

Е.А. ЮРЧЕНКО, А.Н. ЮРЧЕНКО, Д.Л. АМИНИН

## Морские экспедиции ТИБОХ ДВО РАН в Южно-Китайское море (2004–2018 гг.)

*Представлена информация о результатах совместных российско-вьетнамских морских экспедициях за последние 15 лет.*

*Ключевые слова: морские экспедиции, природные соединения.*

**Marine expeditions of PIBOC FEB RAS in the South China Sea (2004–2018).** E.A. YURCHENKO, A.N. YURCHENKO, D.L. AMININ (G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok).

*The information about results of the joint Russian-Vietnamese marine expeditions during the last 15 years is presented in the review.*

*Key words: marine expeditions, natural compounds.*

Основная цель большинства морских экспедиций Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН – изучение химического разнообразия вторичных метаболитов морских беспозвоночных, водорослей, низших грибов и бактерий и их биологической активности.

Первая совместная российско-вьетнамская экспедиция в Южно-Китайское море на борту НИС «Академик Опарин» была проведена в 2004–2005 гг. в соответствии с Соглашением о научном сотрудничестве между Российской академией наук и Вьетнамской академией наук и технологий от 01.12.2002 г. (предыдущая тропическая экспедиция была в 1991 г.). В экспедиции принимали участие ведущие ученые ТИБОХ ДВО РАН, которыми было собрано 287 образцов морских беспозвоночных животных. Этанольные экстракты проб протестированы на наличие цитотоксической, иммуностимулирующей, кардиостимулирующей, гепатозащитной активности (всего девять биотестов). Большинство экстрактов показало цитотоксическое действие, затем они использовались для выделения индивидуальных соединений.

В дальнейшем было организовано еще пять экспедиций (2007, 2010, 2013, 2016–2017, 2018 гг.), в которых ученые ТИБОХ собрали около 2000 образцов беспозвоночных животных. Также были взяты пробы бурых и красных водорослей, морской воды, грунта, различных организмов для выделения морских бактерий и грибов. Добытые материалы использовали для последующих биохимических исследований, пополнения музейных фондов и Коллекции морских микроорганизмов ТИБОХ ДВО РАН.

Береговая линия Вьетнама растянута на более чем 3200 км от Сиамского залива на юге (8° N) до границы с Китаем на севере (23° N). Прибрежная акватория (с глубинами до 50 м) Вьетнама занимает площадь около 206 000 км<sup>2</sup> и включает в себя примерно 3000 крупных и мелких островов [10]. Маршруты экспедиций различались от года к

\*ЮРЧЕНКО Екатерина Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник, ЮРЧЕНКО Антон Николаевич – кандидат химических наук, научный сотрудник, АМИНИН Дмитрий Львович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией (Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток). \*E-mail: dminae@mail.ru

году в зависимости от длительности рейсов, погодных условий и конкретных задач каждой из них. Самые исследованные к настоящему времени – заливы Ванфонг и Нячанг, острова Катба, Ре (Лисон), Кондао, Тху, Тхотю, Намзу, Фукуок. Осуществлялись заходы в порты Нячанг, Дананг и Хайфон для принятия на борт групп вьетнамских исследователей (и их высадки по завершению работ), проведения совместных конференций и семинаров [1–3].

Неизменным партнером ТИБОХ ДВО РАН в проведении экспедиций является Национальный научный центр морской биологии ДВО РАН. Его сотрудники изучают коралловые сообщества Вьетнама, ихтиофауну, липидный состав кораллов. В 2013 г. в экспедиции работали коллеги из Тихоокеанского института географии ДВО РАН. С вьетнамской стороны в совместных экспедициях регулярно принимают участие ученые из институтов Вьетнамской академии наук и технологий: Института океанографии, Института морской окружающей среды и ресурсов, Института морской биохимии, Нячангского института научных исследований и прикладных технологий, Института химии природных соединений, Вьетнамского института нефти, – а также различных эколого-мониторинговых организаций.

Научно-исследовательское судно «Академик Опарин» оснащено водолазным (включая компрессоры и барокамеру) и специализированным химическим и биохимическим (дистиллятор, общесудовая система подачи вакуума, система вытяжных шкафов, жидкостный хроматограф высокого давления) оборудованием. Это позволяет не только собирать и сохранять образцы морских организмов, но и проводить химические и биохимические исследования непосредственно на борту судна. В микробиологической лаборатории созданы все условия для выделения штаммов морских микроорганизмов. Наличие на борту судна лаборатории биоиспытаний и вивария позволяет проводить во время экспедиций тестирование экстрактов различных объектов и их фракций на животных, обнаруживать различные виды биологической активности.

В результате шести совместных российско-вьетнамских экспедиций в течение 15 лет из морских животных (губки, офиуры, асцидии, голожаберные моллюски, горгонарии, голотурии, морские звезды) и мицелиальных грибов (*Penicillium*, *Isaria (Beauveria)*) выделено более 250 низкомолекулярных метаболитов, включая 117 новых.

Губка *Penares* sp. (коллекционный номер О30-271), собранная траловым способом на глубине 95 м (16°07' N, 114°47' E), оказалась продуцентом целого ряда интересных метаболитов. Старшие научные сотрудники к.х.н. Е.Г. Ляхова и С.А. Колесникова выделили из ее экстрактов новые бромсодержащие алкалоиды 7-бромо-1-(6-бромо-1Н-индол-3-ил)-9Н-карбазол и 3,11-дигбромо-13Н-индоло[3,2-к]фенантридин [11], шесть новых терпеноидов и ранее известные пенастерон, ацетилпенастерол и эргоста-4,24(28)-диен-3-он [9], обладающие разной степенью цитотоксической активности. Следует отметить, что скелетные системы изученных алкалоидов ранее известны не были, а сами эти соединения являются, таким образом, первыми представителями новых групп алкалоидов. Кроме того, в этом же биологическом объекте обнаружено восемь новых окисленных ланостановых и норланостановых производных [12].

Несколько производных ааптамина, включая три новые, выделила в.н.с. к.х.н. Л.К. Шубина из губки *Aptos* sp., собранной в экспедиции 2004–2005 гг. в бухте Ванфонг (12°35'68" N, 109°18'62" E). Все соединения проявили канцер-превентивную активность, а также проапоптотические свойства [14]. В другом образце губки *Aptos* sp. (коллекционный номер О34-064), поднятом на борт в следующей экспедиции в 2007 г., были найдены три новых соединения – 2,3-дигидро-2,3-диоксоааптамин, 6-(N-морфолинил)-4,5-дигидро-5-оксодеметил-(гидрокси)ааптамин и 3-(метиламино)деметил(окси)ааптамин, вызывающие апоптоз в клетках моноцитов человека ТНР-1 [16]. С.н.с. к.х.н. Н.К. Уткина из губки *Aptos aptos*, добытой у о-ва Тхотю (09°18' N, 103°29'583 E), выделила N-деметилааптанон [18].

Губка *Neopetrosia* sp. из района у о-ва Конко является, как установили в.н.с. к.х.н. Л.К. Шубина и г.н.с. д.х.н. Т.Н. Макарьева, продуцентом неопетрозидов А и В. Это первые представители нового класса пиридиновых  $\alpha$ -рибозидов никотиновой кислоты с чрезвычайно редкими N-гликозидными связями и остатками p-гидроксibenзойной и пиррол-2-карбоновой кислот [15]. Неопетрозид А усиливал работу митохондрий (включая активацию окислительных процессов и повышение уровня митохондриального АТФ) мышечных миоцитов линии C2C12.

Из морской звезды *Linckia laevigata*, обитавшей в бухте Ванфонг на глубине 5–10 м, в.н.с. д.х.н. А.А. Кича с коллегами получили новые стероиды линкозиды L1–L7, а также несколько уже известных соединений [6–8]. Линкозиды имеют 2-O-метил- $\beta$ -D-ксилопиранозный фрагмент при атоме С-3 полигидроксилированного агликона и различаются между собой структурой стероидного ядра. Линкозиды L1 и L2 показали способность влиять на нейрональную дифференциацию клеток нейробластомы C-1800, а линкозиды L3, L6 и L7 проявили цитотоксическую активность в отношении яйцеклеток морского ежа *Strongylocentrotus intermedius*.

Из экстракта морской звезды *Anthenea aspera* с.н.с. к.х.н. Т.В. Маляренко выделил десять новых полигидроксилированных гликозидов, антенозиды L–U с редким положением углеводного фрагмента [13]. Антенозид О на 24 % уменьшал содержание активных форм кислорода в клетках макрофагов, предварительно стимулированных LPS, т.е. оказывал противовоспалительное действие.

Источником ряда новых тритерпеновых гликозидов стали собранные во вьетнамских водах голотурии. Так, неотнионидозид С был выделен в.н.с. д.х.н. С.А. Авиловым и соавторами из этанольного экстракта голотурии *Neothyonidium magnum* [4], а два новых тритерпеновых голостановых гликозида, синаптозиды А и А1, – из экстракта голотурии *Synapta maculata*, собранной в бухте Ванфонг. Синаптозид А показал заметную цитотоксическую активность в отношении клеток линии HeLa [5].

Серия новых высокоокисленных хромоновых производных, оксирапентины В–D, Е, F–K, новый исарикетид (поликетид), новый бензофуранакремин S и два известных циклодепептида изоисариин В и исаридин Е были обнаружены группой сотрудников ТИБОХ под руководством заведующего лабораторией морских микробных метаболитов к.х.н. Ш.Ш. Афиятуллова в экстракте гриба *Isaria felina* КММ 4639 из морского грунта зал. Ванфонг [17, 20, 21]. Исарикетид обладал цитотоксической активностью в отношении клеток линий ТНР-1 и HL-60, но был нетоксичен в отношении нетрансформированных спленоцитов мышей линии CD-1, что делает его весьма интересным для дальнейшего исследования [21].

Всего по результатам экспедиций к настоящему времени выделены соединения таких химических классов, как цереброзиды и другие производные жирных кислот, полигидроксилированные стероиды (всего 19 соединений), сульфатированные стероиды (3), стероидные гликозиды (44), сульфатированные стероидные гликозиды (31) и другие стероиды (29), сесквитерпеноиды (4), хромоновые (12) и другие поликетиды (19), бромтирозиновые производные (38), изотиоцианаты и их производные (5), дикетопиперазиновые алкалоиды (19), ааптаминоподобные алкалоиды (20) и другие алкалоиды (13), депептиды (2) и нуклеозиды (4) [19].

Следует заметить, что, кроме выделения биологически активных метаболитов, в результате экспедиций были получены и другие важные научные результаты, в том числе пополнены коллекции морских макро- и микроорганизмов, выделены аксенические штаммы морских бактерий и грибов, описаны морские сообщества из различных акваторий и т.д.

Работа с биологическим материалом, собранным в экспедициях, продолжается, и можно ожидать появления еще большого числа новых веществ, обладающих ценной биологической активностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Юрченко Е.А., Амнин Д.Л. 45-я комплексная экспедиция на НИС «Академик Опарин» в территориальные воды Вьетнама (апрель–июнь 2013 г.) // Вестн. ДВО РАН. 2014. № 1. С. 184–188.
2. Юрченко Е.А., Маляренко Т.В. Совместная российско-вьетнамская экспедиция № 49 в Южно-Китайском море на борту НИС «Академик Опарин» (ноябрь 2016 – январь 2017) // Вестн. ДВО РАН. 2017. № 4. С. 154–158.
3. Юрченко Е.А., Юрченко А.Н. Совместная российско-вьетнамская экспедиция № 50 в Южно-Китайском море на НИС «Академик Опарин» (июнь–август 2018) // Вестн. ДВО РАН. 2018. № 5. С. 153–157.
4. Avilov S.A., Kalinovskii A.I., Stonik V.A. New triterpene glycoside from the holothurian *Neothyonidium magnum* // Chem. Nat. Compd. 1990. Vol. 26, N 1. P. 42–45.
5. Avilov S.A., Silchenko A.S., Antonov A.S., Kalinin V.I., Kalinovskiy A.I., Smirnov A.V., Dmitrenok P.S., Evtushenko E.V., Fedorov S.N., Savina A.S., Shubina L.K., Stonik V.A. Synaptosides A and A1, triterpene glycosides from the sea cucumber *Synapta maculata* containing 3-*O*-methylglucuronic acid and their cytotoxic activity against tumor cells // J. Nat. Prod. 2008. Vol. 71, N 4. P. 525–531.
6. Kicha A.A., Ivanchina N.V., Kalinovskiy A.I., Dmitrenok P.S., Sokolova E.V., Agafonova I.G., Morre J., Stonik V.A. Four new steroid glycosides from the Vietnamese starfish *Linckia laevigata* // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56, N 4. P. 823–830.
7. Kicha A.A., Ivanchina N.V., Kalinovskii A.I., Dmitrenok P.S., Palyanova N.V., Pankova T.M., Starostina M.V., Gavagnin M., Stonik V.A. New neurotogenic steroid glycosides from the Vietnamese starfish *Linckia laevigata* // Nat. Prod. Commun. 2007. Vol. 2, N 1. P. 41–46.
8. Kicha A.A., Ivanchina N.V., Kalinovskii A.I., Dmitrenok P.S., Sokolova E.V., Agafonova I.G. Sulfated steroid glycosides from the Vietnamese starfish *Linckia laevigata* // Chem. Nat. Compd. 2007. Vol. 43, N 1. P. 76–80.
9. Kolesnikova S.A., Lyakhova E.G., Kalinovskiy A.I., Pushilin M.A., Afiyatullof S.S., Yurchenko E.A., Dyshloyov S.A., Minh C.V., Stonik V.A. Isolation, structures, and biological activities of triterpenoids from a *Penares* sp. marine sponge // J. Nat. Prod. 2013. Vol. 76, N 9. P. 1746–1752.
10. Latypov Yu.Ya. Reef-Building Corals of Vietnam as a Part of the Indo-Pacific Reef Ecosystem // Russ. J. Mar. Biol. 2005. Vol. 31, suppl. 1. P. S34–S40.
11. Lyakhova E.G., Kolesnikova S.A., Kalinovskiy A.I., Afiyatullof S.S., Dyshloyov S.A., Krasokhin V.B., Minh C.V., Stonik V.A. Bromine-containing alkaloids from the marine sponge *Penares* sp. // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53, N 45. P. 6119–6122.
12. Lyakhova E.G., Kolesnikova S.A., Kalinovskiy A.I., Dmitrenok P.S., Nam N.H., Stonik V.A. Further study on *Penares* sp. from Vietnamese waters: minor lanostane and *nor*-lanostane triterpenes // Steroids. 2015. Vol. 96. P. 37–43.
13. 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.
14. Shubina L.K., Kalinovskiy A.I., Fedorov S.N., Radchenko O.S., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Dyshloyov S.A., Krasokhin V.B., Stonik V.A. Aaptamine alkaloids from the Vietnamese sponge *Aaptos* sp. // Nat. Prod. Commun. 2009. Vol. 4, N 8. P. 1085–1088.
15. Shubina L.K., Makarieva T.N., Yashunsky D.V., Nifantiev N.E., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Dyshloyov S.A., Fedorov S.N., Krasokhin V.B., Jeong S.H., Han J., Stonik V.A. Pyridine nucleosides neopetrosides A and B from a marine *Neopetrosia* sp. sponge. Synthesis of neopetroside A and its beta-riboside analogue // J. Nat. Prod. 2015. Vol. 78, N 6. P. 1383–1389.
16. Shubina L.K., Makarieva T.N., Dyshloyov S.A., Fedorov S.N., Dmitrenok P.S., Stonik V.A. Three new aaptamines from the marine sponge *Aaptos* sp. and their proapoptotic properties // Nat. Prod. Commun. 2010. Vol. 5, N 12. P. 1881–1884.
17. Smetanina O.F., Yurchenko A.N., Afiyatullof S.S., Kalinovskiy A.I., Pushilin M.A., Khudyakova Y.V., Slinkina N.N., Ermakova S.P., Yurchenko E.A. Oxirapentyns B–D produced by a marine sediment-derived fungus *Isaria felina* (DC.) Fr. // Phytochem. Lett. 2012. Vol. 5, N 1. P. 165–169.
18. Utkina N.K., Denisenko V.A. N-Demethylaaptanone, a new congener of aaptamine alkaloids from the Vietnamese marine sponge *Aaptos aaptos* // Nat. Prod. Commun. 2016. Vol. 11, N 9. P. 1259–1260.
19. Yurchenko E.A., Yurchenko A.N., Minh C.V., Aminin D.L. Achievements in the study of marine low-molecular weight biologically active metabolites from the Vietnamese territorial waters as a result of expeditions aboard the research vessel “Akademik Oparin” (2004–2017) // Chem. Biodivers. 2019. Vol. 16. P. e1800654.
20. Yurchenko A.N., Smetanina O.F., Khudyakova Yu.V., Kirichuk N.N., Chaikina E.L., Anisimov M.M., Afiyatullof S.S. New oxirapentyn E from marine isolate of the fungus *Isaria felina* // Chem. Nat. Compd. 2013. Vol. 49, N 5. P. 857–860.
21. Yurchenko A.N., Smetanina O.F., Kalinovskiy A.I., Pushilin M.A., Glazunov V.P., Khudyakova Y.V., Kirichuk N.N., Ermakova S.P., Dyshloyov S.A., Yurchenko E.A., Afiyatullof S.S. Oxirapentyns F–K from the marine-sediment-derived fungus *Isaria felina* KMM 4639 // J. Nat. Prod. 2014. Vol. 77, N 6. P. 1321–1328.