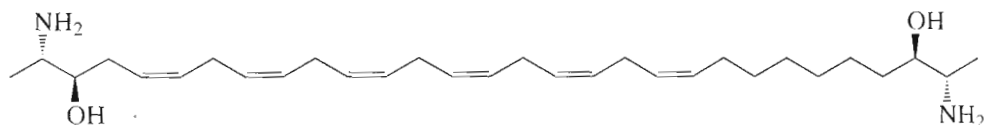
(L) n = 9; (La) n = 10; (Lb) n = 11



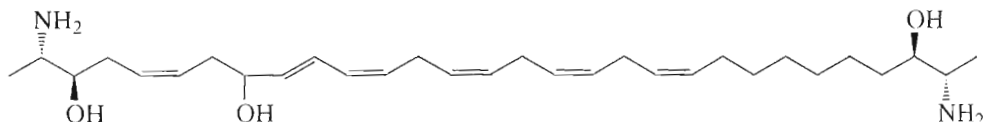
(LI)



(LII)



(LIII)



(LIV)

которых создано новое направление в современном лечении злокачественных опухолей. В настоящее время в России и за рубежом ведутся клинические исследования скваламина. Высокую эффективность проявляют комбинации скваламина с другими противораковыми средствами [38, 41].

Семь природных аналогов скваламина (XV)–(XX), (XXXIV) обладают широким спектром противомикробной активности, но только соединение MSI-1436 (XXXIV) немного превосходит скваламин [12]. Спектр антибиотической активности скваламина и его аналогов был расширен благодаря исследованиям *in vitro* на паразитических протозойных, вызывающих такие инфекционные заболевания, как висцеральный лейшманиоз (возбудитель *Leishmania donovani*), африканский (*Trypanosoma brucei*) и американский (*Chagas disease, T. cruzi*) трипаносомозы. Важной целью исследований было определение роли сульфатной группы, типа полиамина и атома азота в полиаминной цепи, для чего были синтезированы аналоги с защищенными и незащищенными атомами азота и кислорода. Все соединения показали высочайшую активность в отношении *T. brucei*, при этом не обнаружены различия в сперминовой и спермидиновой сериях. В случае с *L. donovani* сперминовая серия была более активна, чем спермидиновая. Очень низкая активность наблюдалась у всех соединений на *T. cruzi*, даже при высоких концентрациях [42]. Все эти данные говорят о том, что структурные изменения могут определить лишь набор бактерий и дрожжей, подвергающихся воздействию, т.е. повлиять на спектр активности.

О том интересе, который проявляется к химии и фармакологии скваламина и его аналогов, свидетельствует факт регистрации только в США около 80 патентов по этой теме в период 1993–2002 гг.

Птиломикалин А (XXI) обнаружил цитотоксическое действие (клетки P388; L1210; KB), а также противогрибковую и высокую противовирусную активность в отношении вируса герпеса HSV [13–16].

Крамбесцидины 800 (XXII), 816 (XXIII) и 844 (XXV) являются мощными ингибиторами вируса герпеса HSV-1 и способны на 98% подавлять развитие клеток мышинной лейкемии L1210 [16–19].

Амиды (XXVII)–(XXIX) подавляют рост кишечной палочки *E. coli* [20, 21], а алкалоид (XXIX) также ингибирует Ca^{2+} /кальмодулинзависимую фосфодиэстеразу [20].

Высокую антибактериальную активность *in vitro* и умеренную цитотоксичность (клетки KB назофарингальной карциномы человека) проявляют флоридиктины А (XXX) и В (XXXI) [22].

Производные октагидроиндолизиния (XXXII), (XXXIII) обладают противогрибковым и цито-

токсическим (клетки эпителия K562) [43] и антибактериальным [21] эффектами соответственно.

Синуламид (XXXV) не только цитотоксичен (клетки мышинной лимфомы L1210 и мышинной лейкемии P388), но и проявляет потенциальную активность как ингибитор желудочного фермента H,K-АТФ-азы [24].

Широкая противораковая активность мотуполаминов А–С (XXXVI)–(XXXVIII) позволяет отнести морскую губку *X. exigua* к важнейшим источникам цитотоксических вторичных метаболитов [25].

Ихтиотоксин липограммистин А (XXXIX) способен вызывать цитолиз эритроцитов крови кролика [27]. Синтетические аналоги этого соединения позволили установить функции структурных компонентов (алкильной цепи, вторичной аминогруппы и *N*-ацилированного циклического полиамина) в его гемолитической и эритроцитотрансформационной активностях. Соединение без алкильной цепи не эффективно. Показатели обоих типов активности можно снизить как превращением вторичной аминогруппы в третичную путем ацилирования, так и раскрытием цикла липограммистина А [44].

Нейрохимический интерес к *N*-замещенному индолилацетамиду (XL) обусловлен обратимой блокировкой им потенциалзависимых кальциевых каналов, что может иметь важное терапевтическое значение [28].

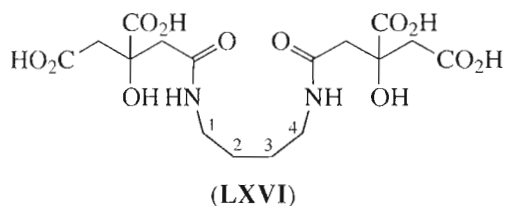
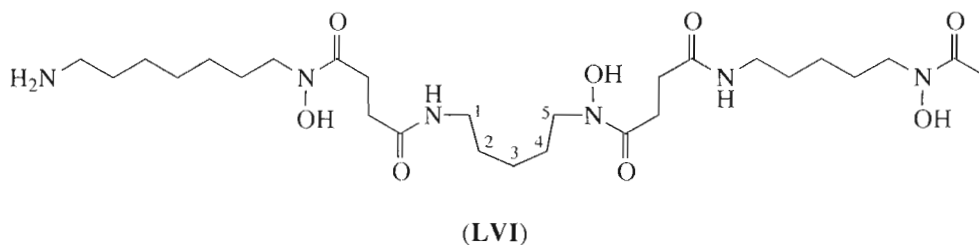
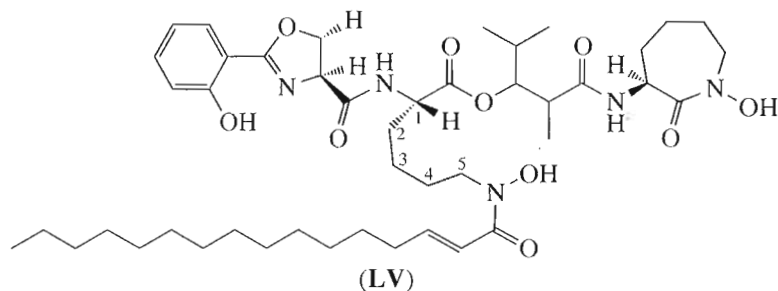
Смесь пенарамидов (XLIa)–(XLIr) и синтетический аналог (XLI) обладают способностью препятствовать блокировке Ca^{2+} -каналов *N*-типа токсином из яда морской улитки *Conus geographus* (ω -конотоксин GVIA). Этот токсин является единственным известным природным антагонистом этих каналов и знания о функциях этих каналов могут быть использованы в терапевтических целях [29].

Рапсамин (LII) цитотоксичен для назофарингальных клеток KB и NCI [34].

1. 2. ПОЛИАМИНЫ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ МИКРООРГАНИЗМАМИ

1. 2. 1. Структура полиаминных метаболитов микроорганизмов

Основная группа метаболитов микроорганизмов относится к так называемым сидерофорам – специфическим комплексонам иона железа Fe^{3+} . Этот тип соединений предназначен в живой природе для извлечения и транспортировки железа из окружающей среды. Отметим, что железо, являясь важнейшим и необходимым микроэлементом для большинства земных форм жизни, существует в биосфере главным образом в виде нерастворимых в воде полимеров гидроксида железа. В связи с этим доступность железа представляет собой проблему, ко-



торая с успехом решается комплексобразованием ионов железа с сидерофорами.

Структуры сидерофоров различаются в зависимости от микробного источника, но комплексобразующие группировки у большинства сидерофоров постоянны. Гидроксамовые кислоты ($RCON(OH)R'$), катехолы и α -гидроксикарбоновые кислоты [45] являются лигандами для иона железа Fe^{3+} . В качестве полиметиленаминовых синтонов в молекулах сидерофоров найдены 1,3-диаминопропан, путресцин, кадаверин и лизин, входящие в состав или центральной, или боковой частей молекул. Например, центральная часть молекулы сидерофора представлена кадаверином у микобактерии J (LV) и деферриоксиамина В (LVI) или в виде фрагмента лимонной кислоты у цитратных сидерофоров (LVII)–(LXV), которые представлены в таблице.

К еще одному структурному типу микробных сидерофоров, “бицитратному”, относится ризоферрин (LXVI), продуцируемый грибами *Rhizopus microsporus* и характерный для всех зигомицетов [46]. Центральная часть его молекулы образована полиамином путресцином, который конъюгирован с двумя молекулами лимонной кислоты посредством амидных связей.

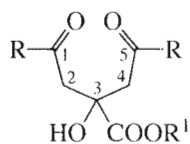
Микробное происхождение имеют и тетрагины А–Е (LXXVII)–(LXXI), которые являются первыми примерами новых метаболитов, выделенных из рекомбинантных микроорганизмов [47]. В этом случае фрагменты ДНК почвенных микроорганизмов были использованы для клонирования на *Streptomyces lividans*. Молекулы всех этих метаболитов построены с использованием кадаверина в качестве полиметиленаминового синтона. Кадаверин лежит в основе молекулы сидерофора нокардамина (LXXII), ранее выделенного из *Nocardia* sp., *Pseudomonas stutzeri* и *S. hydroscopicus gedanus* [47] и обладающего большим сходством с тетрагином Е (LXXI).

Большой интерес вызвал метаболит *Bacillus laterosporus* (штамм BMG 162-aF2) спергуалин (LXXIII). Фрагментами его молекулы являются α -гидроксиглициновая центральная часть и два сильнополярных фрагмента: гуанидиногептаноатамид и спермидин [48].

Метилированный спермидин входит в структуру хиспидоспермидина (LXXIV), первого выделенного вторичного метаболита грибковой культуры *Chaetosphaeronema hispidulum* (CDA) [49, 50].

Уникальный 1,4,13-триамино-5-гидрокситридекан в виде моногуанидинового производного входит

Комплексоны железа с цитратным компонентом [53]



Номер	Название	Микроор-ганизм	R ¹	R
	лимонная кислота	–	H	OH
(LVII)	ацинетоферрин	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	H	
(LVIII)	эфир ацинетоферрина	синтетич.	Bu ^t	
(LIX)		синтетич.	H	
(LX)		синтетич.	Bu ^t	
(LXI)		синтетич.	H	
(LXII)	имид ацинетоферрина	синтетич.		
(LXIII)	наннохелин А	<i>Nannocystis exedens</i>	H	
(LXIV)	аэробактин	<i>Aerobacter strains</i>	H	
(LXV)	шизокинен	<i>Bacillus megaterium</i>	H	

фрагментом в структуру эулицина (LXXV), выделенного из штамма *Streptomyces* [15].

Кетотриамины (LXXVI) и (LXXVII), имеющие одинаковую углеродную цепь и одинаковое расположение аминных функций с описанным выше эулицинном (LXXV), выделены из *Streptomyces* (штамм SCC 2268) [51].

Из фильтрата культуры перитрофного гриба *Ascochyta caulina*, хорошо известного токсинопродуцирующего рода грибов, удалось выделить аскаулитоксин (LXXVIII) с уникальным углеводным заместителем в полиаминном скелете [52].

1.2.2. Биологическая активность метаболитов микроорганизмов и их синтетических аналогов

Способность сидерофоров участвовать в транспорте иона железа Fe^{3+} была использована для клинического лечения талассемии – болезни крови, связанной с нарушением структуры гемоглобина. В настоящее время исследование в области хелатной терапии избыточного содержания железа в крови сфокусированы на поиске препаратов для орального приема. Для этой цели подходят структурно модифицированные производные цитратных сидерофоров (LVII), (LXIII)–(LXV), которые в отличие от своих предшественников могут ограничить еще и размножение патогенных бактериальных штаммов [53].

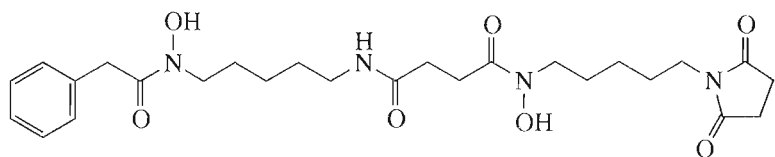
Еще один перспективный путь практического использования цитратных сидерофоров заключается в разработке противотуберкулезных лекарств на их основе. Основным требованием к разрабатываемым препаратам является наличие у них функции эффективного переноса лекарств. Исследование процесса развития микобактерий туберкулеза в присутствии природных сидерофоров (LV)–(LVII), (LXIII) и их синтетических аналогов (LVIII)–(LXII) позволило обнаружить стадию “молекулярного распознавания” в процессе поглощения железа *Mycobacterium tuberculosis* и идентифицировать структурные компоненты, наличие которых в молекуле цитратного сидерофора стимулирует рост микобактерий. Такими компонентами оказались *транс*-2-октеноилгидроксамовая кислота и имидная группа. Так, имид ацинетоферрина (LXII) оказался в 5 раз эффективнее природного комплексона микобактина J (LV). Такие лиганды, способные регулировать начальную стадию транспортировки железа, структурно менее сложные, чем микобактин J (LV), и синтетически доступные [45, 53], предоставляют благоприятную возможность для сравнения механизмов транспорта железа как природными, так и генетически модифицированными микобактериями [45].

Комплекс Fe^3 с ризоферрином (LXVI) проявил себя в качестве эффективного источника железа для сельскохозяйственных растений – овса, куку-

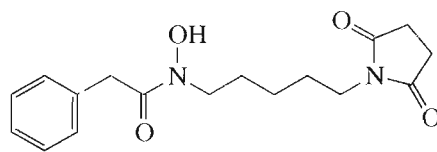
рузы [46] и томатов [54]. Механизм усвоения железа на настоящий момент не изучен, но предполагается, что происходит обмен лигандами между микробным и растительным сидерофорами [46].

Исключительно интересным оказался спергуалин (LXXIII), проявивший высокие противоопухолевое и иммунодепрессивное действия [48]. Последующее изучение взаимосвязи структура–активность позволило найти новое противоопухолевое и иммунодепрессивное средство (–)-15-дезоксиспергуалин (LXXIX), более эффективное, чем известные иммунодепрессанты Циклоспорин А, FK 506 или Рапамицин. Этот полусинтетический продукт довольно хорошо изучен с точки зрения биологии, фармакологии и клинической медицины и применяется в Японии (Spanidin®) с 1994 г. для контроля за острыми кортикорезистентными отторжениями, возникающими после пересадки почек. Исследована также возможность использования соединения (LXXIX) для лечения аутоиммунных заболеваний [48, 55]. Однако его более широкое введение в практику ограничивается тремя серьезными причинами: низкой химической стабильностью в водных растворах, наличием остротоксичного (+)-изомера, не обладающего иммунодепрессивным эффектом, и очень низкой пригодностью для орального применения.

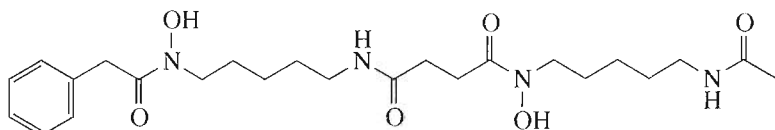
В поисках синтетических аналогов, свободных от недостатков природного метаболита, была разработана серия новых аналогов (\pm)-15-дезоксиспергуалина (DSG) (LXXX). Его линейную структуру условно разделили на четыре части A–D. К настоящему времени проведены исследования по модификации частей C и D. Структура части C соединения (LXXX) вносит основной вклад в обсуждаемые ограничения, поскольку хиральность и гидролитическая чувствительность соединения связаны с α -гидроксиглициновым фрагментом этой части молекулы. Замена остатка гидроксиглицина на остатки других α -, β - и γ -аминокислот не устранила вышеперечисленных ограничений, так как часть C этих многочисленных синтетических аналогов подобно исходному DSG находится между амидными группами. Для успешного решения задачи авторы использовали ретроинверсионный подход и биоизостерическую замену, применяющиеся для амидных связей, а также изменения центрального гидроксиметиленового фрагмента части C [56]. Возможности корректировки части D крайне ограничены и исчерпываются монометилированием α -позиции по отношению к первичной аминогруппе. В итоге для клинического изучения было предложено соединение (LXXXI) с модифицированными частями C и D, имеющее благоприятный фармакологический и токсикологический профиль и очень низкое значение активной дозы (0.1–0.3 мг/кг), сопоставимое с разрешенным для подкожного применения [57].



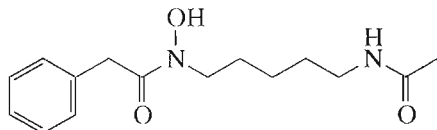
(LXXVII)



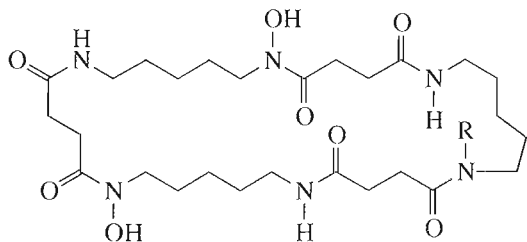
(LXXVIII)



(LXXIX)

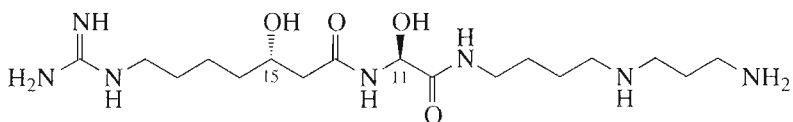


(LXX)

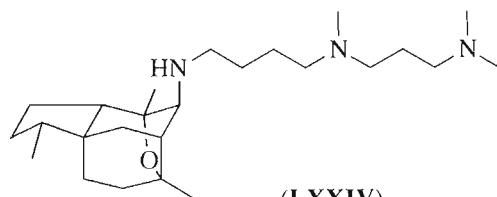


(LXXI) R = H

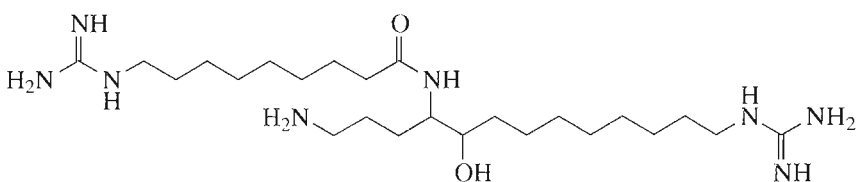
(LXXII) R = OH



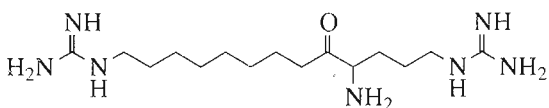
(LXXIII)



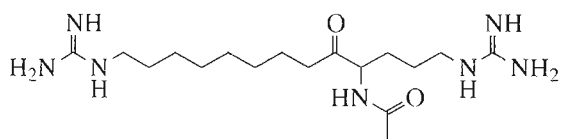
(LXXIV)



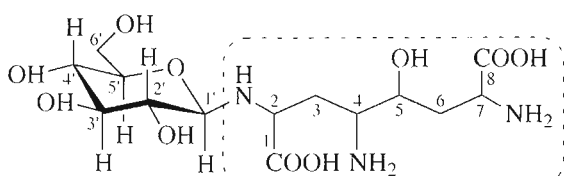
(LXXV)



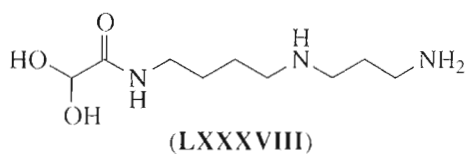
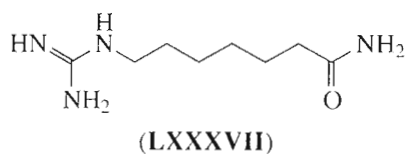
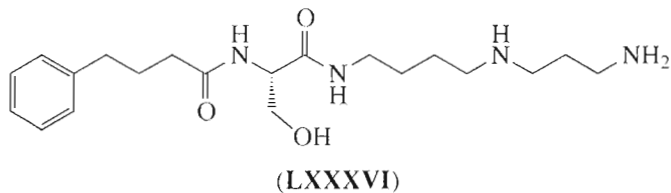
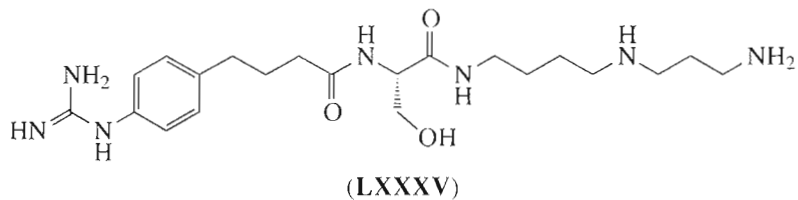
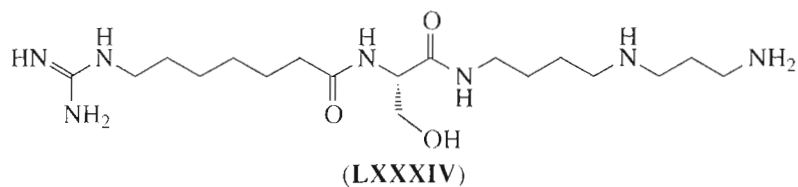
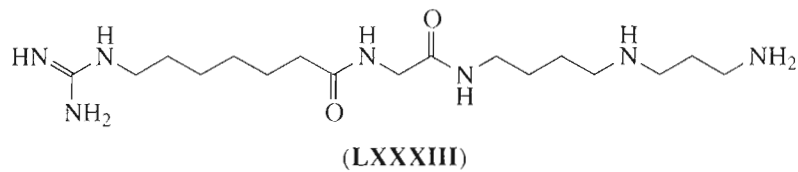
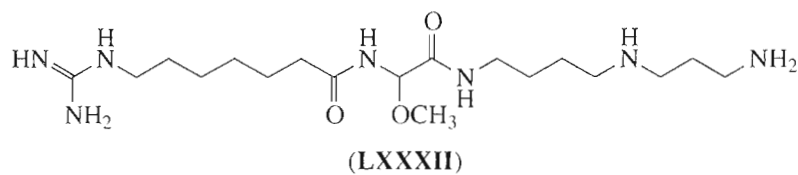
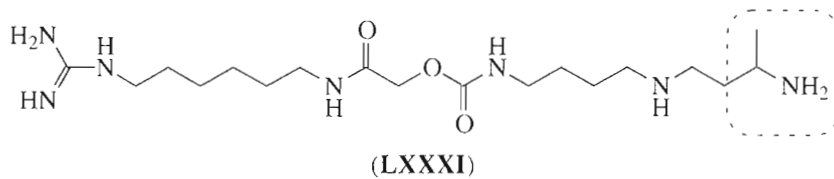
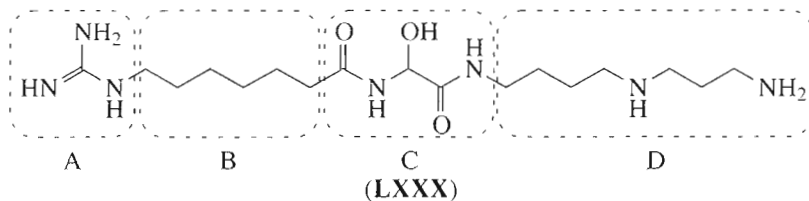
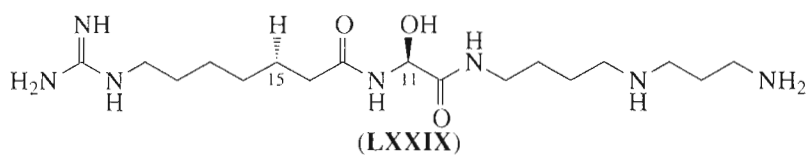
(LXXVI)



(LXXVII)



(LXXVIII)



Дезоксиспергуалин (LXXX) наряду с иммунодепрессивным действием обладает антипролиферативными свойствами. Для наличия такого эффекта необходимо как гуанидиногептаноатамидный, так и глиоксиспермидиновый фрагменты. Уровень ингибирования клеточного роста сходен у пяти соединений (LXXX), (LXXXII)–(LXXXV), в то время как аналог без гуанидиновой группы (LXXXVI) и индивидуальные соединения ω-гуанидиногептаноатамид (LXXXVII) и *N*-[4-(3-аминопропиламино)бутил]-2,2-дигидроксиацетамид (LXXXVIII) такими свойствами не обладают [58].

Роли гуанидинового и спермидинового фрагментов стали ясны в результате исследования, проведенного на клетках лимфомы EL-4 мышей. Часть разделенной молекулы (LXXX), содержащая гуанидиновую группу, ингибирует клеточный рост в более высоких дозах, но не так продолжительно, как само соединение. Другой остаток молекулы (LXXX), содержащий спермидиновую группу, не влияет на клеточный рост, но предварительная обработка им клеток снижает продолжительный антипролиферативный эффект DSG (LXXX), аналогично путресцину, спермидину, спермину. К тому же *N*-алкилирование спермидинового фрагмента DSG приводит к аннулированию его противоопухолевой способности. Эти результаты означают, что продолжительный антипролиферативный эффект обеспечивается связыванием опухолевых клеток и спермидинового фрагмента дезоксиспергуалина (LXXX) [59].

Хиспидоспермидин (LXXXIV) способен быть селективным и дозозависимым микромолярным ингибитором фосфолипазы С – энзима, рассматриваемого в качестве мишени при разработке противоопухолевых лекарств. Для наличия такой активности необходимы как гидрофобное тетрациклическое ядро, так и заместитель – остаток триметилспермидина [49, 50].

Эулицин (LXXV), наряду со способностью подавлять развитие грамположительных и грамотрицательных бактерий, продемонстрировал эффективное ингибирование репродукции ВИЧ [15].

У соединений (LXXXVI) и (LXXXVII) обнаружены свойства антагонистов мускариновых рецепторов, что проявляется в регуляции сердечных сокращений и модуляции тонуса гладкой мускулатуры сосудов [51].

В заключение этого раздела отметим единственный пример гербицидной активности микробного полиамина – новый многообещающий микрогербицид аскаулиотоксин (LXXXVIII), использовавшийся для биологического контроля за сорняком *Chenopodium album*, широко распространенным в посадках кормовых растений (сахарной свекле, кукурузе). Это соединение показало высокую фитотоксичность в отношении высших и низших растений, вызывая некроз как сорняков, так и

культивируемых растений в разной степени, но не проявило противогрибковой и антибиотической активности в отношении *Geotrichum candidum*, *Pseudomonas syringae*, *E. coli*. Авторы работы планируют установить стереохимию атомов C2, C4, C5 и C7 стереоселективным синтезом токсина, а также продолжить работы по изучению роли аскаулиотоксина (LXXXVIII) в болезнях растений и механизма его действия [52].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Casero R.A., Woster J.P.M. // *J. Med. Chem.* 2001. V. 44. P. 1–26.
2. Karigiannis G., Papaioannou D. // *Eur. J. Org. Chem.* 2000. P. 1841–1863.
3. Kuksa V., Buchan R., Thoo Lin P.K. // *Synthesis.* 2000. № 9. P. 1189–1207.
4. Niwa H., Watanabe M., Yamada K. // *Tetrahedron Lett.* 1993. V. 34. P. 7441–7444.
5. Montanari A.M., Fenical W., Lindquist N., Lee A.Y., Clardy J. // *Tetrahedron.* 1996. V. 15. P. 5371–5380.
6. Honma K., Tsuda M., Mikami Y., Kobayashi J. // *Tetrahedron.* 1995. V. 51. P. 3745–3748.
7. Tsukamoto S., Kato H., Hirota H., Fusetani N. // *Tetrahedron Lett.* 1996. V. 37. P. 5555–5556.
8. Tsukamoto S., Yamashita T., Matsunaga S., Fusetani N. // *J. Org. Chem.* 1999. V. 64. P. 3794–3795.
9. Tsukamoto S., Kato H., Hirota H., Fusetani N. // *Tetrahedron.* 1996. V. 52. P. 8181–8186.
10. Tsukamoto S., Kato H., Hirota H., Fusetani N. // *Tetrahedron Lett.* 1996. V. 37. P. 1439–1440.
11. Moore K.S., Wehrli S., Roder H., Rogers M., Forrest J.N., McCrimmon J.D., Zasloff M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 1354–1358.
12. Rao M.N., Shinnar A.E., Noecker L.A., Chao T.L., Feibush B., Snyder B., Sharkansky I., Sarkahian A., Zhang X., Jones S.R., Kinney W.A., Zasloff M. // *J. Nat. Prod.* 2000. V. 63. P. 631–635.
13. Kashman Y., Hirsch S., McConnell O.J., Ohtani I., Kusumi T., Kakisawa H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1989. V. 111. P. 8925–8926.
14. Ohtani I., Kusumi T., Kakisawa H. // *Tetrahedron Lett.* 1992. V. 33. P. 2525–2528.
15. Berlinck R.G.S. // *J. Nat. Prod.* 1999. V. 16. P. 339–365.
16. Jare-Erijman E.A., Sakai R., Rinehart K.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1991. V. 56. P. 5712–5715.
17. Jare-Erijman E.A., Ingrum A.L., Carney J.R., Rinehart K.L., Sakai R. // *J. Org. Chem.* 1993. V. 58. P. 4805–4808.
18. Coffey D.S., McDonald A.I., Overman L.E., Stappenbeck F. // *J. Am. Chem. Soc.* 1999. V. 121. P. 6944–6945.
19. Tsukamoto S., Yamashita T., Matsunaga S., Fusetani N. // *Tetrahedron Lett.* 1999. V. 40. P. 737–738.
20. Matsunaga S., Yamashita T., Tsukamoto S., Fusetani N. // *J. Nat. Prod.* 1999. V. 62. P. 1202–1204.
21. Kourany-Lefoll E., Pais M., Sevenet T., Guittet E., Montagnac A., Fontaine C., Guenard D., Adeline M.T., Debitus C. // *J. Org. Chem.* 1992. V. 57. P. 3832–3835.
22. Moriarty R.M., Enache L.A., Kinney W.A., Allen C.S., Canary G.W., Tuladhar S.M., Guo L. // *Tetrahedron Lett.* 1995. V. 36. P. 5139–5142.

23. van Wagoner R.M., Jompa J., Tahir A., Ireland C.M. // *J. Nat. Prod.* 1999. V. 62. P. 794–797.
24. Sata N.U., Sugano M., Matsunagana S., Fusetani N. // *Tetrahedron Lett.* 1999. V. 40. P. 719–722.
25. Williams D.E., Lassota P., Andersen R.J. // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. P. 4838–4841.
26. Onuki H., Ito K., Kobayashi Y., Matsumori N., Tachibana K. // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. P. 3925–3932.
27. Onuki H., Tachibana K. // *Tetrahedron Lett.* 1993. V. 34. P. 5609–5612.
28. McCormick K.D., Koayashi K., Goldin S.M., Reddy N.L., Meinwald J. // *Tetrahedron.* 1993. V. 49. P. 11155–11168.
29. Ushio-Sta N., Matsunaga S., Fusetani N., Honda K., Yasumuro K. // *Tetrahedron Lett.* 1996. V. 37. P. 225–228.
30. Exposito M.A., Lopez B., Fernandez R., Vazquez M., Debitus C., Iglesias T., Jiomenez C., Quinoa E., Riguera R. // *Tetrahedron.* 1998. V. 54. P. 7539–7550.
31. Exposito A., Fernandez-Suarez M., Iglesias T., Munoz L., Riguera R. // *J. Org. Chem.* 2001. V. 66. P. 4206–4213.
32. Kroger N., Deutzmann R., Bergsdorf Ch., Sumper M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. P. 14133–14138.
33. Casapullo A., Fontana A., Cimino G. // *J. Org. Chem.* 1996. V. 61. P. 7415–7419.
34. Jayatilake G.S., Baker B.J., McClintock J.B. // *Tetrahedron Lett.* 1997. V. 38. P. 7507–7510.
35. Kong F., Faulkner D.J. // *J. Org. Chem.* 1993. V. 58. P. 970–971.
36. Ponasik J.A., Conova S., Kinghorn D., Kinney W.A., Rittschof D., Ganem B. // *Tetrahedron.* 1998. V. 54. P. 6977–6986.
37. Savage P.B., Li C.H., Taotafa U., Ding B.W., Guan Q.Y. // *FEMS Microbiol. Lett.* 2002. V. 217. P. 1–7.
38. Zhou X.D., Cai F., Zhou W.S. // *Tetrahedron.* 2002. V. 58. P. 10293–10299.
39. Zasloff M. // Пат. 5792635 США. 1998.
40. Collins D.C., Frye L.L., Kinney W.A., Moriarty R., Zasloff M.A. // Пат. 5721226 США. 1998.
41. Williams J., Zasloff M. // Пат. 6083939 США. 2000.
42. Khabnadideh S., Tan C.L., Croft S.L., Kendrick H., Yardley V., Gilbert I.H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000. V. 10. P. 1237–1239.
43. Hirota H., Matsunaga S., Fusetani N. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. P. 4163–4164.
44. Kobayashi Y., Onuki H., Tachibana K. // *Bioorg. Med. Chem.* 1999. V. 7. P. 2073–2081.
45. Guo H.Y., Naser S.A., Ghobrial G., Phanstiel O. // *J. Med. Chem.* 2002. V. 45. P. 2056–2063.
46. Pierre J.L., Gautier-Luneau I. // *BioMetals.* 2000. V. 13. P. 91–96.
47. Wang G.Y.S., Graziani E., Waters B., Pan W., Li X., McDermott J., Meurer G., Saxena G., Andersen R.J., Davies J. // *Organic Letters.* 2000. V. 2. P. 2401–2404.
48. Durand P., Peralba P., Renaut P. // *Tetrahedron.* 2001. V. 57. P. 2757–2760.
49. Overman L.E., Tomasi A.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1998. V. 120. P. 4039–4040.
50. Frontier A., Raghavan S., Danishefsky S. // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. V. 122. P. 6151–6159.
51. Hegde R., Silver J.E., Patel M.G., Gullo V.P., Das P.R., Puar M.S. // *J. Nat. Prod.* 1995. V. 58. P. 843–847.
52. Evidente A., Capasso R., Cutignano A., Tagliatalata-Scafati O., Vurro M., Zonno M.C., Motta A. // *Phytochemistry.* 1998. V. 48. P. 1131–1137.
53. Wang Q.X., Phanstiel IV O. // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. P. 1491–1495.
54. Shenker M., Ghirlando R., Oliver I., Helmann M., Hadar Y., Chen Y. // *Soil Science Society of America J.* 1995. V. 59. P. 837–843.
55. Durand P., Richard P., Renaut P. // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. P. 9723–9727.
56. Lebreton L., Annat J., Derrepas P., Dutartre P., Renaut P. // *J. Med. Chem.* 1999. V. 42. P. 277–290.
57. Lebreton L., Jost E., Carboni B., Annat J., Vaultier M., Dutartre P., Renaut P. // *J. Med. Chem.* 1999. V. 42. P. 4749–4763.
58. Nishimura K., Ohki Y., Fukuchi-Shimogori T., Sakata K., Saiga K., Beppu T., Shirahata A., Kashiwagi K., Igarashi K. // *Biochem. J.* 2002. V. 363. P. 761–768.
59. Kawada M., Someno T., Iinuma H., Masuda T., Ishizuka M., Takkuchi T. // *J. Antibiot.* 2000. V. 53. P. 705–710.

Polymethyleneamine Alkaloids of Animal Origin: I. Metabolites of Marine and Microbial Organisms

L. N. Rogosa[#], N. F. Salakhutdinov, and G. A. Tolstikov

[#]Fax: (383) 330-4980; e-mail: rogoza@nioch.nsc.ru or anvar@nioch.nsc.ru
Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences,
pr. akademika Lavrent'eva 9, Novosibirsk, 630090 Russia

This review, issued in two parts, describes the information on the structure and biological activity of animal alkaloids derived from polymethyleneamines and produced by marine organisms, wasps, spiders, and microorganisms. Animal alkaloids are outstanding models for developing methods and drugs for the treatment of many human diseases. In the first part, we consider compounds produced by marine and microbial organisms. Some promising synthetic analogues of these alkaloids are used in developing modern preparations for the chelate therapy of excessive blood iron content and antituberculosis, antiproliferative, and immunosuppressive drugs. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 6; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: acylpolyamines, biological activity, marine metabolites, microbial metabolites, polymethyleneamines, synthetic analogues