

Морские природные соединения. Путь к новым лекарственным препаратам

В.А. Стоник

Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения РАН,
690022, Владивосток, проспект 100-летия Владивостока, 159
E-mail: Stonik@piboc.dvo.ru

РЕФЕРАТ В статье обсуждены результаты изучения природных соединений морского происхождения, которые были использованы или используются в настоящее время для создания новых лекарственных препаратов. Рассмотрены морские природные соединения с противоопухолевым и обезболивающим свойствами, с ранозаживляющей и противовоспалительной активностями, соединения, обладающие антивирусным и противомикробным действием, и другие биологически активные вещества морских организмов. Показано, что изучение морских природных соединений привело к созданию противоопухолевых препаратов «Цитарабин», «Видарабин», «Трабектидин», обезболивающего лекарственного средства «Приалт», отечественных лекарственных препаратов серии «Гистохром», уменьшающих зону некроза после инфаркта миокарда и последствия кровоизлияний в глаз, а также противоожогового средства «Коллагеназа КК». Около сорока морских природных соединений и их производных находятся на разных этапах доклинического и клинического тестирования. Библиография – 86 ссылок.

Ключевые слова: морские организмы, природные соединения, физиологическая активность, трабектидин, приалт, гистохром, коллагеназа КК.

Список сокращений: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита, ТИБОХ – Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения Российской академии наук, ЕС₅₀ – концентрация, соответствующая 50 %-ному эффекту вещества, IC₅₀ – концентрация, вызывающая 50 %-ное ингибирование, VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста.

ВВЕДЕНИЕ

Низкомолекулярные природные соединения в своем большинстве относятся к т.н. вторичным метаболитам. В отличие от первичных метаболитов, такие вещества имеют ограниченное распространение и могут быть найдены только в отдельных таксонах, иногда даже в одном биологическом виде (подвиде, штамме). Они образуются из предшественников, участвующих в первичном метаболизме, таких как уксусная кислота, аминокислоты, глюкоза, и являются в основном конечными продуктами биохимических превращений. По химическому строению вторичные метаболиты весьма разнообразны, к ним относятся стероиды и терпеноиды, алкалоиды и поликетиды, фенольные метаболиты и некоторые углеводы, различные липиды и пептиды. По биологическому значению принято выделять гормоны, антибиотики, токсины, феромоны и другие группы вторичных метаболитов. Среди природных соединений имеются эндометаболиты, т.е. вещества, выполняющие свои биологические функции в самих организмах-продуцентах, например оксилипины, гормоны, фитоалексины, и более многочисленные экзометаболиты, выделяемые в окружа-

ющую среду и имеющие важное экологическое значение, в их числе токсины, антибиотики, различные сигнальные соединения.

Главными биологическими источниками природных соединений долгое время являлись высшие наземные растения и почвенные микроорганизмы, а после изобретения и широкого распространения легководолазной техники ими стали и разнообразные морские организмы. Изучение морских организмов заметно расширило число известных природных соединений. В самом деле, если общее число изученных природных соединений, по-видимому, не превышает 120–150 тыс., а по оценкам многих специалистов – существенно ниже этой цифры [1], то в морских организмах было открыто около 20 тыс. таких веществ. Причем первых исследователей весьма удивляло то обстоятельство, что в морских организмах исключительно редко находили ранее известные соединения. Таким образом, биохимия их вторичного обмена существенно отличается от таковой наземных обитателей. Главное объяснение этому факту лежит в существенных таксономических различиях между наземными и морскими животными, растениями и микроорганизмами.

В целом, изучение природных соединений имеет важное экологическое значение, способствует развитию органического синтеза, физико-химических и разделительных методов, стимулирует другие науки, такие как биохимия, молекулярная генетика, биотехнология и микробиология, оно тесно связано со здоровым питанием.

Природные соединения сыграли и продолжают играть выдающуюся роль в создании новых лекарств и развитии фармацевтической промышленности во всем мире. Обезболивающие препараты на основе морфина из опийного мака, сердечно-активные препараты из гликозидов дигиталиса, противовоспалительные средства, созданные при изучении стероидных гормонов, антибиотики и многие другие – перечень лекарств, созданных на основе использования самих природных соединений или их производных и аналогов, включает около 50 % всех известных на сегодня медицинских препаратов [5].

В настоящей статье рассматриваются результаты исследования природных соединений морского происхождения, которые были использованы или используются сейчас для создания новых лекарственных препаратов.

МОРСКИЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ СВОЙСТВАМИ

С началом использования акваланга морские организмы все чаще стали попадать в руки химиков-природников. Американский ученый Вернер Бергман был одним из первых, кто начал их химическое изучение. В 1951 г. он сообщил о выделении из губок *Cryptotethia crypta*, собранных у побережья Флориды, необычных нуклеозидов (спонготимидин (1) и спонгоуридин (2), рис. 1, а затем и ряда других) [2–4], содержащих арабинозные остатки вместо рибозных или дезоксирибозных, как в большинстве соединений этого класса. Эти работы стимулировали появление в фармакологии концепции антиметаболитов. Антиметаболитами стали называть активные субстанции лекарств, имеющие не только значительное сходство с метаболитами человека, но и существенные структурные различия. Антиметаболиты включаются в биосинтез тех или иных биополимеров, чаще всего ДНК, и тормозят его, проявляя противоопухолевые и противовирусные свойства. После открытия Бергмана были разработаны два арабинонуклеозидных медицинских препарата: арабиноаденин (3) («Ага-А», «Видарабин») и арабиноцитозин (4) («Ара-С», «Цитарабин»), рис. 1, которые на протяжении десятков лет применяются в клинической практике в качестве противоопухолевых и противовирусных лекарств. Еще несколько лекарств нуклеозидной природы («Азидотимидин», «Ацикловир» и др.) отличаются от «обычных» нуклеозидов другими структурными особенностями. Например, «Азидотимидин» имеет в моносахаридном остатке азидную группу, а «Ацикловир» – разомкнутый фуранозный цикл.

Однако дальнейшая разработка противоопухолевых лекарств на основе морских природных соединений шла не так успешно. И дело не в том, что не было найдено соединений с высокими противоопухолевыми активностями. Наоборот, в некоторых морских беспозвоночных были обнаружены минорные вторичные метаболиты, обладающие экстремально высокой токсичностью для опухолевых клеток. По своей цитотоксичности они в сотни–тысячи

раз превосходят большинство из ныне применяемых противоопухолевых лекарств. Например, спонгистатин (5), рис. 2, из морских тропических губок – самое активное из всех природных и синтетических соединений, найденное за всю историю изучения противоопухолевых веществ в Национальном институте рака (США). Его присутствие в одной из губок сначала обнаружили по биологической активности соответствующих экстрактов, но само это соединение долго не могли выделить в количествах, необходимых для структурного изучения. Только после сбора и переработки 3 т губки удалось наконец получить 0.8 мг спонгистатина. Затем в качестве исходного материала использовали другую губку, собранную возле Мальдивских островов, и после переработки 400 кг получили еще 10 мг спонгистатина, завершили установление его строения и приступили к изучению особенностей физиологического действия этого макролида. Ингибирующая доза, вызывающая 50 %-ную гибель опухолевых клеток (IC_{50}), была равна 10^{-10} М (в отношении клеток рака прямой кишки) и 10^{-12} М (в отношении клеток рака молочной железы). В опытах на животных, имеющих смертельные злокачественные опухоли, при введении спонгистатина в дозе 25 мкг/кг наблюдали их 70 %-ное выживание.

Всего же было найдено несколько десятков экстремально токсичных для опухолевых клеток морских метаболитов. Очень важно, что многие из них относятся к принципиально новым структурным сериям противоопухолевых веществ, что открывает хорошие перспективы для синтетического моделирования. До открытия этих веществ все применяемые в химиотерапии природные соединения относились не более чем к 4–5 структурным типам.

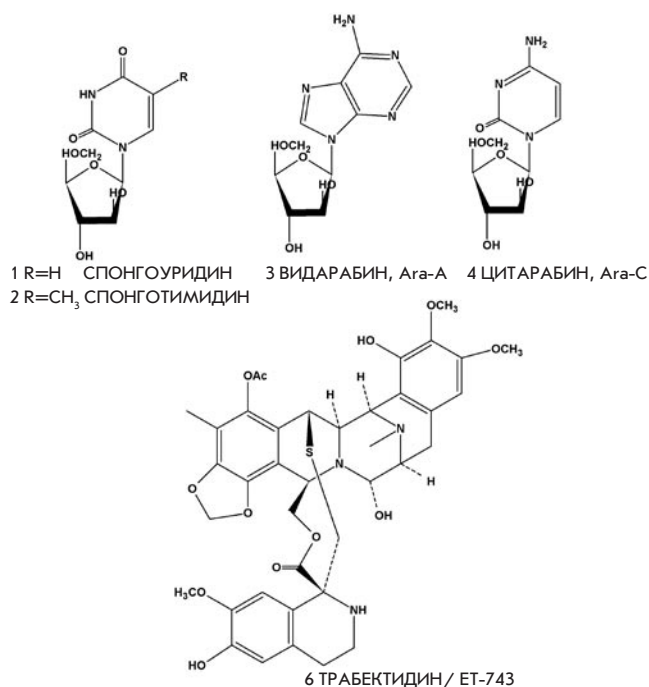


Рис. 1. Противоопухолевые и противовирусные лекарства, созданные на основе морских природных соединений

В то же время создание на основе морских природных соединений медицинских препаратов нового поколения тормозится рядом осложняющих моментов. Во-первых, такие вещества часто труднодоступны. Достаточные для широкого использования количества невозможно получить из самих морских организмов, так как их продуценты, как правило, являются редкими и рассеянными видами, а способы марикультурирования таких биологических объектов в большинстве случаев не разработаны. Экономически приемлемые синтезы для большинства этих веществ также до сих пор не созданы из-за сложности их структур и обилия в них асимметрических центров. Во-вторых, не всегда эти высокотоксичные для опухолевых клеток соединения показывают хорошую противоопухолевую активность на животных и людях. Наконец, в-третьих, некоторые из них обладают побочными эффектами, в т.ч. вызывают поражение почек или других органов и систем, что исключает их клиническое применение.

Тем не менее недавно была успешно завершена разработка еще одного противоопухолевого лекарства морского происхождения. В конце 2007 года препарат «Трабектидин» («Джонделис») был разрешен к применению в странах Европейского союза для лечения сарком мягких тканей. Строение соответствующей активной субстанции, алкалоида эктейнасцидина-743 (ЕТ-743) (6), рис. 1, из асцидии *Ecteinascidia turbinata* было установлено независимо друг от друга двумя группами американских ученых 18 лет назад [7, 8]. Их статьи были опубликованы в одном номере «Журнала органической химии» (Journal of Organic Chemistry). В то же время высокая противоопухолевая активность экстракта *E. turbinata* была известна задолго до этого, с 1969 года. Токсичная концентрация (IC_{50}) этого вещества для опухолевых клеток L-1210 была очень низкой (0.5 нг/мл), а в микрограммовых дозах (на кг веса подопытных животных) оно показывало высокую противоопухолевую активность на различных моделях мышшиного рака.

Многостадийные полные синтезы этого вещества не могли обеспечить исследователей достаточным количеством материала для испытаний этого соединения. Например, суммарный выход в первом таком синтезе был менее 1% [9]. Поэтому были разработаны методы культивирования этой асцидии и созданы подводные плантации у берегов Испании, однако и такой метод получения исходного биологического материала был не вполне пригодным из-за больших колебаний в содержании эктейнасцидинов, необходимых для клинических исследований, в культивируемых асцидиях. Наконец, после многих лет поиска, был найден эффективный подход к получению этого вещества – синтез из антибиотика цианосафракцина В, продуцируемого с хорошим выходом наземной бактерией *Pseudomonas fluorescens* [10].

Механизм биологического действия активной субстанции «Трабектидина» – эктейнасцидина-743 – на опухолевые клетки связан с его способностью проникать в малую бороздку ДНК и алкилировать остатки гуанозина [11]. Кроме того, он вызывает программируемую гибель (апоптоз) опухолевых клеток и усиливает противоопухолевое действие ряда известных лекарств («Доксорубацин», «Паклитаксел» (таксола) и др.). Хотя препарат разрешен пока только для лечения сарком мягких тканей, в процессе его

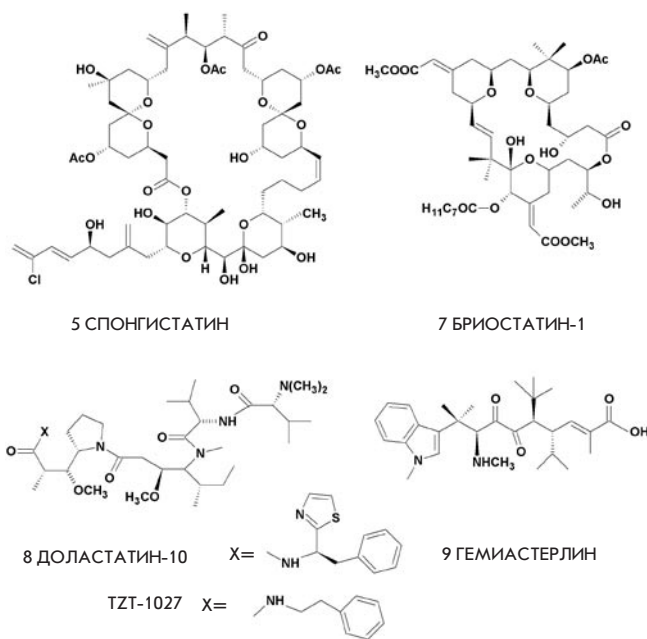


Рис. 2. Некоторые соединения, которые тестируются в качестве активных субстанций противоопухолевых препаратов

клинических испытаний были получены замечательные результаты и при лечении некоторых других видов злокачественных опухолей. Недавно компания Pharmamar (Испания), разработавшая «Трабектидин», продала лицензию для его продвижения на американский рынок компании Johnson&Johnson/Ortho Biotech.

Ряд других морских природных соединений с экстремально высокой противоопухолевой активностью, во многих случаях сравнимой с активностью спонгистатина и эктейнасцидина, изучаются сейчас в качестве потенциальных противоопухолевых лекарств и находятся на разных стадиях клинического и доклинического тестирования [12, 13] (табл.).

Например, бриостатин-1 (7) (рис. 2), 26-членный макроциклический лактон из мшанки *Begula neritina*, распространенного в Мировом океане обрастателя доков и пирсов, был выделен группой Петита из Университета штата Аризона после ряда повторных сборов биологического материала. Его структуру установили с помощью рентгеноструктурного анализа. Соединение (7) имеет 11 асимметрических центров и вряд ли в ближайшие годы может быть получено с приемлемым выходом путем органического синтеза. Его содержание в мшанке очень мало (0.00001%), хотя из 10 тыс. галлонов собранной мшанки все же удалось получить 18 г бриостатина, необходимого для доклинических и клинических исследований. Показано, что это вещество является модулятором протеинкиназы С, иммуностимулятором и индуцирует клеточную дифференциацию. Оно усиливает противоопухолевое действие ряда лекарств, но вызывает в качестве побочного эффекта миалгию. В настоящее время продолжаются клинические испытания этого препарата в комбинациях

с «Паклитакселем», «Винкристином», «Ага-С» и другими препаратами.

Доластатин-10 (8) (рис. 2) был открыт после экспедиции профессора Петита на остров Маврикий в 1972 году, когда был собран морской голожаберный моллюск *Dolabella auricularia* и обнаружена высокая противоопухолевая активность его экстракта. Чтобы получить первый миллиграмм активной компоненты экстракта – соединения (8), понадобился повторный сбор гигантского количества этого редкого моллюска – около 2 т, столь малым было содержание в нем этого вещества. Доластатин-10 оказался линейным пентапептидом, имеющим остатки четырех ранее неизвестных аминокислот: N,N-диметилвалина, долаизолейцина, долапроина и долафенина [14]. В 1989 году был осуществлен полный синтез этого пептида, подтвердивший предложенное для него строение и установивший его абсолютную стереохимию [15]. Доластатин экстремально токсичен для опухолевых клеток, его полуточечная концентрация (IC_{50}) в отношении клеток лимфоцитарной лейкемии P-388 равна $4.5 \cdot 10^{-5}$ мкг/мл, однако во время клинических испытаний на их первой и второй стадиях его высокая противоопухолевая активность не нашла убедительного подтверждения. Недавно клинические испытания доластатина были прекращены.

В то же время работы по созданию на его основе противоопухолевого лекарства не остановились. Было найдено, что синтетическое производное доластатина, TZT-1027, в котором долафениновый аминокислотный остаток был заменен на фенилаланиновый, так же как и доластатин, является мощным ингибитором полимеризации тубулина, останавливает деление опухолевых клеток в очень низких концентрациях и, кроме того, уменьшает кровоснабжение опухолей (ингибирует ангиогенез). Сейчас TZT-1027 («Соблидотин») проходит клинические испытания в Японии, Европе и США при лечении некоторых солидных опухолей, в т.ч. резистентных к другим препаратам [16].

Гемиастерлин (9) (рис. 2) представляет собой трипептид, впервые выделенный из губки *Hemiastrella minor* Кашманом и сотрудниками в 1986 году [17]. Его синтетический аналог НТИ-286 с фенильным заместителем вместо N-метилендола оказался более активным и в наномолярных концентрациях ингибировал деление опухолевых клеток, связываясь с мономерными единицами тубулина и затрудняя его полимеризацию [18]. В доклинических испытаниях он показал хорошую активность на опухолях, резистентных к «Паклитакселю» – одному из лучших применяемых сейчас противоопухолевых препаратов. Однако клинические испытания не подтвердили его активности на больных с терминальными стадиями рака. Недавно было показано противоопухолевое действие этого препарата в отношении гормонзависимых опухолей, что возродило интерес к дальнейшему клиническому изучению НТИ-286 [19].

Дискодермолид (10) (рис. 3) был выделен в 1990 году [20] сотрудниками Харбор Брэнч Института океанографии (штат Флорида, США) из редкой глубоководной губки *Discodermia disollata*, собранной у Багамских островов на глубине 300 м с помощью обитаемого подводного аппарата. Химическое строение соединения (10) было установлено с помощью тщательного анализа ЯМР-спектров и рентгеноструктурного анализа и подтверждено синтезами самого дискодермолида [22] и его энантиомера (–)-дискодермолида [21], который, в отличие от природного (+)-изомера, оказался значительно менее активным в качестве потенциального противоопухолевого агента. В самом деле, природный дискодермолид останавливал развитие опухолевых клеток на стадиях G2/M клеточного цикла в концентрациях 3–80 нМ, тогда как (–)-изомер действовал в 2–20 раз слабее. Препарат оказался намного более сильным ингибитором полимеризации тубулина, чем «Паклитаксель», кроме того, их совместное действие было более сильным, чем действие каждого из этих агентов. После многократных

Таблица. Некоторые морские природные соединения – потенциальные противоопухолевые лекарства

Соединение	Биологич. источник	Химическая природа	Механизм действия	Компания	Статус
Бриостатин-1 (7)	Мшанка	Поликетид	Ингибитор протеинкиназы	GPC Biotech	II-фаза клинических испытаний
Доластатин-10 (8)	Моллюск	Пептид	Ингибитор образования микротрубочек	NCI-Knoll	II-фаза клинических испытаний производного TZT-1027
НТИ286 (9)	Губка	Трипептид	»	Novartis	Продолжение клинических испытаний
Дискодермолид (10)	»	Поликетид	»	Novartis	II-фаза клинических испытаний
Криптофицин (11)	Циано-бактерия	Циклический депсипептид	»	Eli Lilly	Снят с фазы II клинических испытаний
Аплидин (12)	Асцидия	Циклический депсипептид	Вызывает окислительный стресс клеток	PharmaMar	II-фаза клинических испытаний
Эрибулин мезилат (13)	Губки	Полиэфирное производное	Ингибитор образования микротрубочек	Esai Company	III-фаза клинических испытаний
Скваламин (14)	Акула	Стероид	Ингибитор ангиогенеза	Genaera	Снят с фазы II клинических испытаний
Кохалалид F (15)	Моллюск	Циклический депсипептид	Обладает лизосоматропным действием	PharmaMar	II-фаза клинических испытаний
Салиноспирамид А (16)	Морская бактерия	Лактам-лактонное производное	Протеосомный ингибитор	Nereus	II-фаза клинических испытаний

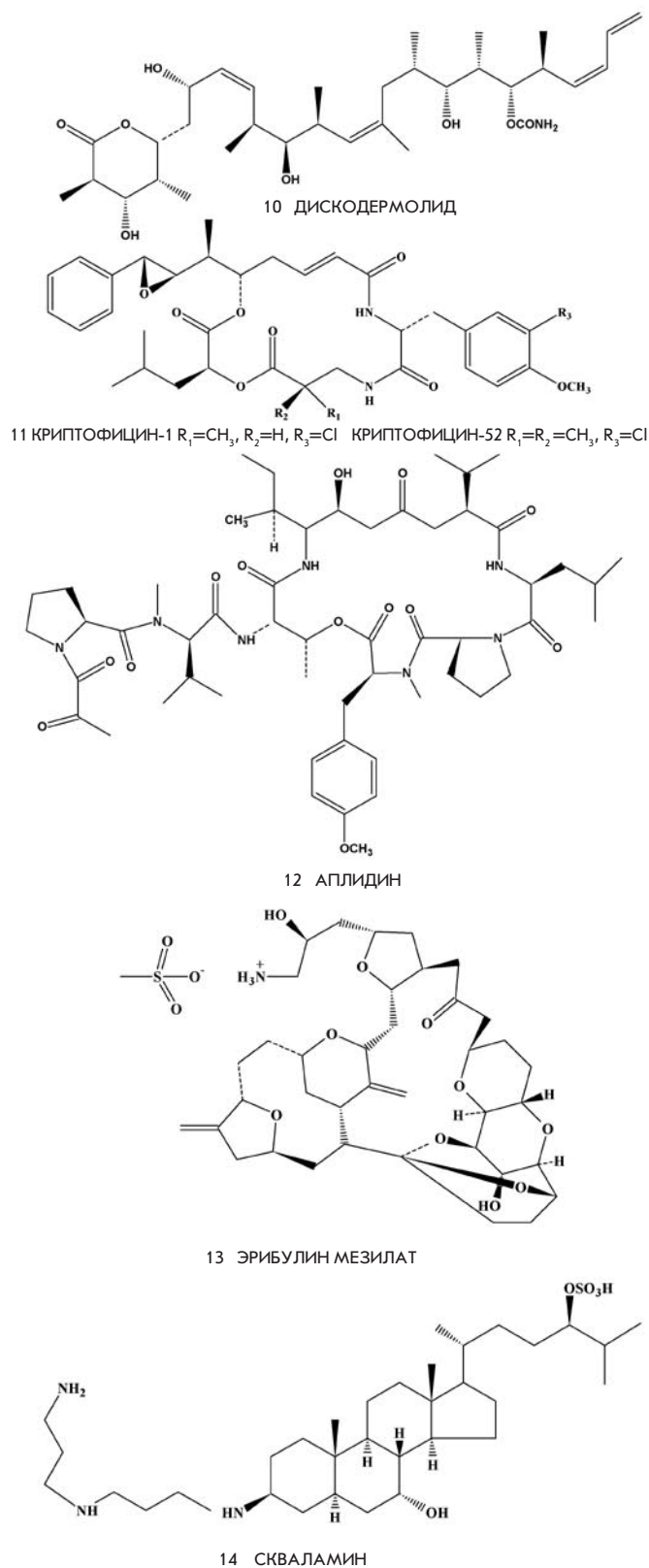


Рис. 3. Некоторые соединения, которые тестируются в качестве активных субстанций противоопухолевых препаратов

улучшений различных вариантов многостадийных синтезов дискодермолида сотрудниками фармацевтической компании Novartis им удалось, наконец, получить 20 г этого вещества и приступить в 2004–2005 годах к завершению доклинических и началу клинических исследований. К настоящему времени эти испытания приостановлены из-за того, что хотя препарат оказался относительно малотоксичным для больных, однако все же был недостаточно эффективным. Тем не менее сохраняются перспективы его применения в комбинациях с другими противоопухолевыми лекарствами [13].

К тубулинсвязывающим агентам относятся также криптофицины и родственные им природные соединения. Криптофицины являются депсипептидами, продуцируемыми цианобактериями *Nostok* spp. [23]. Свое название они получили из-за того, что показывали сильную ингибирующую активность в отношении патогенных бактерий *Styrotococcus* spp. Однако еще большее внимание привлекли их противоопухолевые свойства. Например, криптофицин-1 (11) (рис. 3) был токсичен для опухолевых клеток в концентрациях от 1 до 10 пг/мл. Полный синтез криптофицина-1 [24] привел к уточнению его структуры и позволил компании Eli Lilly приступить к созданию на его основе противоопухолевого лекарства. В частности, синтетический аналог криптофицина-1, т.н. криптофицин-52, был более активным в отношении опухолевых клеток, чем винкапептиды и «Паклитаксель», в 40 и 400 раз соответственно. Однако в клинических испытаниях он оказался высокотоксичным для пациентов. Испытания пришлось остановить в конце 90-х годов прошлого века. Позже были получены новые производные – криптофицины-309 и криптофицины-249, доклинические исследования которых в настоящее время находятся на завершающей стадии [13].

Несколько высокоактивных депсипептидов из асцидий, включая дидемнин В из *Trididemnum solidum* [25], интенсивно изучались в течение многих лет в качестве потенциальных противоопухолевых средств. Однако в середине 90-х годов прошлого века клинические исследования дидемнина В были остановлены из-за значительной нервно-мышечной токсичности и отсутствия существенных эффектов на больных в терминальных стадиях. Однако его аналог аплидин (12) (дегидродидемнин В) (рис. 3) из средиземноморской асцидии *Aplidium albicans* индуцирует в опухолевых клетках окислительный стресс с последующим апоптозом [26]. Он же является ингибитором ангиогенеза и нарушает кровоснабжение опухолей. Хотя этот препарат находится на второй стадии клинических испытаний в качестве средства лечения миеломы, до сих пор не имеется хорошего способа его получения, поскольку ни технология культивирования соответствующей асцидии, ни приемлемый для его наработки в больших количествах синтез до сих пор не разработаны [13].

В 1986 году Уемура и Хирата выделили из губки *Halichondria okadae* несколько минорных метаболитов, названных халихондринами [27]. Эти соединения были мощными ингибиторами развития опухолевых клеток (IC_{50} 10^{-9} М), связывались с тубулином по тому же сайту, что и применяемые в клинике винкапептиды, и были отобраны для дальнейшего изучения их противоопухолевых свойств. Однако их наработка в достаточных количествах для этих целей

была чрезвычайно трудной. Из-за сложности структуры полный синтез халихондрин В, разработанный в 1992 году [28], был 90-стадийным и не мог решить эту задачу. Приблизительно в то же время новозеландскими учеными был найден новый источник халихондринов – глубоководная губка *Lissodendoryx* n. sp.1. Тонна этой губки была заготовлена тралением. Кроме того, на мелководье Новой Зеландии были созданы плантации *Lissodendoryx*, хотя содержание целевых веществ в культивируемой губке было намного меньшим, чем в дикорастущей [29]. Эти усилия привели к получению 310 мг халихондрин В и началу в 2002 году его клинических испытаний. Затем японскими учеными в сотрудничестве с Esai Company было обнаружено, что значительно более простое производное халихондрин – эрибулин мезилат (**13**) (рис. 3) – обладает такой же биологической активностью. В настоящее время выполняется III фаза клинических исследований эрибулин мезилата как потенциального средства лечения рака молочной железы [13]. Кроме того, проводятся его клинические испытания при лечении рака предстательной железы и саркомы.

Водорастворимый аминостероид скваламин (**14**) (рис. 3) был выделен из печени акулы *Squalus acanthius* в 1993 году. Это вещество проявляет сильное противомикробное действие [30, 31]. Позднее было установлено, что оно ингибирует ангиогенез и останавливает опухолевый рост на различных моделях мышинного рака [32]. Компания Genaeга организовала его фармакологические исследования, однако на второй стадии клинического тестирования (рак легких и рак яичников) его противоопухолевые свойства были признаны недостаточными. Тем не менее было показано, что скваламин усиливает терапевтический эффект «Паклитаксела» и «Карбоплатина», ингибируя некоторые факторы роста, например VEGF, и вызывая уменьшение числа кровеносных сосудов вокруг опухоли и апоптоз опухолевых клеток. Более того, было установлено, что его физиологические эффекты могут оказаться полезными для лечения заболеваний пожилого возраста, связанных с нарушениями зрения (макулярная дегенерация) [33, 34].

Исследования моллюска *Elysia rufescens* под руководством Шоера в Гавайском Университете США привело к открытию ряда новых высокоактивных депсипептидов, включая кохалалид F (**15**) (рис. 4) [35]. Этот моллюск питается водорослями *Bryopsis* spp., настоящими продуцентами кохалалида. Моллюск накапливает это биологически активное вещество как средство химической защиты от хищников, причем содержание кохалалида в нем приблизительно в 5000 раз выше, чем в водорослях. После твердофазного синтеза этого пептида его структура и относительная стереохимия были скорректированы [36], и компания PharmaMag приступила к его доклиническому, а затем и клиническому изучению.

Кохалалид индуцирует образование вакуолей в некоторых опухолевых клетках и стимулирует лизосомы. Он в несколько раз более токсичен для опухолевых, чем для нормальных клеток [37]. Несмотря на то что механизм противоопухолевого действия кохалалида до сих пор окончательно не установлен, в настоящее время продолжается II фаза его клинических испытаний при лечении устойчивых к другим средствам солидных опухолей [13].

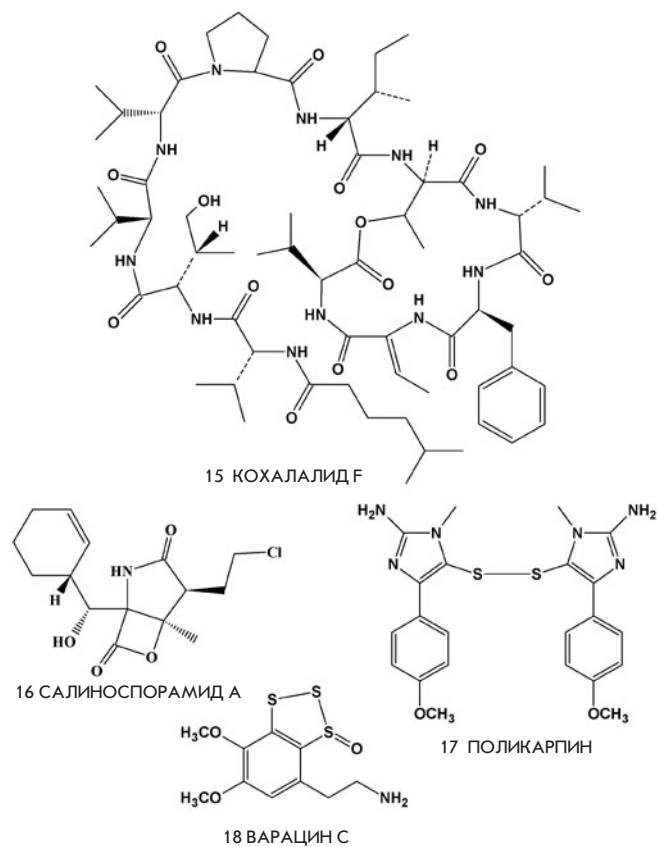


Рис. 4. Некоторые соединения, которые изучаются в качестве активных субстанций противоопухолевых лекарств

Салиноспорамида А (**16**) (рис. 4) был выделен в 2003 году Феникалом и сотрудниками (Скрипсовский институт океанографии, Калифорния, США) из галофильной морской бактерии, относящейся к новому роду бактерий-актиномицетов, названному *Salinispora* [38]. Он ингибирует р26 протеосомы [39], для этого вещества под шифром NPI-0052 фармацевтической компанией Nereus Pharmaceuticals (США) недавно была завершена первая стадия клинических испытаний при лечении множественной миеломы [13].

Кроме вышеперечисленных, еще несколько морских природных соединений изучались в клинике в качестве потенциальных противоопухолевых агентов. К ним относятся: пептид цематидин из моллюсков, пептид ILX-65, близкий к доластатину, и трипептид E-7974 из морской губки, ингибирующие полимеризацию тубулина [5, 13, 40] (Knoll); производное аминокислоты LAF389, являющееся ингибитором метионин-аминопептидазы (Novartis); синтетический аналог цереброзидов губок KR7000, обладающий иммуностимулирующим и сильным противоопухолевым действиями для пациентов, сохранивших высокий уровень NK клеток. Перспективы дальнейшего клинического изучения этих веществ пока не ясны.

В России были выделены алкалоиды из асцидий поликарпин (**17**) (рис. 4) [41] и варацин С (**18**) [42], обладающие

высокой токсичностью в отношении опухолевых клеток, причем соединение (18) превосходит по своей цитотоксичности известный «Доксорубин» и более активно в кислотной среде, с чем связана некоторая его избирательность в отношении опухолей по сравнению с нормальными тканями [43]. В самом деле, известно, что многие опухоли подкисляют себя из-за повышенного гликолиза.

Поликарпин и его многочисленные синтетические аналоги вызывают апоптоз опухолевых клеток, усиливая фосфорилирование белка p53 по аминокислотному остатку Ser-15 [44], однако они оказались довольно токсичными для животных. Варацин С вскоре после его выделения был синтезирован [43], а недавно в нашей стране начались работы по синтезу его аналогов, которые уже привели к получению нескольких высокоактивных соединений, перспективных для дальнейшего изучения в качестве кандидатов в лекарственные препараты [45].

Таким образом, среди отобранных для доклинических и клинических испытаний веществ большинство являются мощными ингибиторами полимеризации тубулина. Кроме того, среди них имеются ингибиторы протеинкиназы (бриостатин), других ферментов (LAF-389), ингибиторы протеосом (NPI-0052), агенты, взаимодействующие с ДНК («Джонделис»), ингибиторы ангиогенеза (аплизин, кохалид, скваламин), вещества с неустановленным механизмом действия. Принимая во внимание большое разнообразие структур высокоактивных морских метаболитов и различные механизмы их противоопухолевого действия, можно выразить уверенность, что дальнейшие усилия по созданию противоопухолевых препаратов на основе морских природных соединений приведут к новым успехам.

МОРСКИЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ

Первый обезболивающий препарат на основе морских природных соединений получил название «Зиконотид» («Приалт»). Он был создан после двадцатилетних исследований токсинов хищных моллюсков-гастропод, относящихся к роду *Conus*. В конце 2004 года это вещество под торговым названием «Приалт» было разрешено к производству и клиническому применению в США, а несколькими месяцами позже – в Европе. А название «Зиконотид» чаще используется для его активной субстанции – полученного с помощью пептидного синтеза ω-конотоксина.

Моллюски-конусы, а их известно более 300 видов, питаются небольшими рыбами, для охоты за ними они используют стилет, соединенный специальной протокой с их ядовитой железой. В этих железах моллюсков биосинтезируются многие сотни различных пептидных токсинов [46], которые, действуя на нервно-мышечную передачу в организме жертвы, обездвиживают последнюю.

После установления строения ряда токсинов из различных видов моллюсков-конусов было синтезировано несколько тысяч их аналогов. Однако фармакологические испытания показали, что наибольший интерес в качестве потенциального лекарственного средства представляет все же один из природных токсинов, а не их синтетические производные. Этот токсин получил название ω-конотоксина MVIIA. Он был впервые получен из тихоокеанского моллюска *Conus magnus* и является линейный

пептидом, состоящим из 25 а.о. Шесть остатков цистеина в этом соединении образуют три дисульфидных связи [47, 48]. Дисульфидные связи придают ω-конотоксину хорошо сформированную и однозначную пространственную структуру и способность специфично блокировать работу NVSC кальциевых каналов (электротрависимые каналы N-типа). В результате токсин ингибирует передачу болевого сигнала, действуя при этом очень эффективно

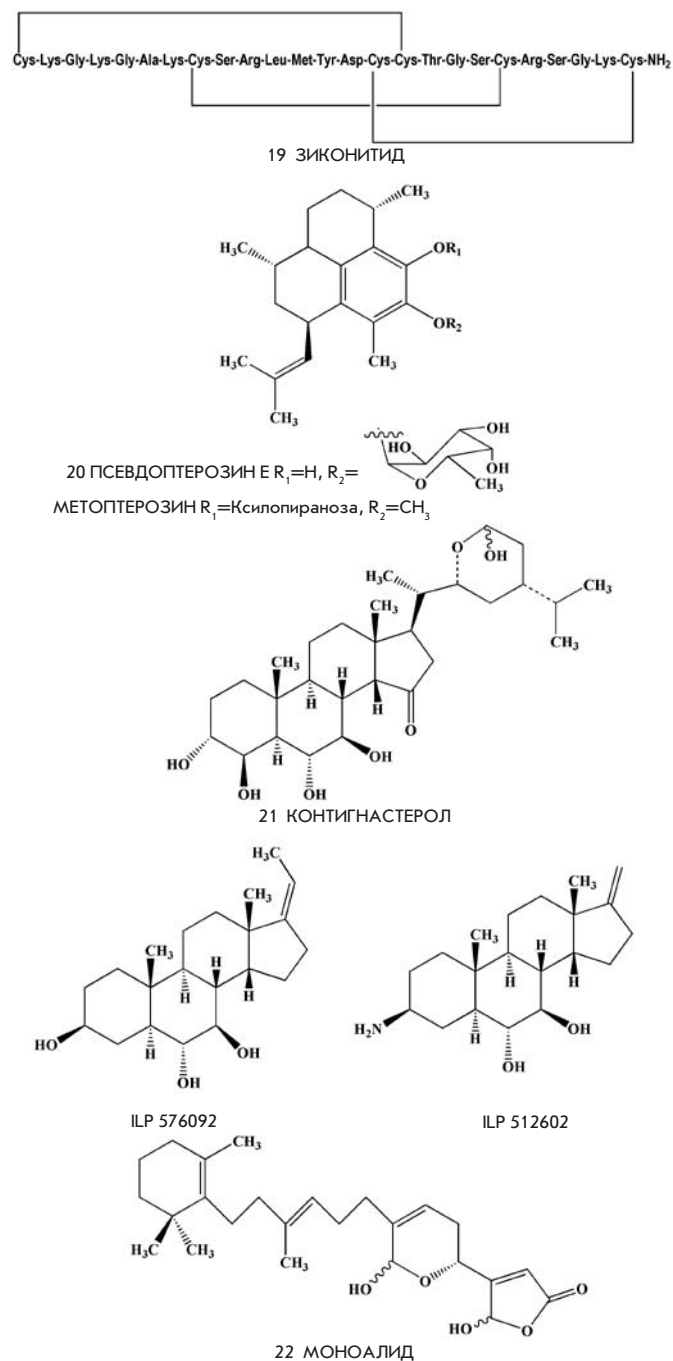


Рис. 5. Некоторые соединения, которые изучаются в качестве обезболивающих и противовоспалительных агентов

($K_d = 9$ пМ). Клинические исследования синтетического ω -конотоксина выполнялись фармацевтической компанией Neurex (филиал Elan Pharmaceuticals). Он оказался приблизительно в 1000 раз более мощным анальгетиком, чем морфин [49]. Эти исследования показали его высокую эффективность при тяжелых хронических болях, в т.ч. фантомных. «Зиконотид» (**19**) (рис. 5) в отличие от морфина, не обладает галлюциногенным эффектом и не вызывает привыкания [50].

Несколько других конотоксинов находятся сейчас на различных этапах исследований в качестве потенциальных лекарств. Клинические испытания некоторых соединений этого класса были прекращены из-за нежелательных побочных эффектов, например, препарата на основе пептида AM-336, который разрабатывался компанией AMRAD в качестве средства лечения хронических болей.

Недавно открытые группы конотоксинов, которые специфически блокируют $\alpha 1$ -адренорецепторы, представляют собой прекрасные модельные соединения для создания на их основе новых обезболивающих медицинских препаратов [51].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЕ МОРСКИЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Сильным противовоспалительным действием обладают псевдоптерозины – группа дитерпеноидных гликозидов, выделенных Феникалом и сотрудниками из карибской горгонарии *Pseudopterogorgia elisabethae* в конце 80-х годов [52], например псевдоптерозин E (**20**) (рис. 5). По своему противовоспалительному действию эти вещества превосходят известное противовоспалительное лекарственное средство индометацин. Они влияют на биохимические трансформации арахидоновой кислоты, уменьшая синтез эйкозаноидов [53]. На основе частично очищенных экстрактов *P. elisabethae*, содержащих псевдоптерозин E, компанией Estee Lauder был создан косметический крем для кожи лица, который производится для коммерческой реализации. Для того чтобы обеспечить производство этого продукта необходимым количеством псевдоптерозинов, был осуществлен сбор большого количества горгонарий вдоль побережья Багамских островов и изучена регенерация этих кораллов после удаления части их колонии. С целью уменьшения ущерба для подводных биоценозов разрабатывались также два других подхода для наработки псевдоптерозинов: их агликоны были синтезированы несколькими способами [54–56] и затем гликозилированы, а кроме того, был найден биотехнологический путь их получения из фарнезилпирофосфата под действием ферментов, выделенных из *P. elisabethae* [57].

Синтетическое производное псевдоптерозинов, названное метоптерозином (OAS 1000), проходило клинические испытания в качестве противовоспалительного агента при лечении контактного дерматита, однако эти испытания не были завершены из-за банкротства компании OsteoArthritis Sciences Inc. [34]. Позднее это вещество находилось на стадии II клинических испытаний в качестве ранозаживляющего средства уже в компании Tyrosin Group Inc. (США).

Необычный стероид из губок *Petrosia contignata*, контигнастерол (**21**) (рис. 5) [58], под шифром IZP 94005 изучался в качестве противовоспалительного агента. Структурной

особенностью контигнастерола является cis-сочленение циклов C и D. В отличие от лекарственных средств аналогичного действия соединение (**21**) не является ингибитором фосфолипазы A_2 , но ингибирует выделение гистамина лейкоцитами и относится к лейкоцит-селективным противовоспалительным агентам [59]. На основе этого вещества совместными усилиями Inflazyme Pharmaceutical Ltd. и Aventis Pharma (США) разрабатывалось новое лекарственное средство. Однако из-за слишком сложной структуры контигнастерол был модифицирован и заменен более простыми, но высокоактивными синтетическими аналогами IPL 576092 и IPL 512602 [60, 61].

Последнее соединение прошло две стадии клинического изучения при лечении астмы. После прекращения в 2004 году сотрудничества двух фирм Inflazyme продолжил дальнейшую работу самостоятельно: было получено еще несколько перспективных производных, а испытания включали уже не только астму, но и воспалительные заболевания кожи и глаз [34]. Однако после перепродажи этого проекта в 2008 году компании Orexo Pharmaceuticals сведения о его дальнейшем продвижении отсутствуют.

Еще один терпеноид, выделенный из губок, а именно моноалид (**22**) (рис. 6) из *Luffariella variabilis* [62], был получен Шоером и сотрудниками в 1980 году. Это вещество имеет две замаскированные альдегидные группы (полуацетальную и в виде γ -лактонного производного), которые реагируют с аминогруппами лизиновых остатков на поверхности центра связывания субстрата в фосфолипазе A_2 . В результате соединение (**22**) специфически ингибирует этот фермент и препятствует гидролитическому отщеплению арахидоновой кислоты от фосфолипидов, проявляя противовоспалительные свойства. Сильное противовоспалительное действие моноалида [63, 64] привлекло внимание Allergen Pharmaceutical (США). Компания приобрела лицензию на препарат и выполнила две стадии клинического тестирования этого вещества в качестве средства лечения псориаза. Однако проблемы с низким транспортом активной субстанции через кожу пациентов вынудили остановить дальнейшие клинические исследования. В то же время моноалид выпускается в качестве биохимического реагента – специфического ингибитора фосфолипазы A_2 . Кроме того, продолжают попытки получить с помощью органического синтеза такое производное моноалида, которое будет лишено его недостатков.

На основе комплекса коллагенолитических протеаз из гепатопанкреаса камчатского краба *Paralitodes chamschaticus* в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН (ТИБОХ) был создан новый лекарственный препарат «Коллагеназа КК», и, после выполнения комплекса доклинических и клинических исследований, он был разрешен к производству и применению в России. Препарат был рекомендован как средство ферментативного очищения ран при изъязвлениях и некрозах, включая ожоги, обморожения, гангрены, хронический остеомиелит, варикозные язвы и т.п. [65–67] Опыт клинического применения «Коллагеназы КК» после выпуска ее первой промышленной партии показал, что этот препарат, кроме указанных выше областей медицинского применения, может оказаться полезным при лечении некоторых других заболеваний и при послеоперацион-

ных осложнениях. Так, получены неплохие результаты при применении «Коллагеназы КК» в эндоскопической и пластической хирургии, при гнойном перитоните у детей, имеются данные о возможности с ее помощью выполнять разрушение коллагена спаек.

МОРСКИЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИВИРУСНЫМИ И ПРОТИВОМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ

После открытия в начале 50-х годов прошлого века арабинонуклеозидов, обладающих противовирусными и противоопухолевыми свойствами, и последующего синтеза ряда нуклеозидных производных, ставших биологически активными субстанциями антивирусных препаратов, поиск новых морских противовирусных соединений продолжается. Соединения с такой активностью были найдены среди терпеноидов, стероидов, алкалоидов, алифатических и ароматических производных, пептидов, полисахаридов и других вторичных метаболитов, выделенных из самых разнообразных морских организмов [68–71].

Из вирусных болезней СПИД остается одним из наиболее опасных и затрагивающих огромные массы людей. Число больных СПИДом приближается к 50 млн, и оно ежедневно увеличивается приблизительно на 16 тыс. человек. При тестировании против ВИЧ к началу 2003 года было найдено более 150 высокоактивных морских вторичных

метаболитов [69, 70]. Съедобные водорослевые полисахариды, в частности фукоиданы, каррагинаны и другие, препятствуют проникновению ВИЧ в мононуклеарные клетки человека. Некоторые из них ингибируют репликацию вируса в очень низких концентрациях (0.1–0.01 мкг/мл) и усиливают действие «Азидотимидина» на вирус. Однако ряд специалистов считают, что их антивирусные эффекты являются следствием неспецифического взаимодействия либо с вирусами, либо с клетками, а сами эти вещества плохо проникают в биологические жидкости [70]. Поэтому вопрос о том, можно ли эти вещества рассматривать как вспомогательные средства, имеющие определенные перспективы быть использованными при лечении больных СПИДом, остается пока нерешенным.

Пептиды из некоторых морских беспозвоночных являются еще одной перспективной группой антивирусных веществ. Например, состоящие из 17–18 а.о. пептиды из мексехвостов *Tachypleus tridentales* и *Limulus polyphemus* обладают сильным антивирусным эффектом против ВИЧ-1, а в ходе реализации проекта по созданию на их основе нового лекарственного средства были осуществлены синтезы аналогичных, но более простых по строению соединений. Одно из них (Т144) имело $IC_{50} = 2.6$ нМ в отношении этого вируса при низкой цитотоксичности ($IC_{50} = 44.6$ мкМ) [72, 73, 69]. Проект создания на его основе антивирусного препарата имеет хорошие шансы на успех.

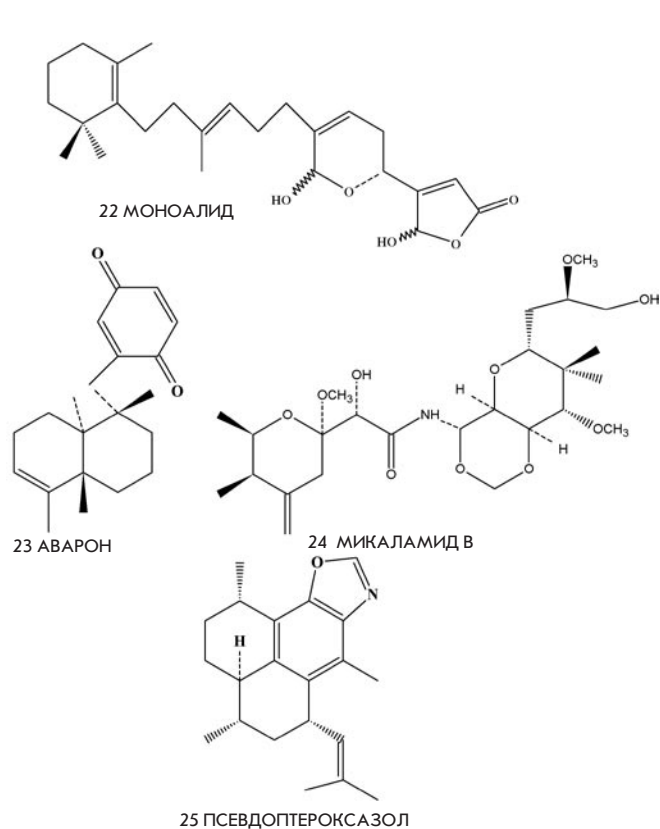


Рис. 6. Морские природные противовирусные соединения

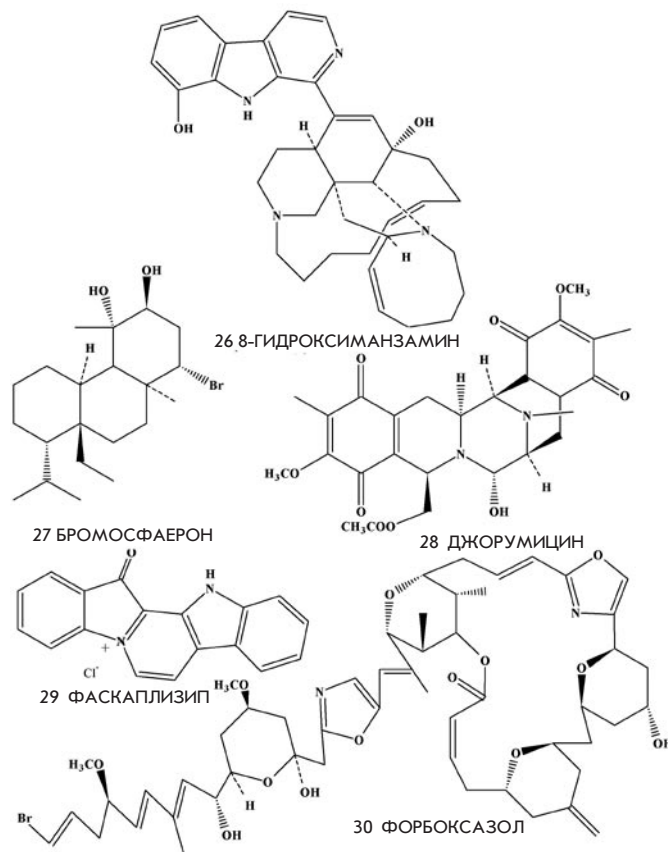


Рис. 7. Морские природные антиинфекционные агенты

Из высокоактивных низкомолекулярных противовирусных веществ морского происхождения следует также назвать уже упоминавшийся дидемнин В из асцидий, который в дозе 0.25 мкг/кг при ежедневном введении мышам, зараженным смертельной дозой вируса Rift Valley лихорадки, приводил к 90 %-ному выживанию животных. Некоторые надежды связывают со сравнительно простым терпеноидом авароном (23) (рис. 6) и близкими к нему соединениями из губок рода *Dysidea*, которые ингибируют обратную транскриптазу из ВИЧ-1 и сам вирус в концентрации 0.1 мкг/мл [70]. В качестве еще одного примера противовирусного метаболита губок можно привести микаламид В (24) (рис. 6) из новозеландской *Mycale* sp. Это вещество является мощным ингибитором синтеза белка, а при тестировании на различных вирусах *in vitro* показывало ингибирующую активность в дозе 2 нг/диск [70]. Создание лекарственных препаратов на основе этих и других высокоактивных соединений тормозится высокой токсичностью некоторых из них или малой доступностью. В то же время эти и другие высокоактивные вещества морского происхождения являются прекрасными моделями для синтезов новых менее токсичных, но высокоактивных противовирусных агентов.

Из многочисленных морских антимикробных соединений некоторые показали высокую активность против туберкулезной бактерии *Mycobacterium tuberculosis*. Например, псевдоптероксазол (25) (рис. 6), бензоксазолный дитерпеновый алкалоид из горгонарии *Pseudopterogorgia elisabethae*, ингибирует рост этой микобактерии на 97 % в концентрации 12.5 мкг/мл при отсутствии токсических эффектов [71], а (+)-8-гидроксиманзамин (26) (рис. 7) из губки *Pachypellina* sp [71] имеет минимальную ингибирующую концентрацию 0.91 мкг/мл. Манзамин еще более активен против простейшего *Taхoplasmа gondii* (IC₅₀ = 0.054 мкг/мл), инфекционного агента, который вызывает опаснейшее (в особенности для беременных женщин и детей) заболевание – токсоплазмоз. Использованию этого вещества в медицине мешает его малая доступность.

Высоко активны в отношении золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* дитерпеноид бромосфаерон (27) (рис. 7) из красной водоросли *Sphaerococcus coronopifolius* (IC₅₀ = 0.078 мкг/мл), димерный изохинолиновый алкалоид джорумидин (28) (рис. 7) из тихоокеанского голожаберного моллюска *Jorunna funebris* (IC₅₀ = 0.050 мкг/мл) и ряд других морских метаболитов [71].

Однако все эти вещества, как и проявляющие сильное противогрибковое действие алкалоиды фаскаплизин (29) (рис. 7), макролид форбоксазол А (30) (рис. 7) и другие [71] в своем большинстве оказались слишком токсичными, чтобы их можно было использовать при клиническом тестировании.

МОРСКИЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ДРУГИМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ЭФФЕКТАМИ

На основе пигментов морских ежей, обладающих антиоксидантными, противомикробными и противовоспалительными свойствами, в ТИБОХ были созданы и позднее разрешены к производству и применению в России два новых лекарственных препарата: «Гистохром для офтальмологии» и «Гистохром для кардиологии» [74]. Первый из них показал высокую эффективность при травмах и кровоиз-

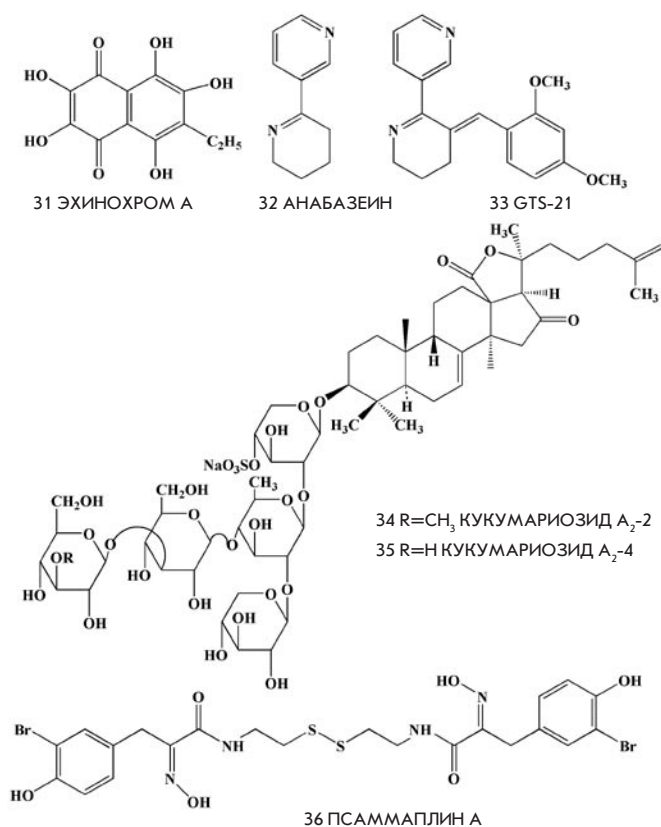


Рис. 8. Другие физиологически активные морские природные соединения

лияниям, вызванных различными причинами, и при ряде других заболеваний глаз, а второй является кардиопротектором, уменьшающим почти вдвое зону некроза при остром инфаркте миокарда. Обычно он назначается капельно за 10 мин до тромболитической терапии и уменьшает частоту экстрасистол. Кардиологический гистохром снижает также частоту осложнений при операциях на открытом сердце. Основной компонентом активной субстанции обеих лекарственных форм является известный пигмент эхинохром (31) (рис. 8). Был найден доступный природный источник эхинохрома (плоский морской еж *Scaphechinus mirabilis*), разработаны способы выделения, а затем и синтеза этого пигмента с высоким выходом [47].

Опыт клинического использования препаратов серии «Гистохром» показал их преимущества по сравнению с применяемыми ранее лекарствами аналогичного назначения. Особенно интересная информация накоплена для офтальмологического средства. Так, показано, что «Гистохром для офтальмологии» с успехом может использоваться для лечения гемофтальмов и различных глазных патологий детей, а также катаракты и при хирургических операциях на глазах.

В 1971 году было сообщено о выделении токсина (32) (рис. 8) из морского червя – голлонемертины, который позднее был назван анабазеином [75]. Синтез многочисленных аналогов этого вещества привел к нескольким высо-

коактивным соединениям, в т.ч. к препарату GTS-21 (33) (рис. 8), который проявляет цитопротекторные свойства и улучшает память у подопытных животных. Конкурентно с природными лигандами препарат связывается с $\alpha 4\beta$ и $\alpha 7$ -подтипами никотиновых рецепторов, причем последний считается важным в контроле β -амилоидной нейротоксичности. Японская компания Taicho приобрела у Университета штата Флорида лицензию на эти вещества и организовала их клинические исследования в Европе и США. Первые этапы клинического изучения показали значительные когнитивные эффекты GTS-21 на пациентах-добровольцах [76]. В настоящее время продолжается изучение препаратов этой серии в качестве потенциальных лекарственных препаратов для терапии болезни Альцгеймера.

Голотурии (морские огурцы), беспозвоночные, принадлежащие к классу Holothuroidea типа Echinodermata (иглокожие), издавна привлекли внимание жителей восточноазиатских стран своими биологически активными веществами. Съедобным животным этого класса (трепангам) приписывают целебные свойства, включая стимулирующий, ранозаживляющий и другие полезные эффекты. Однако о веществах, ответственных за биологическую активность трепангов, до недавних пор ничего известно не было.

В результате многолетних исследований сотрудниками ТИБОХ были собраны в различных районах Мирового океана около 50 видов голотурий, а из их экстрактов выделены более 100 новых физиологически активных тритерпеновых гликозидов [67]. Некоторые из них оказались мощными модуляторами клеточного иммунитета. На основе таких веществ разрабатывается потенциальный лекарственный препарат, названный «Кумазидом», который содержит в качестве активной субстанции вещества (34, 35) (рис. 8) [77]. Препарат в очень низких дозах увеличивает резистентность подопытных животных к бактериальным инфекциям, радиации, стимулирует фагоцитарную и бактерицидную активность макрофагов, тормозит опухолевый рост и усиливает действие известных противоопухолевых лекарств, не проявляя при этом токсических свойств [78, 79]. В ближайшее время будут начаты его клинические испытания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие морских природных соединений достаточно высоко. Причем каждый год число известных морских природных соединений увеличивается (в 2007–2008 годах приблизительно на 1000 соединений в год) [80]. Биохимическое разнообразие является следствием высокого биологического разнообразия в морях и океанах. По прогнозным оценкам на нашей планете живет несколько миллионов видов морских микроорганизмов, около миллиона еще не описанных видов морских беспозвоночных и других морских организмов.

Изучение морских природных соединений уже привело к созданию ряда высокоэффективных лекарственных средств, включая противоопухолевые и противовирусные препараты («Арабиноцитидин», «Арабиноаденозин», «Трабектидин»), обезболивающее средство «Приалт», два отечественных лекарственных препарата серии «Гистохром», обладающие способностью уменьшать зону некроза после инфаркта миокарда и лечить последствия кровоизлияний в глаз различной этиологии соответственно, а также оте-

чественное противоопухолевое средство «Коллагеназа КК». Более 40 противоопухолевых, противовоспалительных, иммуностимулирующих и других кандидатов в лекарства (т.н. «pharmaceutical leads») находятся на разных этапах доклинического и клинического тестирования. Это стало возможным благодаря высокой физиологической активности ряда морских природных соединений. Действительно, среди них имеются самые мощные небелковые токсины (палитоксин, маитотоксин), самые эффективные ингибиторы развития опухолевых клеток (спонгистатин и др.), самые сильные обезболивающие соединения (токсины моллюсков-конусов) и другие экстремально активные соединения.

По-видимому, многие морские вторичные метаболиты, выделенные из губок, асцидий и других морских беспозвоночных, биосинтезируются симбионтными микроорганизмами [80]. Только около 1 % таких микроорганизмов растут на искусственных средах и могут быть культивированы. В качестве примера можно привести сообщение американских ученых о выделении бактерии *Micromonospora* sp из глубоководной морской губки. Она продуцирует манзамин и 8-гидроксиманзамин. Как уже указывалось, эти вещества показывают очень перспективную противопаразитарную и противотуберкулезную активности, но не могли быть получены в больших количествах из губок. Интересно, что биосинтез физиологически активных алкалоидов в этой бактерии идет только на специально подобранной среде, а при стандартном культивировании они не образуются [5]. В последнее время Феникалом и сотрудниками осуществляется подбор сред для культивирования морских микроорганизмов с учетом условий, существующих в местах их обитания. В результате им удалось культивировать целый ряд морских актиномицетов и получить из них серию новых вторичных метаболитов [81]. Они показали на примере изучения родственных видов, относящихся к новому роду *Salinispora*, что биосинтез вторичных метаболитов в морских микроорганизмах часто является не штамм-специфичным, а видоспецифичным, что делает такие микроорганизмы удобным и воспроизводимым источником высокоактивных соединений. По мнению Ньюмана и других сотрудников Национального института рака (США) «изучение биоактивных веществ из морских микроорганизмов сейчас только начинается» [81].

В последние годы возникло новое направление поиска и изучения морских природных соединений – морская метагеномика. В рамках этого направления анализируются и становятся предметом манипуляций не отдельные геномы, а совокупность геномов из какого-то места обитания, например губок. Кроме собственного губочного генома, здесь могут быть найдены геномы многочисленных микроорганизмов, в подавляющем большинстве некультивируемых. Перенос больших кластеров генов в бактерии, которые легко культивируются, с последующим анализом продукции метаболитов в отдельных клонах может привести к получению продуцентов ценных соединений [82, 83]. Однако для решения проблемы получения ценных природных соединений этим методом необходимы знания о биосинтезе этих веществ. Недавно сообщалось о расшифровке генов, ответственных за биосинтез таких высокоактивных морских метаболитов, как бриостатины и некоторые метаболиты, выделенные из губок [83, 84]. Метагеномные проекты

осуществляются сейчас для целых акваторий (бухта Монтерей, Саргассово море и т.п.) [85].

Некоторые морские организмы обладают высокой продуктивностью. Например, продуктивность микроводорослей выше, чем сельскохозяйственных растений. Они могут быть источниками не только таких ценных для медицины веществ, как ω -3 жирные кислоты и каротиноиды, но, вероятно, и других высокоактивных соединений, а также биотоплива. Необходимы отбор наиболее перспективных штаммов этих растений и разработка фотобиореакторов нового поколения для решения проблем получения биомассы в достаточных для решения этих задач количествах [86].

Наконец, изучение биологически активных морских природных соединений стимулирует работы по органическому

синтезу самих этих соединений, а также их производных и аналогов. В результате создаются большие библиотеки соединений, в т.ч. имеющих более высокую активность, чем вещество-прототип. Например, при работе с ингибиторами гистондеацетилазы компания Novartis в сотрудничестве с группой известного химика-синтетика Николая, используя в качестве прототипа морское природное соединение псаммаплин А (**36**) (рис. 8), получила методами органического синтеза библиотеку из 3828 веществ, причем 6 из них были высоко активны к метициллин- и ванкомицинустойчивым штаммам *Staphylococcus aureus* [5]. ●

Автор благодарит за частичную поддержку данной работы Программу Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» и Грант НШ 2813.2008.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Семенов А.А. Очерк химии природных соединений // Отв. ред. Толстикова Г.А., Новосибирск, Наука. 2000. 664 с.
- Bergmann W., Feeney R.J. // *J. Org. Chem.* 1951. 16. 981–987.
- Bergmann W., Burke D.C. // *J. Org. Chem.* 1956. 21. 226–228.
- Bergmann W., Stempin M.F. // *J. Org. Chem.* 1957. 22. 1575–1577.
- Newman D.J., Cragg G.M. // *J. Nat. Prod.* 2004. 67. 1216–1258.
- Newman D.J., Cragg G.M. // *J. Nat. Prod.* 2007. 70. 461–477.
- Rinehardt K.L. et al. // *J. Org. Chem.* 1990. 55. 4512–4515.
- Wright A.E. et al. // *J. Org. Chem.* 1990. 55. 4508–4512.
- Corey E.J., Gin D.Y., Kania R.S. // *J. Am. Chem. Soc.* 1996. 118. 9202–9203.
- Cuevas C., Pérez M., Martín M.J. et al // *Org. Lett.* 2000. 2. 993–996.
- Pommier Y., Kohlhagen G., Bailly C., et al. // *Biochemistry.* 1996. 35. 13303–13309.
- Haefner B. // *Drug Discovery To-Day.* 2003. 8. 536–544.
- Molinsky T.F., Dalisay D.S., Lievens S.L., Saludes J.P. // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2009. 8. 69–85.
- Pettit G.R. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. 109. 6883–6885.
- Pettit G.R. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 1989. 111. 5463–5465.
- Schöffski P., Thate B., Beutel G. et al. // *Ann. Oncol.* 2004. 15. 671–679.
- Talpir R., Benayahu Y., Kashman Y., Panell L., Schleyer M. // *Tetrahedron Lett.* 1994. 35. 4453–4456.
- Niu C., Smith D., Zask A. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. 14. 4329–4332.
- Hadaschik B.A., Ettinger S., Sowers R.D. et al // *Int. J. Cancer.* 2008. 122. 2368–2376.
- Gunasekera S.P., Gunasekera M., Longley R.E., Schulte G.K. // *J. Org. Chem.* 1990. 55. 4912–4915.
- Harried S.S., Lee C.P., Yang G., Lee T.I., Myles D.C. // *J. Org. Chem.* 2003. 68. 6646–6660.
- Hung D.I., Nerenberg J.B., Schreiber S.I. // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. 115. 12621–12622.
- Trimurtulu G. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 1994. 116. 4729–4737.
- Barow R.A. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. 117. 2479–2490.
- Rinehart K.L., Gloer J.B., Cook J.C., Mizsac S.A., Scallion T.A. // *J. Am. Chem. Soc.* 1981. 103. 1857–1859.
- Gajate C., An F., Mollinedo F. // *Clin. Cancer Res.* 2003. 9. 1535–1545.
- Hirata Y., Uemura D. // *Pure Appl. Chem.* 1986. 58. 701–710.
- Aicher T.D. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 1992. 114. 3162–3164.
- Munro M.H., Blunt J.W., Dumdei E.J. et al. // *J. Biotechnol.* 1990. 70. 15–25.
- Moore K.S., Wehrli S., Roder H. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993. 90. 1354–1358.
- Wehrli S.L., Moore K.C., Roder H., Durell S., Zasloff M. // *Steroids.* 1993. 58. 370–378.
- Sills A.K. Jr, Williams J.I., Tyler B.M. et al. // *Cancer. Res.* 1998. 58. 2784–2792.
- Ciulla T.A., Criswell M.H., Danis R.P., Williams J.I., McLane M.P., Holroyd K.J. // *Retina.* 2003. 23. 808–814.
- Gross H., König G.H. // *Phytochem. Rev.* 2006. 5. 115–141.
- Homann M.T., Scheuer P.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. 115. 5825–5826.
- Lopez-Macia A., Jimenez J.C., Royo M., Giraet E., Albericio F. // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. 123. 11398–11401.
- Suárez Y., González L., Cuadrado A., Berciano M., Lafarga M., Muñoz A. // *Mol. Cancer Ther.* 2003. 2. 863–872.
- Feling R.H., Buchanan G.O., Mincer T.J. et al. // *Angew. Chem. Intl. Ed.* 2003. 42. 355–357.
- Chauhan D.L. et al. // *Cancer Cell.* 2005. 8. 407–419.
- Newman D.J., Cragg G.M., Snader K.M. // *J. Nat. Prod.* 2003. 66. 1022–1037.
- Radchenko O.S. et al. // *Tetrahedron Lett.* 1997. 38. 3581–3584.
- Makarieva T.N., Stonik V.A., Dmitrenko A.S., Grebnev B.B. et al. // *J. Nat. Prod.* 1995. 58. 254–258.
- Lee A.H., Chen J., Liu D., Leung T.Y., Chan A.S., Li T. // *C. J. Am. Chem. Soc.* 2002. 124. 13972–13973.
- Fedorov S.N., Bode A.M., Stonik V.A. et al. // *Pharm. Research.* 2004. 21. 2307–2319.
- Волчо К.П. Использование природных соединений в каталитическом синтезе хиральных биологически активных веществ. Автореф. дис. на соискание ученой степени доктора химических наук. Уфа, 2009.
- Olivera B.M., Gray W.R., Zeikus R. et al. // *Science.* 1985. 230. 1338–1343.
- Olivera B.M., Miljanich G.P., Ramachandran J., Adams M.E. // *Ann. Rev. Biochem.* 1994. 63. 823–867.
- Chung D., Guar S., Bell J.R., Ramachandran J., Nadasci L. // *Int. J. Pept. Protein Res.* 1995. 46. 320–325.
- Wang Y.X., Pettus M., Gao D., Phillips C., Bowersox S. // *Pain.* 2000. 84. 151–158.
- Miljanich G.P. // *Curr. Med. Chem.* 2004. 11. 3029–3040.
- Harvey A.L. // *Trend Pharmacol. Sci.* 2002. 5. 201–203.
- Roussis V., Wu Z., Fenical W., Strobel S.A., Van Duyne G.D., Clardy J. // *J. Org. Chem.* 1990. 55. 4916–4922.
- Potts B.C.M., Faulkner D.J., Jacobs R.C. // *J. Nat. Prod.* 1992. 55. 1701–1717.
- Laserwith S.E., Johnson T.W., Corey E.J. // *Org. Lett.* 2000. 2. 2389–2392.
- Chow R. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 2001. 19. 2344–2355.
- Kocienski P.J., Pontiroli A., Qun L. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 2001. 19. 2356–2366.
- Kohl A.C., Kerr R.G. // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2003. 30. 495–499.
- Burgoyne D.L., Andersen R.J., Allen T.M. // *J. Org. Chem.* 1992. 57. 525–528.
- Takei M., Burgoyne D.L., Andersen R.J. // *J. Pharm. Sci.* 1994. 83. 1234–1235.
- Kasserra V., Harris P., Stenton G.R., Abraham W., Langlands J.M. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004. 17. 309–318.
- Shen Y., Burgoyne D.L. // *J. Org. Chem.* 2002. 67. 3908–3910.
- De Silva E.D., Scheuer P.J. // *Tetrahedron Lett.* 1980. 21. 1611–1614.
- Jacobs R.S., Culver P., Langdon R., O'Brien T., White S.J. // *Tetrahedron.* 1985. 41. 981–984.
- Soriente A., De Rosa M.M., Scettri A. et al // *Curr. Med. Chem.* 1999. 6. 415–431.
- Козловская Э.П. и др. Ранозаживляющий препарат «Коллагеназа КК» широкого спектра действия. Патент РФ. 2093166 // *Бюл. изобр.* 1997. 29. 5.
- Stonik V.A., Mikhailov V.V., Bulgakov V.P., Zhuravlev Yu.N. // *Biotechnol. J.* 2007. 2. 818–825.
- Еляков Г.Б., Стоник В.А. // *Изв. Акад. наук. Сер. химическая.* 2003. № 1. 1–18.
- Mayer A.M.S., Rodriguez A.D., Berlinck R.G.S., Hamann M.T. // *Comp. Biochem. Physiol. Part C.* 2007. 145. 553–581.
- Gustafson K.R., Oku N., Milanowski D.J. // *Curr. Med. Chem. – Anti-Infective Agents.* 2004. 3. 233–249.
- Tzivelka L.-A., Vagias C., Roussis V. // *Curr. Topics in Med. Chem.* 2003. 3. 1512–1535.
- Donia M., Hamann M.T. // *Lancet Infect Dis.* 2003. 3. 338–348.
- Morimoto M. et al. // *Chemotherapy.* 1991. 37. 206–211
- De Clercq E. // *Med. Res. Revs.* 2000. 20. 323–349
- Мищенко Н.П., Федореев С.А., Багирова В.Л. // *Хим. фарм. журн.* 2003. № 37. 49–53.
- Kem W.R. et al. // *Mar. Drugs.* 2006. 4. 255–273.
- Martinez A. // *Canc. Opin. Inv. Drugs.* 2007. 8. 525–530.
- Aminin D.L. et al. // *Intern. Immunology.* 2006. 6. 1070–1082.
- Белоусов М.В. и др. // *Бюл. Сиб. Мед.* 2008. № 2. 20–22.
- Белоусов М.В. и др. // *Бюл. Сиб. Мед.* 2008. № 3. 9–12.
- Blunt J.W., Copp B.R., Hu W.P. et al. // *Nat. Prod. Rep.* 2009. 26. 170–244.
- Newman D.J., Hill R.T. // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2006. 33. 539–544.
- Piel J., Butzke D., Fusetani N. et al. // *J. Nat. Prod.* 2005. 68. 472–479.
- Schirmer A., Gadkari R., Reeves C.D. et al. // 2005. 71. 4840–4849.
- Hildebrand M., Waggoner L.E., Liu H. et al. // *Chem. Biol.* 2004. 11. 1543–1552.
- Piel J., Hui D., Wen G. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2004. 101. 16222–16227.
- Venter J.C., Remington K., Heidelberg J.F. et al. // *Science.* 2004. 304. 66–74.
- Wijffels R.H. // *Trends in Biotechnology.* 2007. 26. 26–31.