

Н.В. ИВАНЧИНА, А.А. КИЧА, Т.В. МАЛЯРЕНКО,
А.И. КАЛИНОВСКИЙ, П.С. ДМИТРЕНОК, В.А. СТОНИК

Исследования полярных стероидов морских звезд: структуры, биологические активности, биологическая роль, биосинтез

Изучены полярные стероидные соединения ряда морских звезд, собранных в различных районах Мирового океана. Исследованы их структуры, биологические активности, биологическая роль и биосинтез. Найдены новые полярные стероиды, имеющие редкие и уникальные структурные фрагменты.

Ключевые слова: морские звезды, полигидроксистероиды, гликозиды, структура, биологическая активность, биологическая роль, биосинтез.

Studies of starfish polar steroids: structures, biological activities, probable biological function, biosynthesis.
N.V. IVANCHINA, A.A. KICHA, T.V. MALYARENKO, A.I. KALINOVSKIY, P.S. DMITRENOK, V.A. STONIK
(G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok).

Some results of the studies of polar steroid compounds from starfish collected in various geographical areas of the World Ocean were discussed. Structures, biological activities, possible biological role and biosynthesis of starfish polar steroids were investigated. New natural compounds with rare and unique structural fragments were found.

Key words: starfish, polyhydroxysteroids, glycoside, structure, biological activity, biological function, biosynthesis.

Морские звезды (класс Asteroidea, тип Echinodermata) являются богатым источником разнообразных по своему химическому строению полярных стероидов, которые значительно отличаются от стероидных метаболитов наземных растений и других животных, в том числе морских, что свидетельствует о необычных путях их биосинтеза. К основным группам полярных стероидных соединений морских звезд относятся полигидроксистероиды (окисленные стероидные соединения, имеющие от четырех до девяти гидроксильных групп в стероидном ядре и боковой цепи) и стероидные гликозиды. Основными группами стероидных гликозидов являются астросапонины – олигогликозиды с углеводной цепью, состоящей из 4–6 моносахаридных остатков при C-6 3-*O*-сульфатированного $\Delta^{9(11)}$ -3 β ,6 α -дигидроксистероидного агликона, а также гликозиды полигидроксистероидов, в которых один, два, реже три моносахаридных остатка присоединены к полигидроксилированному стероидному агликону. Полярные стероидные соединения морских звезд могут

*ИВАНЧИНА Наталья Владимировна – кандидат химических наук, заведующая лабораторией, КИЧА Алла Анатольевна – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, МАЛЯРЕНКО Тимофей Владимирович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, КАЛИНОВСКИЙ Анатолий Иванович – доктор химических наук, главный научный сотрудник, ДМИТРЕНОК Павел Сергеевич – кандидат химических наук, заведующий лабораторией, СТОНИК Валентин Аронович – доктор химических наук, академик РАН, научный руководитель института (Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток). *E-mail: ivanchina@piboc.dvo.ru

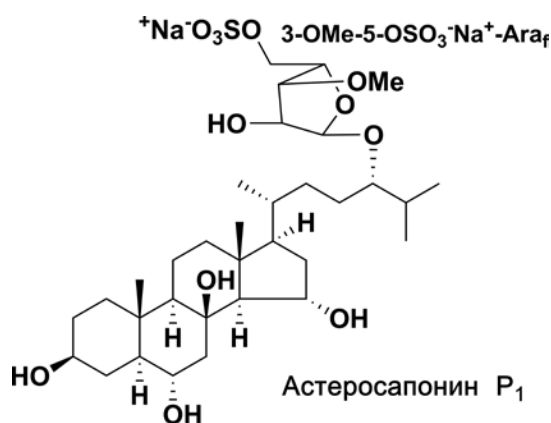


Рис. 1. Структура стероидного гликозида астеросапонина P₁ из морской звезды *Patiria pectinifera*

встречаться как в сульфатированной, так и в несulfатированной формах. Подобные полярным стероидам морских звезд соединения в других классах иглокожих (Crinoidea, Ophiuroidea, Echinoidea, Holothurioidea) не найдены, поэтому они могут служить своеобразными таксономическими маркерами класса Asteroidea. Кроме того, полярные стероиды морских звезд проявляют различные виды биологической активности, включая гемолитическую, противомикробную, противовирусную, противоопухолевую, канцерпревентивную, нейритогенную, и другие свойства.

Исследования полярных стероидов морских звезд были начаты в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН в конце 70-х годов XX в. Первые публикации о структурах этих соединений появились в начале 1980-х годов и касались выделения серии полигидроксистероидов и стероидного монозида астеросапонина P₁ (рис. 1) из широко распространенной у берегов Приморского края морской звезды *Patiria pectinifera* [1, 5]. Для установления строения этого гликозида были применены ЯМР-спектроскопия, а также химические методы, в том числе кислотный гидролиз, окисление, гидрирование, десульфатирование, ацетилирование. В настоящее время структуры полярных стероидов выявляют в основном с помощью современных физико-химических методов, таких как одно- и двумерная спектроскопия ЯМР (DEPT, ¹H-¹H COSY, HMQC, HMBC, NOESY, ROESY, H2BC и 1D TOCSY) и масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ИЭР), включая масс-спектрометрию тандемную и высокого разрешения. В то же время применение химических трансформаций для установления моносахаридного состава гликозидов или определения абсолютной стереохимии молекул по-прежнему актуально.

Нами из различных видов морских звезд, собранных в тропических и северных районах Мирового океана, выделено около 200 новых полярных стероидов, принадлежащих к разным структурным группам, установлено их строение, включая абсолютную стереохимию, для ряда из них определена биологическая активность. Большинство выделенных нами соединений относятся к полигидроксистероидам и родственным им гликозидам полигидроксистероидов. В последние годы расширяются структурные исследования астеросапонинов.

Нами были найдены полярные стероиды, которые можно отнести к редким и(или) новым структурным группам. Так, уникальные стероидные ионные гибриды, так называемые алкалоидостероиды (рис. 2), обнаружены в дальневосточной морской звезде *Lethasterias nanimensis chelifera* [4]. Они представляют собой нативные агликоны астеросапонинов, сульфаты астерона, изоастерона и торнастерина А, находящиеся в виде органических

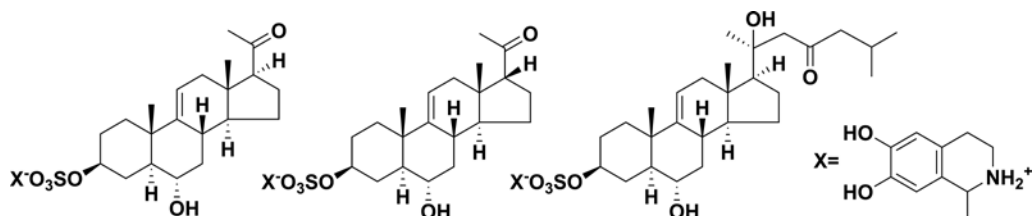


Рис. 2. Структуры алкалоидостероидов из морской звезды *Lethasterias nanimensis chelifera*

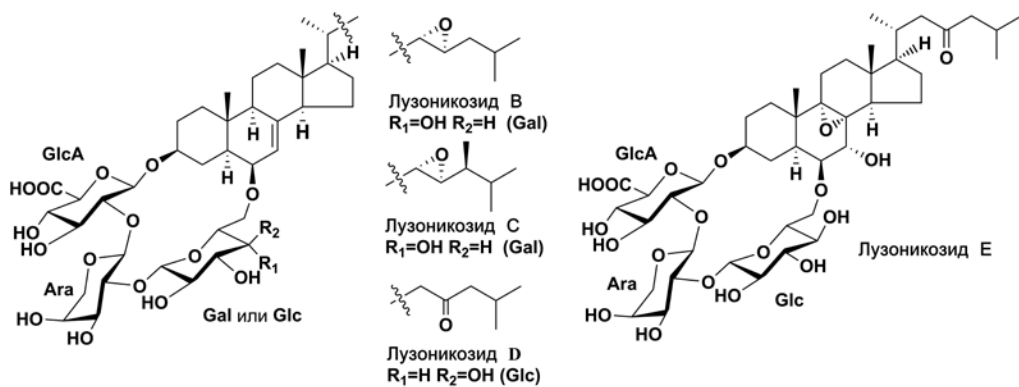


Рис. 3. Структуры лузоникидов В–Е из морской звезды *Echinaster luzonicus*

анионов с другим органическим противоионом – катионом салсолинола (1-метил-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина).

Из морской звезды *Echinaster luzonicus*, собранной у побережья Вьетнама, выделены лузоникиды В–Е (рис. 3), принадлежащие к редкой структурной группе циклических стероидных гликозидов, имеющих Δ^7 -3 β ,6 β -дигидроксистероидный агликон и углеводную цепь, замкнутую в макроцикл [6]. Их выделение почти вдвое увеличило число представителей этой уникальной структурной группы морских полярных стероидов.

В тропических морских звездах рода *Anthenea* обнаружена большая серия редких антенозидов – гликозидов, имеющих необычные структурные фрагменты, а именно: стероидные агликоны, гликозилированные по положениям С-16 или одновременно С-16 и С-7 и имеющие $\Delta^{8(14)}$ -3 β ,4 β ,6 β ,7 β ,16 α -пентагидрокси- или $\Delta^{8(14)}$ -3 β (α),6 β ,7 β ,16 α -тетрагидроксистероидные ядра, неокисленные боковые цепи и редкие для гликозидов морских звезд моносахаридные остатки. Из морских звезд *A. aspera* и *A. sibogae* выделено 19 новых гликозидов [9, 11, 13]. Структуры нескольких антенозидов приведены на рис. 4. Были изучены цитотоксическая и канцерпревентивная активности для ряда выделенных соединений [9, 11–13].

Из морской звезды *Choriaster granulatus* выделен уникальный гранулатозид С – гликозид, в котором сочетаются характерные структурные особенности полярных стероидов из нескольких разных типов морских беспозвоночных [2]. Недавно в морской звезде *Pentacaster regulus* обнаружены астеросапонины пентарегулозиды В и С с фураностановыми агликонами, характерными для наземных растений, не найденные среди морских олигогликозидов (рис. 5). Пентарегулозид С на клеточном уровне проявил иммуномодулирующее действие [7].

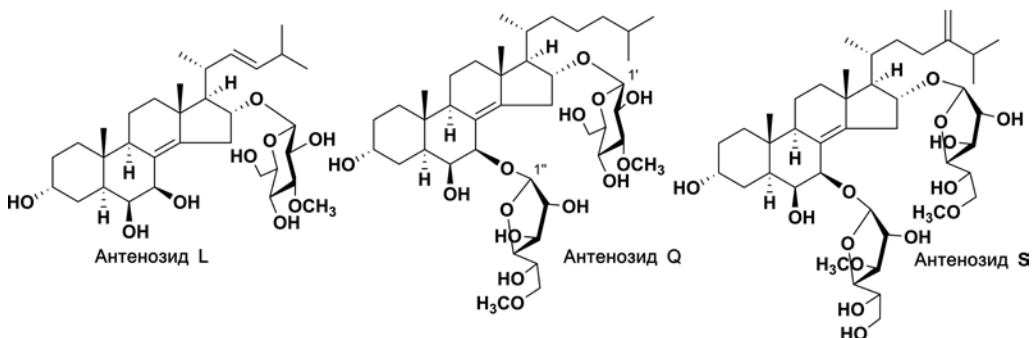


Рис. 4. Структуры антенозидов L, Q и S из морской звезды *Anthenea aspera*

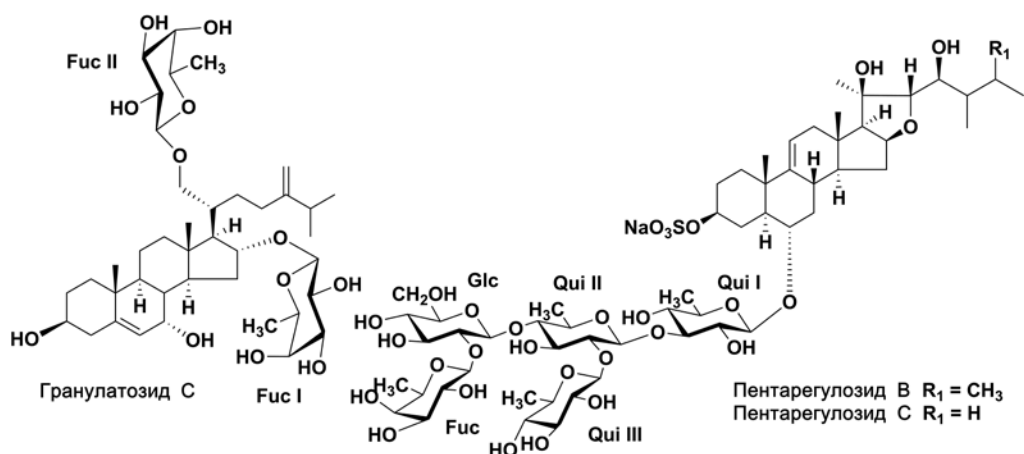


Рис. 5. Структуры гранулатозида С из морской звезды *Choriaster granulatus* и пентарегулозидов В и С из морской звезды *Pentaceraster regulus*

Биологические функции полярных стероидов морских звезд до сих пор недостаточно изучены. Предполагается, что биологическая роль этих метаболитов может быть связана с их распределением в тканях животных. В то же время их биологические функции, безусловно, определяются и проявляемой ими биологической активностью. Нашей группой исследовано распределение полярных стероидов разных классов в различных органах морской звезды *Patiria pectinifera* и выдвинута гипотеза, что полигидроксированные стероиды морских звезд и родственные им стероидные гликозиды участвуют в пищеварении, подобно стероидным компонентам желчи у позвоночных [10]. Действительно, эти соединения присутствовали только в пищеварительных органах этой морской звезды. Кроме того, они демонстрируют явное структурное сходство со стероидными спиртами и кислотами из желчи рыб и амфибий и имеют эмульгирующие свойства. Недавно нами выделены шесть новых полигидроксированных стероидных конъюгатов с таурином, микродискусолы А–F из арктической морской звезды *Asterias microdiscus* (рис. 6) [8]. По нашему мнению, выделение новых полигидроксированных стероидных тауриновых конъюгатов и аналогичных соединений из других видов морских звезд, напоминающих по своей структуре желчные спирты и кислоты позвоночных, является дополнительным аргументом, подтверждающим гипотезу о возможном участии таких полигидроксистероидов в пищеварении морских звезд.

Биосинтез полярных стероидов морских звезд на настоящий момент также малоизучен. Известно всего несколько работ по исследованию биосинтеза агликонов астеросапонинов морских звезд с использованием радиоактивных меченых предшественников.

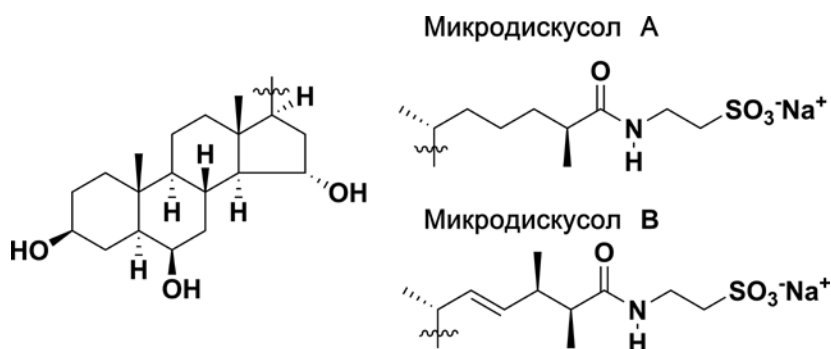


Рис. 6. Структуры микродискусолов А и В из морской звезды *Asterias microdiscus*

Нами впервые изучен биосинтез полигидроксистероидов и родственных им стероидных гликозидов морских звезд с помощью аквариальных экспериментов с мечеными стабильными изотопами холестерина и сульфатом холестерина. Показано, что эти соединения при поступлении с пищей являются биосинтетическими предшественниками полигидроксистероидов и гликозидов полигидроксистероидов. Экспериментально установлено, какие трансформации происходят в циклах А и В стероидного ядра при биосинтезе этих веществ [3].

Таким образом, наши исследования полярных стероидных соединений из морских звезд привели к открытию большой серии новых природных соединений с оригинальным химическим строением и интересными свойствами. Показана перспективность дальнейшего изучения этих метаболитов в качестве канцерпревентивных и иммуномодулирующих средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кича А.А., Калиновский А.И., Левина Э.В., Стоник В.А., Еляков Г.Б. Полигидроксилированные стероиды из пищеварительных органов морской звезды *Patiria pectinifera* // Биоорг. химия. 1983. Т. 9, № 7. С. 975–977.
2. Ivanchina N.V., Malyarenko T.V., Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Stonik V.A. A new steroidal glycoside granuloside C from the starfish *Choraster granulatus*, unexpectedly combining structural features of polar steroids from several different marine invertebrate phyla // Nat. Prod. Commun. 2017. Vol. 12, N 10. P. 1585–1588.
3. Ivanchina N.V., Kicha A.A., Malyarenko T.V., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Stonik V.A. Biosynthesis of polar steroids from the Far Eastern starfish *Patiria (=Asterina) pectinifera*. Cholesterol and cholesterol sulfate are converted into polyhydroxylated sterols and monoglycoside asterosaponin P₁ in feeding experiments // Steroids. 2013. Vol. 78. P. 1183–1191.
4. Kicha A.A., Ivanchina N.V., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Stonik V.A. Alkaloidsteroids from the starfish *Lethasterias nanimensis chelifera* // Tetrahedron Lett. 2003. Vol. 44, N 9. P. 1935–1937.
5. Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Levina E.V., Stonik V.A., Elyakov G.B. Asterosaponin P₁ from the starfish *Patiria pectinifera* // Tetrahedron Lett. 1983. Vol. 24, N 36. P. 3893–3896.
6. Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Malyarenko T.V., Ivanchina N.V., Dmitrenok P.S., Menchinskaya E.S., Yurchenko E.A., Pisyagin E.A., Aminin D.L., Huong T.T.T., Long P.Q., Stonik V.A. Cyclic steroid glycosides from the starfish *Echinaster luzonicus*: structures and immunomodulatory activities // J. Nat. Prod. 2015. Vol. 78, N 6. P. 1397–1405.
7. Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Ivanchina N.V., Malyarenko T.V., Dmitrenok P.S., Kuzmich A.S., Sokolova E.V., Stonik V.A. Furostane series asterosaponins and other unusual steroid oligoglycosides from the tropical starfish *Pentaceraster regulus* // J. Nat. Prod. 2017. Vol. 80, N 10. P. 2761–2770.
8. Kicha A.A., Ivanchina N.V., Malyarenko T.V., Kalinovsky A.I., Popov R.S., Stonik V.A. Six new polyhydroxylated steroids conjugated with taurine, microdiscusols A–F, from the Arctic starfish *Asterias microdiscus* // Steroids. 2019. Vol. 15. P. 108458.
9. Kicha A.A., Ha D.T., Ivanchina N.V., Malyarenko T.V., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Ermakova S.P., Malyarenko O.S., Hung N.A., Thuy T.T.T., Long P.Q. Six new polyhydroxysteroidal glycosides, anthenosides S1–S6, from the starfish *Anthenea sibogae* // Chem. Biodiver. 2018. Vol. 15, N 3. P. e1700553 (1–12).
10. Kicha A.A., Ivanchina N.V., Gorshkova I.A., Ponomarenko L.P., Likhatskaya G.N., Stonik V.A. The distribution of free sterols, polyhydroxysteroids and steroid glycosides in various body components of the starfish *Patiria (=Asterina) pectinifera* // Comp. Biochem. Physiol. 2001. Vol. 128B. P. 43–52.
11. Malyarenko T.V., Kharchenko S.D., Kicha A.A., Ivanchina N.V., Dmitrenok P.S., Chingizova E.A., Pisyagin E.A., Evtushenko E.V., Antokhina T.I., Minh C.V., Stonik V.A. Anthenosides L–U, steroidal glycosides with unusual structural features from the starfish *Anthenea aspera* // J. Nat. Prod. 2016. Vol. 79, N 12. P. 3047–3056.
12. Malyarenko T.V., Malyarenko O.S., Kicha A.A., Ivanchina N.V., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Ermakova S.P., Stonik V.A. *In vitro* anticancer and proapoptotic activities of steroidal glycosides from the starfish *Anthenea aspera* // Mar. Drugs. 2018. Vol. 16, N 11. P. e420.
13. Malyarenko T.V., Ivanchina N.V., Malyarenko O.S., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Evtushenko E.V., Minh Ch.V., Kicha A.A. Two new steroidal monoglycosides, anthenosides A1 and A2, and revision of the structure of known anthenoside A with unusual monosaccharide residue from the starfish *Anthenea aspera* // Molecules. 2018. Vol. 23. P. e1077.