

Н. Н. Романова*, **Т. Г. Талло^а**, **И. И. Рыбалко,**
Н. В. Зык, В. К. Швядас^б

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ МОРСКИХ
ОРГАНИЗМОВ ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПОЛИПЕПТИДЫ
С ФРАГМЕНТАМИ ПРОИЗВОДНЫХ β -АМИНОКИСЛОТ**

(ОБЗОР)

Обобщены литературные данные по строению, стереохимии и биологическому действию природных циклических полипептидов, содержащих в своем составе фрагменты β -аминокислот, и сделана попытка связать структуру с биологической активностью.

Ключевые слова: β -аминокислоты, протеиногенные и непротеиногенные аминокислоты, протеинфосфатазы, циклопептиды, вирус иммунодефицита, морские губки, цианобактерии, абсолютная конфигурация, биологическое действие, стереохимия, цитотоксичность.

По имеющейся оценке [1] в природе существует большее количество β -аминокислот, чем 22 протеиногенные α -аминокислоты, участвующих в рибосомальном протеиновом синтезе. β -Аминокислоты существуют либо как таковые, либо в виде фрагментов молекул природных соединений различной степени сложности [2], чаще всего в виде линейных или циклических пептидов, образованных, по всей видимости, такими микроорганизмами, как бактерии и грибки в результате нерибосомального протеинового синтеза [3].

До 1996 г. не было известно о структуре простейших β -пептидов в кристалле и в растворе. Сегодня существуют многочисленные статьи и обзоры по природным, полусинтетическим и полностью синтетическим β -пептидам, наиболее полные из которых представлены работами [4–6]. В связи с этим мы не будем останавливаться здесь на этих вопросах.

Задача нашего обзора – систематизировать известные в литературе данные по строению, стереохимии, биологическому действию, а также изучению связи структура–активность циклических β -пептидов, которые по сравнению с их линейными аналогами и с α -циклопептидами показывают большую устойчивость к действию ферментов, проявляя при этом биологическую селективность.

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

Природные биологически активные циклические пептиды с фрагментами β -аминокислот

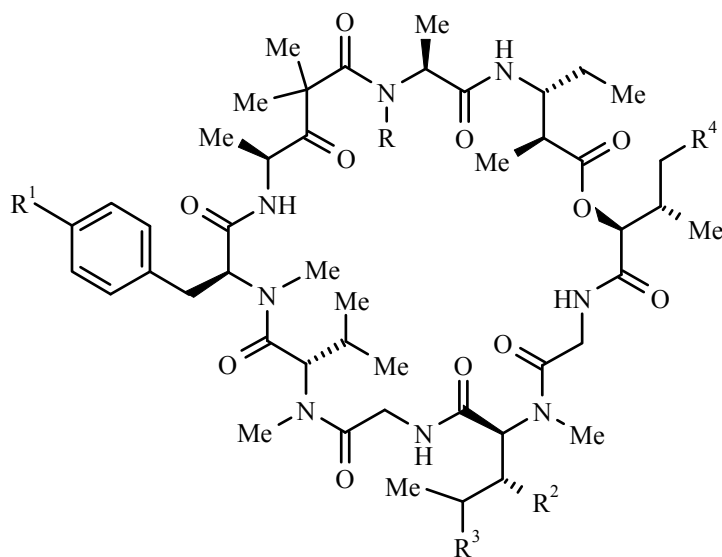
За последние два десятилетия из морских растительных и животных организмов выделены высокомолекулярные биологически активные циклические пептиды, у которых одна или несколько амидных групп в цикле образованы амино- или карбоксильной группой β -аминокислоты. Известны обзорные статьи [7, 8] по линейным и циклическим полипептидам, однако продолжают работы по уточнению их стереохимии, изучению биологических свойств и синтезу аналогов в связи с поиском пептидов с лучшей биологической устойчивостью и активностью. Мы представляем здесь известные биологически активные, выделенные из морских организмов циклические и макроциклические пептиды с β -аминокислотными фрагментами.

1. Циклические пептиды с фрагментами $\beta^{2,3}$ -диалкиламинокислоты

Восьмидесятые-девяностые годы прошлого века – годы плодотворной работы различных ученых по выделению циклопептидов из цианобактерий и морских губок, являющихся богатым источником вторичных метаболитов, образующихся из линейных пептидов путем нерибосомального протеинового синтеза и обладающих высокой биологической активностью.

История открытия и установления стереохимии одного из первых циклопептидов – мажускуламида – насчитывает больше 25 лет.

Мажускуламид С (1) – циклический депсипептид, выделенный из разновидности цианобактерий или сине-зелёной водоросли *Lyngbya majuscula* [9] (широко распространенной около Маршалловых островов), контролирует развитие ряда грибковых заболеваний растений, например *Phytophthora infestans*, которая является причиной гнили на томатах, и *Plasmopara viticola* – причины пушистой плесени винограда. Четырьмя годами позже, вернувшись к своим исследованиям, авторы выделили из той же водоросли аналог мажускуламида С и назвали его **нормажускуламидом С (2)** [10], который показывал противогрибковую активность против микроорганизма *Saccharomyces pastorianus*. Другой, идентичный мажускуламиду С аналог, был выделен из моллюска морского зайца *Dolabella auricularia*, обитающего в Индийском океане, и назван **доластатином 11 (3)** [11]. Однако через 10 лет, аналоги доластатина 11 – **лингбуастатин 1 (4)** и **доластатин 12 (5)** были выделены из смеси цианобактерий *Lyngbya majuscula/Schizothrix calcicola* (собранных около острова Гуам) [12]. В этой же работе была опубликована стереохимия хиральных центров (кроме одного асимметрического атома С(15) лингбуастатина **1** и доластатина **12**, а также мажускуламида С и доластатина **11** [12].



1–6

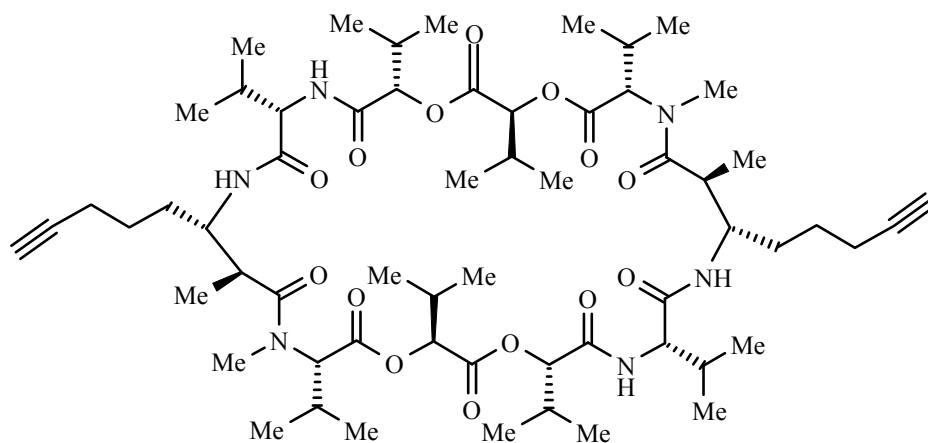
Мажускуламид С (1), нормажускуламид (2), доластатин 11 (3), лингбуастатин (4), доластатин 12 (5), дезметоксимажускуламид С (6)

1–3 R = H, R¹ = OMe; 1 R² = R⁴ = Me, R³ = H; 2 R² = Me, R³ = R⁴ = H;
 3 R² = H, R³ = R⁴ = Me; 4 R = R³ = R⁴ = Me, R¹ = OMe, R² = H;
 5 R = R³ = R⁴ = Me, R¹ = R² = H; 6 R = R¹ = R³ = H, R² = R⁴ = Me

И, наконец, абсолютные конфигурации всех хиральных центров с некоторыми исправлениями были опубликованы совсем недавно [13] вместе с новым аналогом мажускуламида С – дезметоксимажускуламидом С (6), выделенным из *Lyngbya majuscula* (остров Фиджи). Во всех молекулах 1–6 содержится фрагмент β^{2,3}-аминокислот в виде сложного эфира N-ацилированной β-амино-α-метилпентановой кислоты с двумя асимметрическими центрами (2*S*,3*R*)-конфигурации. Общая формула циклопептидов 1–6 демонстрирует их родственную связь. Соединения 3–6 проявляют цитотоксическую активность по сходному механизму воздействия на клетку [12, 14].

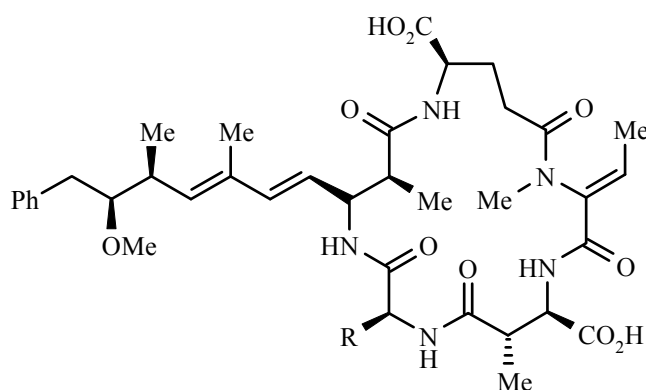
β-Аминокислоты с более длинными алкильными заместителями в β-положении входят в состав молекул ончидина (7) и мотупорина (8), являющихся циклическими пептидами.

Ончидин – цитотоксический депсипептид с C₂ симметрией – выделен из моллюска *Onchidium* sp. [15], его циклическая структура состоит из двух идентичных половин и содержит два остатка новой природной β-аминокислоты – 3-амино-2-метилокт-7-иновой кислоты (распространённое в англоязычной литературе сокращённое название АМО).

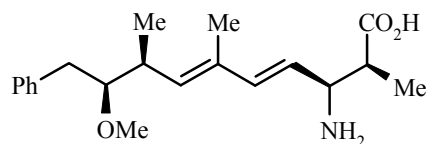
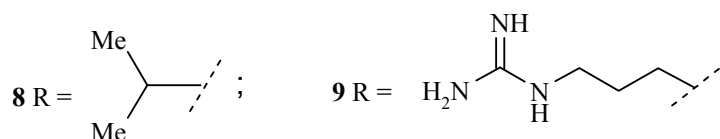


Ончидин (7)

Мотупорин (8) – циклический пентапептид, выделенный из серой водоросли *Theonella swinhoei* Grey (Папуа-Новая Гвинея) [16–18]. Молекула мотупорина содержит 7 асимметрических атомов углерода с установленными конфигурациями хиральных центров, 4 из которых находятся во фрагменте новой природной α -метил- β -аминокислоты **10** с диеновыми связями в β -заместителе, одновременно являющемся боковой цепью пентапептидного цикла (Adda). Абсолютные конфигурации хиральных центров в β -аминокислотном фрагменте – (2*S*,3*S*). К этой же группе циклопентапептидов относится и **нодуларин (9)**, выделенный из планктонной цианобактерии *Nodularia spumigena* [19].



Мотупарин (8), нодуларин (9)



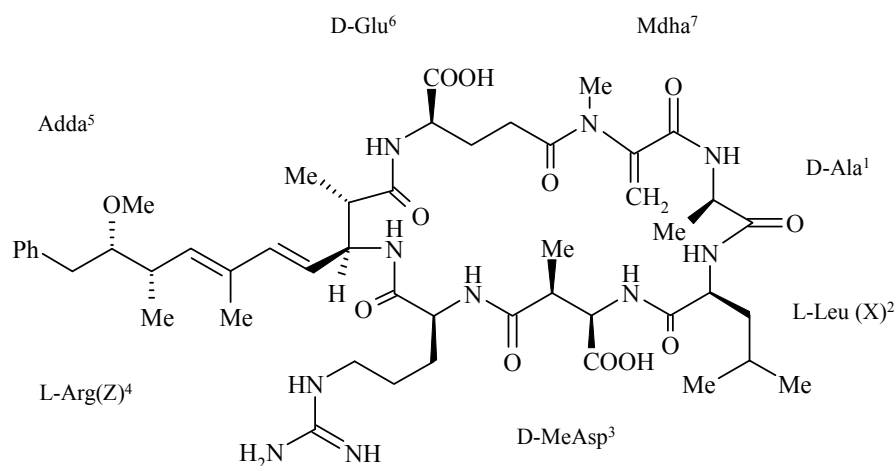
Adda (10)

Фрагмент Adda с той же (2*S*,3*S*)-конфигурацией хиральных центров был обнаружен и в молекулах многочисленного семейства гепатотоксинов – **микроцистинов (11)** [19], продуцируемых при цветении различными видами цианобактерий, живущих как в пресных, так и в солёных водоемах. Употребление воды, загрязненной данными токсинами, нередко приводит к тяжелым отравлениям, а также к случаям с летальным исходом, как людей, так и животных [20].

Микроцистины – циклические гептапептиды, которые могут быть представлены общей формулой [21]:

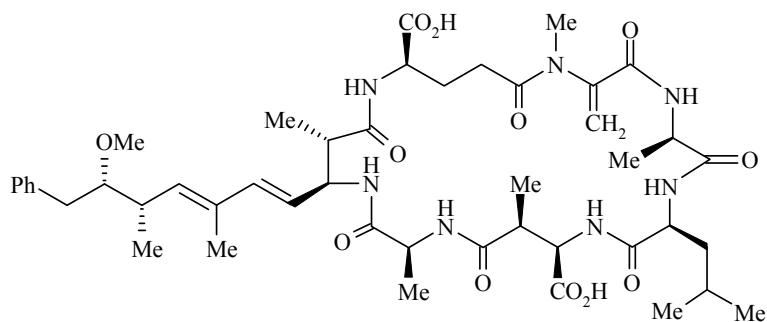
цикло[D-Ala¹-X²-D-MeAsp³-Z⁴-Adda⁵-D-Glu⁶-Mdha⁷], где X и Z – фрагменты различных L-α-аминокислот в положениях 2 и 4 [19]; Mdha – N-метилдегидроаланин и (2*S*,3*S*,8*S*,9*S*)- 4(E), 6(E) – Adda.

На сегодня идентифицировано около 60 изоформ микроцистина [22], из которых наиболее широко распространенным и токсичным является **микроцистин LR (11a)**, содержащий фрагменты L-Leu и L-Arg в положениях 2 и 4 [23]:



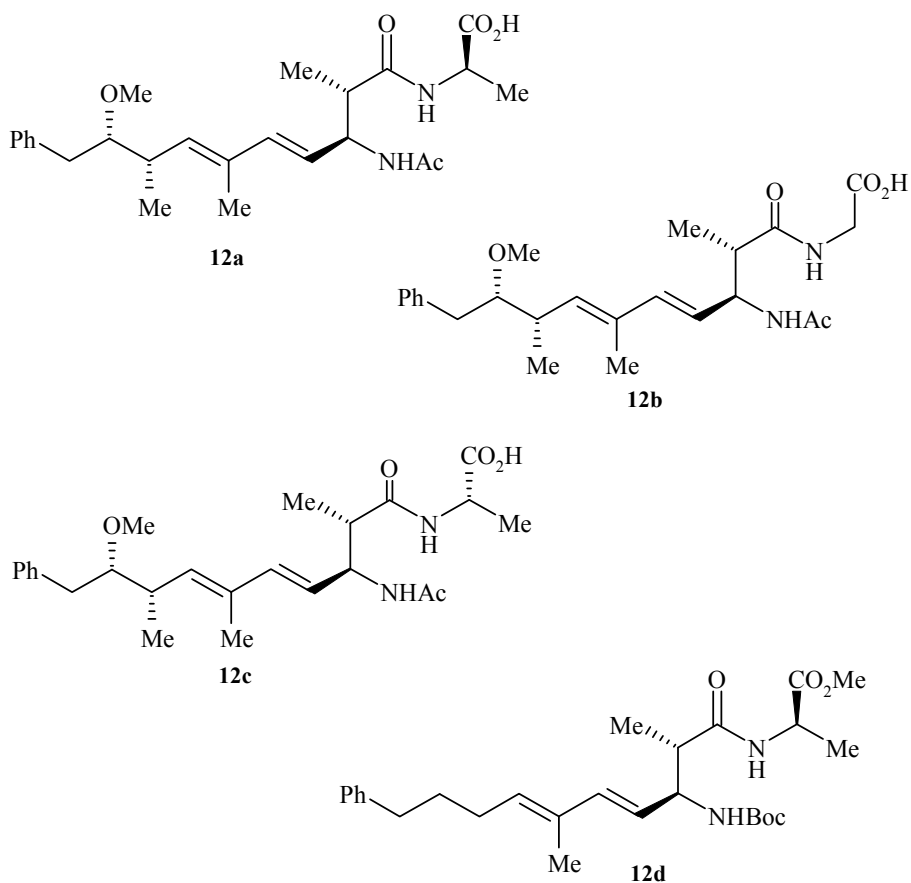
Микроцистин LR (11a)

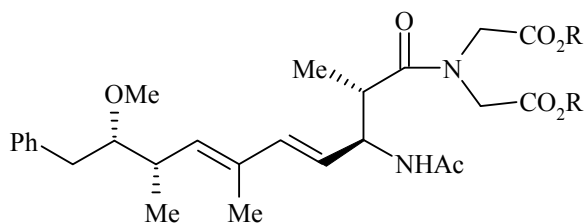
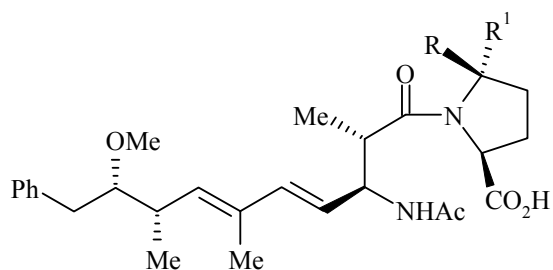
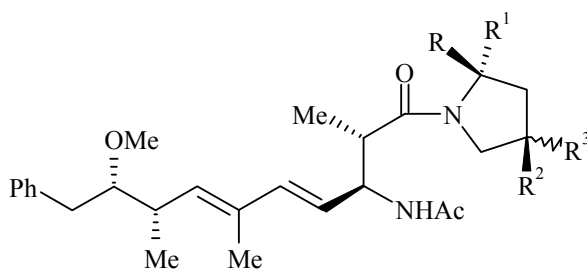
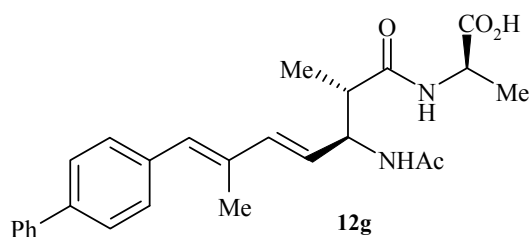
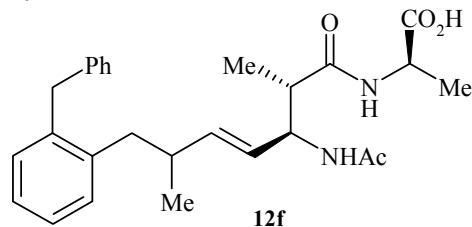
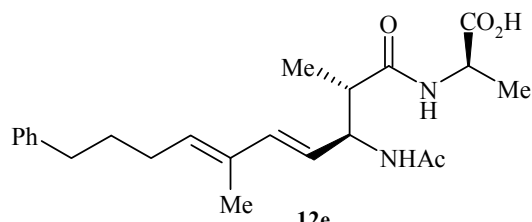
Авторы работы [24] в 1996 г. синтезировали Adda и показали, что даже частичное упрощение структуры микроцистина до дипептида, полученного на основе N-ацетилированных Adda и единственной дополнительной аминокислоты, сохраняет способность ингибировать протеинфосфатазы 1 и 2A в наномолярных количествах и что дальнейшее упрощение структуры Adda приводит только к неактивным соединениям. В 2003 г., внося некоторые структурные изменения в молекулу Adda и в целях изучения связи структура–активность в молекуле **микроцистина LA (11b)**, эти же авторы получили дипептиды **12a–r** на основе Adda, её N-ацелированных производных и их структурных аналогов, а также производных природных и неприродных α-аминокислот и пирролидина [25].



Микроцистин LA (11b)

Следует заметить, что некоторые из синтетически полученных соединений являются неэнантимерными диастереоизомерами (12a, 12c и 12o, 12p). В каждой из этих пар различаются абсолютные конфигурации только одного из пяти имеющихся асимметрических атомов углерода в дипептиде (в аланиновом фрагменте).





Синтетические дипептиды 12a–r на основе структурных аналогов Adda [25]

h R = R¹ = R² = R³ = H, i–k R = CO₂H, R¹ = R³ = H, i R² = H, j R² = OTIPS, k R² = CO₂H;
 l R = R³ = CO₂H, R¹ = R² = H; m R = R² = R³ = H, R¹ = CO₂H; n R = R³ = H, R¹ = R² =
 CO₂H; o R = CO₂H, R¹ = H; p R = H, R¹ = CO₂H; q R = Me, r R = H

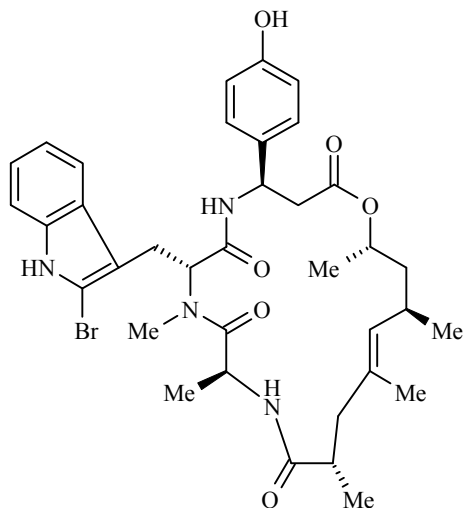
Все эти родственные дипептиды с разной степенью активности и

селективности ингибируют протеинфосфатазы 1 и 2А (отношение селективности PP1/PP2A от 1 : 1.3 до 1 : 22), причем дипептид **12a**, у которого такая же стереохимия в аланине, что и у Adda в глутамине, проявляет самую сильную ингибирующую активность, а дипептид **12c**, в синтезе которого был использован другой природный (*S*)-изомер аланина, оказался менее сильным, но более специфичным ингибитором для PP2A (1 : 22). Интересно отметить, что сам микроцистин **11b** не проявляет PP1/PP2A специфичности при ингибировании [25].

Таким образом, не удивительно, что соединения **8–12**, содержащие фрагмент Adda в своих молекулах, а также сама Adda, являются сильными ингибиторами протеинфосфатазы 1 и 2А [26]. Связывание токсина с протеинфосфатазами 1 и 2А приводит к очень значительным нарушениям важных клеточных механизмов и, в конечном итоге, к разрушению клеток [25, 27].

2. Циклические пептиды с фрагментами β^3 -ариламинокислот

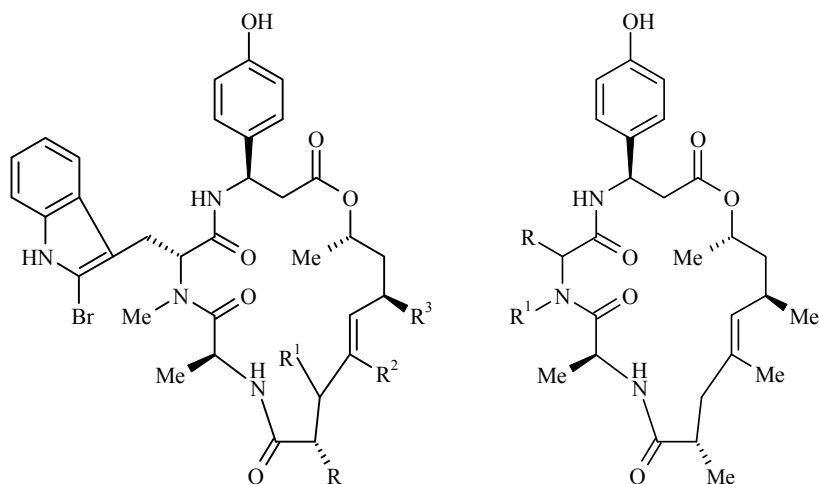
В 1986 г. появились два сообщения [28, 29], опубликованные независимо друг от друга различными авторами, о выделении из морской губки *Jaspis splendens* и установлении строения одного и того же биологически активного пептида **13**. Авторы назвали его **джасплакинолидом** и **джаспамидом** соответственно. Этот метаболит содержит в своем составе не замещенную в α -положении и имеющую 4-гидроксифенильный заместитель в β -положении β -аминокислоту – (*R*)- β -тирозин, карбоксильная группа которого образует в цикле не пептидную, а сложноэфирную (лактонную) связь.



Джасплакинолид (или джаспамид) (**13**)

Джаспамид обладает цитотоксическим действием и, проявляя активность *in vitro* против 36 клеточных культур различных опухолей, является перспективным антираковым препаратом [30–32]. Джаспамид также проявляет противоглистные, инсектицидные и противогрибковые свойства [7].

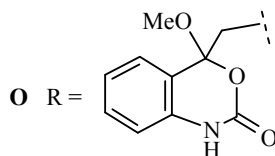
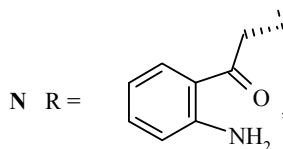
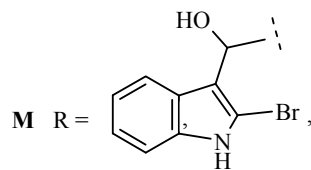
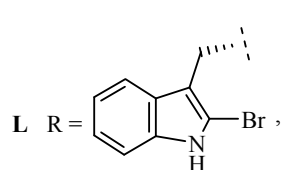
В результате дальнейших исследований цитотоксических соединений, выделенных из губок *Jaspis* sp., были открыты джаспамиды Н–К [33], а затем джаспамиды L–O [34] – близкие структурные аналоги.



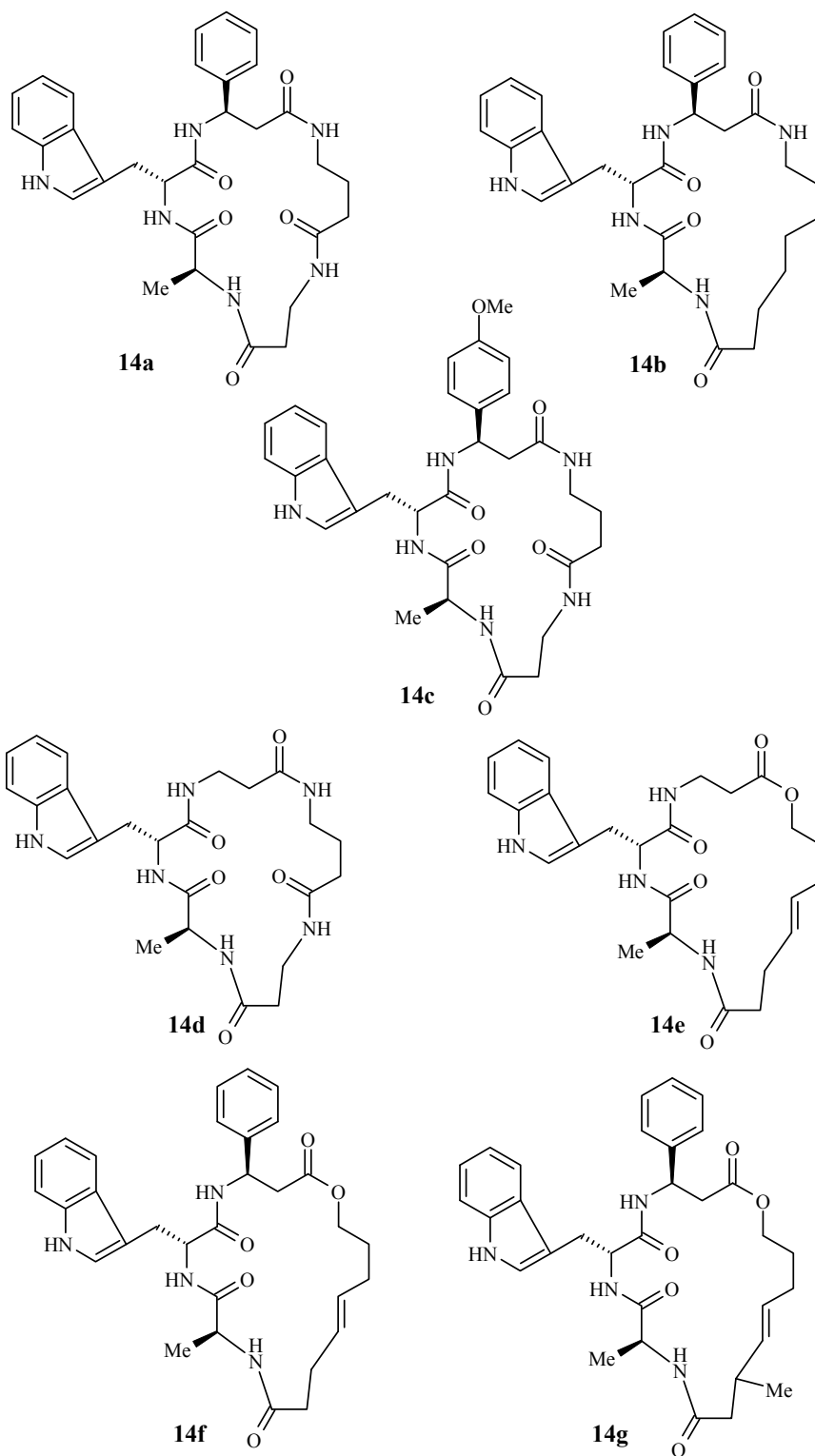
Джаспамиды Н–К (13) [33]

Джаспамиды L–O (13) [34]

H R = R² = Me, R¹ = R³ = H; **I** R = R¹ = H, R² = R³ = Me; **J** R = R² = R³ = Me, R¹ = OH;
K R = R³ = Me, R¹ = H, R² = CH₂OH, **L** R¹ = H, **M–O** R¹ = Me



Для решения традиционной проблемы связи структуры с биологической активностью были синтезированы 7 близких аналогов джаспамиды – соединения **14a–g**, содержащие (**a–c,f,g**) и не содержащие (**d,e**) арильный заместитель в β-аминокислотном фрагменте циклопептида, а также содержащие (**e–g**) и не содержащие (**a–d**) лактонную связь в цикле [35]. Однако ни одно из этих соединений не обладало ожидаемой цитотоксичностью. Авторы предположили, что, хотя наличие трипептидного фрагмента джаспамиды имеет решающее значение для проявления ими биоактивности, нельзя недооценивать важность наличия и пропионатного фрагмента в структуре джаспамиды (лактонной связи), который был также модифицирован авторами и, по всей видимости, обеспечивает необходимую липофильность и правильную ориентацию трипептидного циклического скелета молекулы джаспамиды в пространстве.

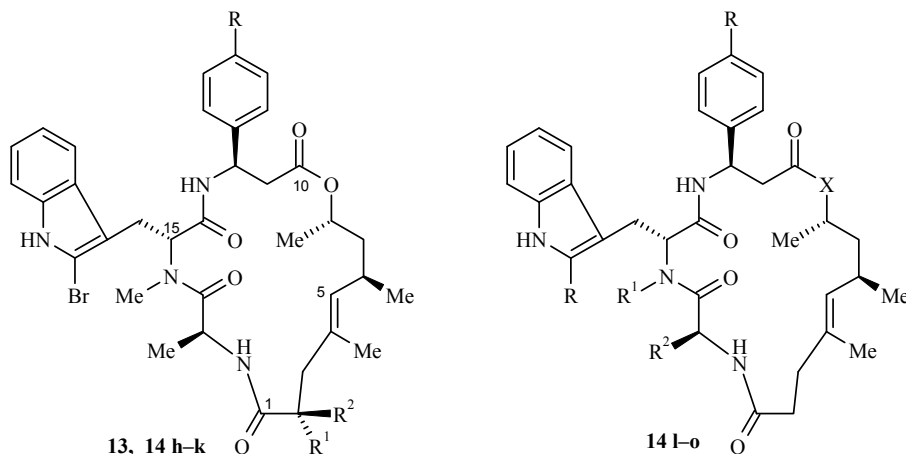


Синтетические аналоги джаспамида 14a–g [35]

Совсем недавно были синтезированы 8 новых производных джасплакинолида **14h–o** [36]. Для всех полученных соединений было оценено их воз-

действие на рост линии клеток человеческой лимфомы Беркитта (СА46) и цитотоксичность. Соединения **14h,i** и особенно **14j**, имеющие лактонную группу в цикле, демонстрировали активность, близкую к активности природного джасплакинолида.

Интересно отметить, что в соединении **14j** фенольная группа OH заменена на метоксильную, а атом С(2) уже не асимметрический [36].

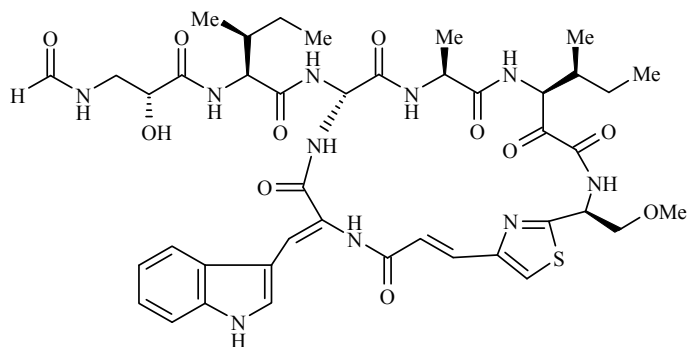


Джасплакинолид (**13**) и его синтетические аналоги **14h–o** [36]

13 R = OH, R¹ = Me, R² = H; **14 h** R = OMe, R¹ = Me, R² = H; **i** R = OMe, R¹ = H, R² = Me;
j R = OMe, R¹ = R² = H; **k** R = R¹ = R² = H; **l–n** X = O, **l** R = Br, R¹ = H, R² = Me;
m R = H, R¹ = R² = Me; **n** R = Br, R¹ = Me, R² = H; **o** R = Br, R¹ = R² = Me, X = NH

3. Циклические пептиды с фрагментами β²-гидроксиаминокислот

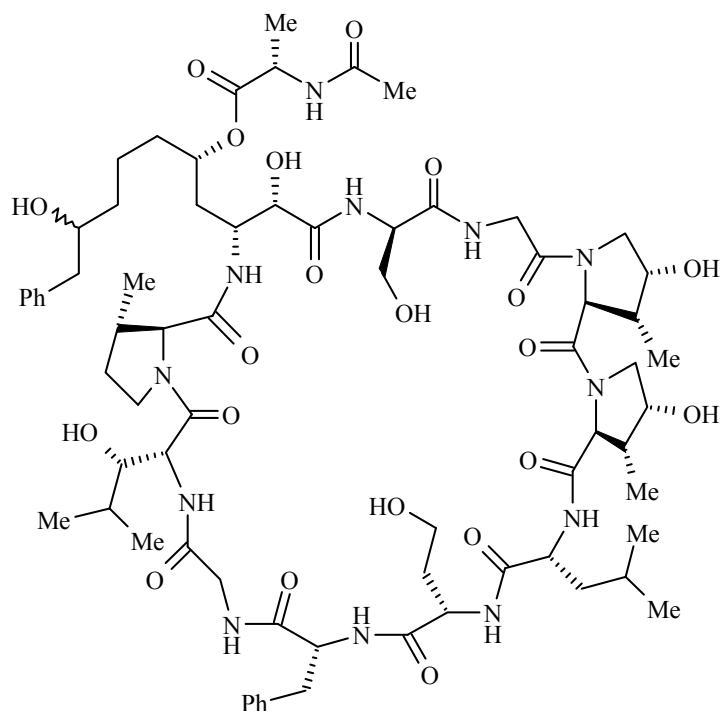
Некоторые циклические пептиды, выделенные из губок или морских водорослей, содержат очень важную β-амино-α-гидроксиаминокислоту. Так, в губке *Theonella* найден в малых количествах **керамамид F (15)**, оказывающий цитотоксическое действие на клетки опухолевых линий эпидермальной карциномы KB и мышинной лимфомы L1210 [37]. Он является циклическим природным пептидом и содержит в своем составе фрагмент изосерина с (2R)-конфигурацией, правда не в цикле пептида, а в его боковой цепи.



Керамамид F (**15**)

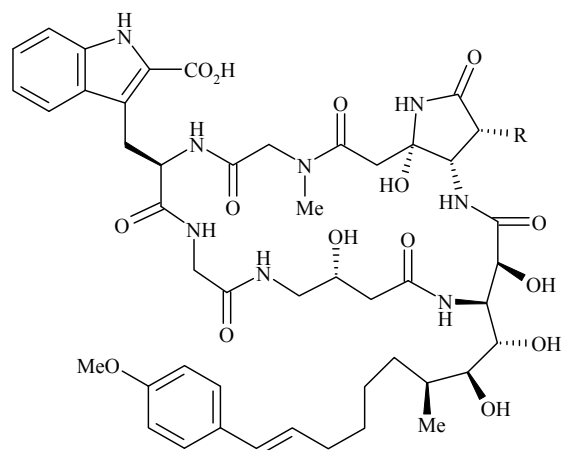
Циклический декапептид **сцитонемин А (16)**, выделенный из цианобактерии *Scytonema* sp. (штамм U-3-3) [38], является сильным антагонистом кальция. Кроме протеиногенных α-аминокислот молекула сци-

тонемина содержит 3-амино-2,5,9-тригидрокси-10-фенилдекановую кислоту (Ahda). Последняя является новой (найденной в природе) β -амино- α -гидрокси кислотой с четырьмя асимметрическими атомами углерода, три из которых имеют (2*S*,3*R*,5*S*)-конфигурацию, участвующую в образовании цикла и своей карбоксильной группой, и α - и β -атомами углерода, при этом ее семиуглеродный β -заместитель является боковой цепью цикла пептида.



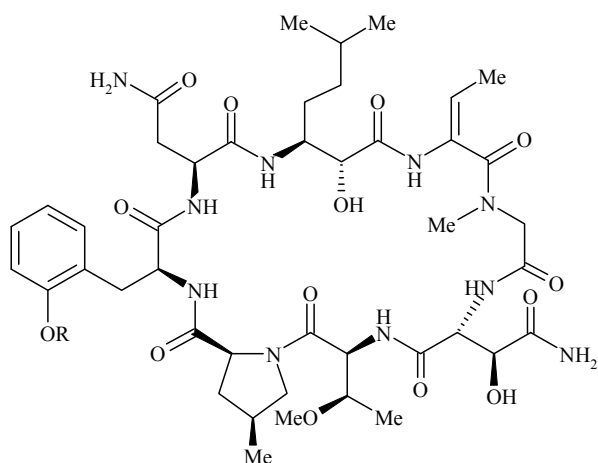
Сцитонемин А (16)

Циклические гексапептиды **микросклеродермины (17)** выделены из глубоководной морской губки вида *Micro Scleroderma* [39]. Структуры микросклеродерминов А и В очень похожи, но различаются наличием (А) или отсутствием (В) третьего хирального центра в γ -лактамом цикле. Они оба содержат β -аминододеценую кислоту с тремя гидроксигруппами и пятью асимметрическими атомами углерода, называемую в англо-язычной литературе АММТД, в молекуле которой, как и в молекуле сцитонемина, её β -заместитель является боковой цепью цикла. Показано, что оба микросклеродермина обладают сильной противогрибковой и антипролиферативной активностью (способностью подавлять рост клеток) [39].



Микросклеродермины А и В (17)
 А R = OH, В R = H

Установлена структура и изучена биологическая активность двух новых **пертамидов С и D (18)**, выделенных из губки *Theonella swinhoei* (Соломоновы острова) [40]. В молекулах обоих имеются фрагменты трёх β-аминокислот: 3-амино-2-гидрокси-6-метилгептановой (Ahmha), (2*R*,3*S*)-β-ОН-Asn и незамещенного (*S*)-Asn. Оба циклопептида проявляют сильную противовоспалительную активность.

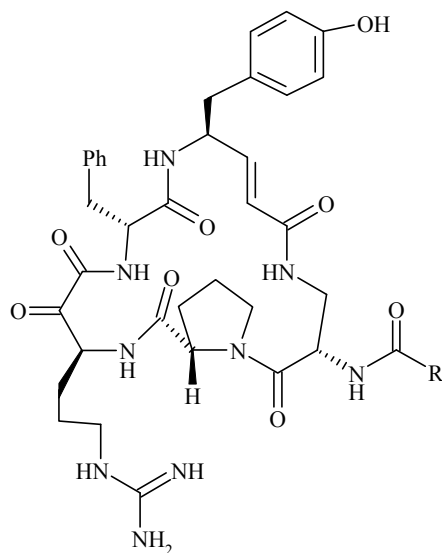


Пертамиды С и D (18)
 С R = OH, D R = H

4. Циклические пептиды с фрагментами α,β-диаминокислот

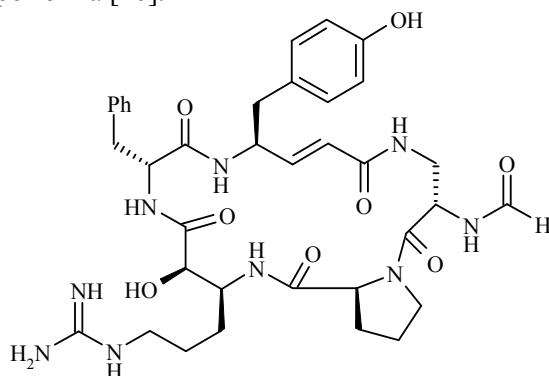
Циклические пентамиды, **циклотеонамиды (19)**, выделенные из губки *Theonella swinhoei* [41], содержат фрагмент амида (циклического амина) (2*S*)-α,β-диаминопропионовой кислоты и ингибируют тромбин, трипсин и плазмин – сериновые протеазы. Сериновые протеазы – ферменты, способные разрезать белки, гидролизуя пептидные связи, и отличающиеся от других протеаз наличием в своём активном центре аминокислоты серина. Серпины (англ. *serpins*, сокращение от *serine protease inhibitor*) – группа белков, которые имеют определённое структурное сходство между собой и многие из которых ингибируют сериновые протеазы. Например, дефи-

цит антитромбина в организме приводит к тромбозам, а дефицит анти-трипсина является причиной эмфиземы – прогрессирующего заболевания легких [42–44]. Циклотеонамиды, которые были изолированы из морской губки *Theonella swinhoei*, (собранной на острове Хиидзима, в 300 км южнее Токио) в своем составе содержат фрагменты двух новых аминокислот – *o*-кетогомоаргинина (K-Arg) и винилога тирозина. Способность циклотеонамидов ингибировать сериновые протеазы была объяснена наличием R-кетогруппы в K-Arg-остатке [45].



Циклотеонамиды **A** и **B** (**19**) **A** R = H, **B** R = Me

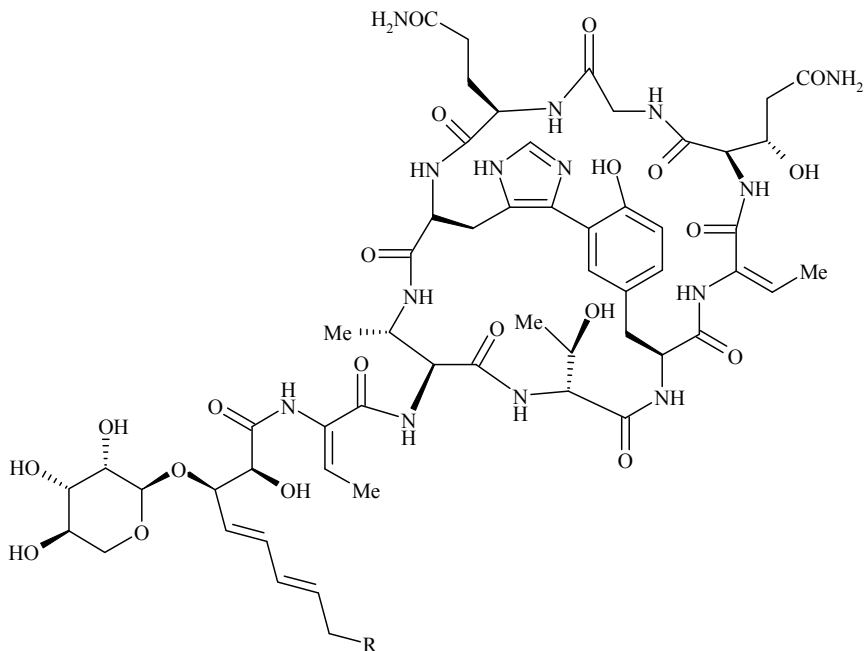
В поисках новых ингибиторов сериновых протеаз авторами работы [46] из губок *Theonella swinhoei* (также с острова Хиидзима) были выделены 6 новых пептидов, родственных циклотеонамидам **19**, – псевдотеонамиды. Из них 5 оказались линейными (не приведены в данном обзоре), шестой же представлял собой **дигидроциклотеонамид A (20)**, отличающийся от циклотеонамида **19** только одной восстановленной кетогруппой и поэтому имеющий в цикле, кроме (2*S*)- α,β -диаминопропионовой кислоты, еще и фрагмент (2*R*,3*S*)- β -амино- α -гидроксикислоты. Соединение **20** является ингибитором тромбина [46].



Дигидроциклотеонамид **A** (**20**)

Описаны представители бициклических полипептидов, выделенных из морской губки *Aciculites orientalis* – **ацикулитины A–C (21)** [47], содер-

жащие фрагмент необычного гистидинтирозинового мостика. Эти бициклы были первыми гликозилированными (по фенольной гидроксигруппе) циклопептидами, выделенными из морских организмов. В составе молекул ацикултина имеется фрагмент (2*S*,3*S*)- α,β -диаминопропионовой кислоты. Ацикултины проявляют антигрибковые свойства и цитотоксичность по отношению к клеточной линии рака кишечника *HCT-116* [47].



Ацикултины А–С (21)
 А R = C₅H₁₁, В R = C₆H₁₃, С R = C₇H₁₅

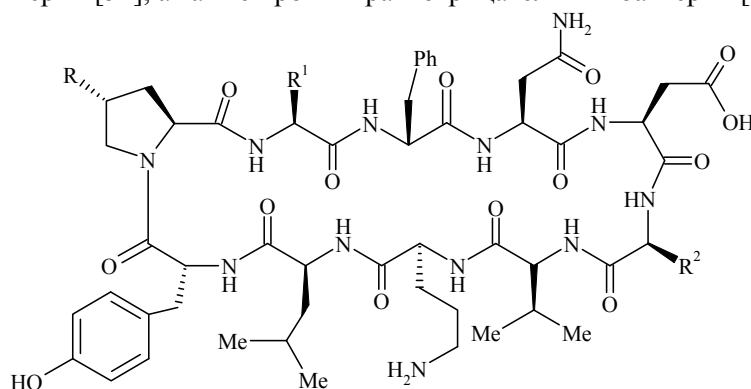
5. Циклические пептиды с фрагментами Asn (Asp) и $\beta^{2,3}$ -незамещенных аминокислот

Многие молекулы природных циклопептидов, представленные в разделах 1–4, также содержат фрагменты незамещенных и/или β -замещенных Asn (Asp), которые можно рассматривать не только как α -, но и как β -аминокислоты. В этом разделе рассмотрены пептиды с большим содержанием фрагментов Asn вместе с замещенными или незамещенными β -аминокислотами или без них.

Цитотоксические теонелламиды А–F (22), выделенные из *Theonella* sp., (остров Хиидзима), представлены в работах [48, 49] двумя общими формулами соединений А, D, E (гликопептиды) и В, С, F.

Эти мостиковые полипептиды содержат в своих молекулах фрагменты Asn и β -ОНAsn, а также, α -незамещенной (А–F) и (*S*)- α -гидрокси- β -аминокислот (А, В). Теонелламиды обладают антигрибковыми свойствами и по механизму своего действия представляют новый класс стеролсвязывающих антигрибковых соединений [50].

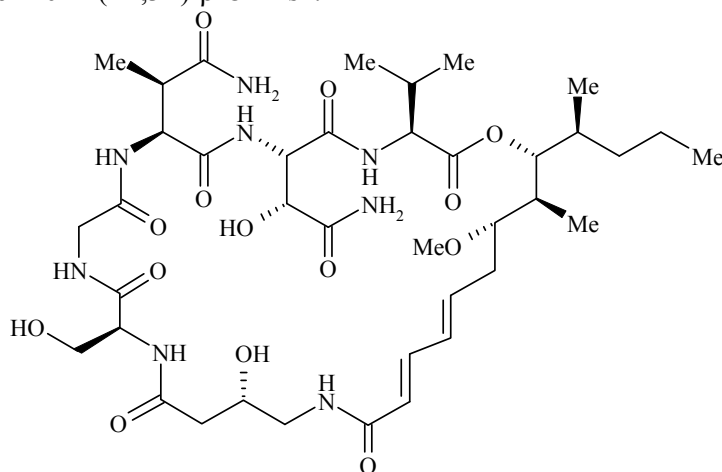
Лолоатины А–D (25) – циклические декапептиды, имеющие в своем составе фрагменты (*S*)-Asn и (*S*)-Asp. Лолоатины представляют новое семейство циклических декапептидов, впервые обнаруженных в лабораторных бактериальных изолятах МК-PNG-276А, полученных из биологического материала (собиран с рифов острова Лолоата Папуа-Новой Гвинеи). Бактерии предварительно были отнесены к роду *Bacillus* [53]. Позже лолоатин А был выделен и из штамма грам-положительных спорообразующих бактерий *Brevi Bacillus laterosporus* [54]. Лолоатины А–D обладают *in vitro* активностью против метицилинустойчивого *Staphylococcus aureus*, ванкомицинустойчивых энтерококков, устойчивых к лекарственным препаратам *Streptococcus pneumoniae* [53], активностью против цианобактерий [54], а также против грам-отрицательных бактерий [55].



Лолоатины А–D (25)

А, В R = H, R¹ = бензил, **А** R² = *n*-гидроксибензил, **В** R² = 1H-индолил-3-метиленил, **С** R = H, R¹ = R² = 1H-индол-3-метиленил; **Д** R = OH, R¹ = бензил, R² = 1H-индол-3-метиленил

Нагахамид А (26) [56] – депсипептид, проявляющий слабое антибактериальное действие по отношению к грам-положительным и грам-отрицательным бактериям, является одним из многочисленных циклопептидов, выделенных из морской губки семейства *Theonella swinhoei*. В молекулу нагахамида входят только фрагменты двух замещенных аспарагинов: (2*S*,3*R*)-β-Ме- и (2*R*,3*R*)-β-ОНAsn.

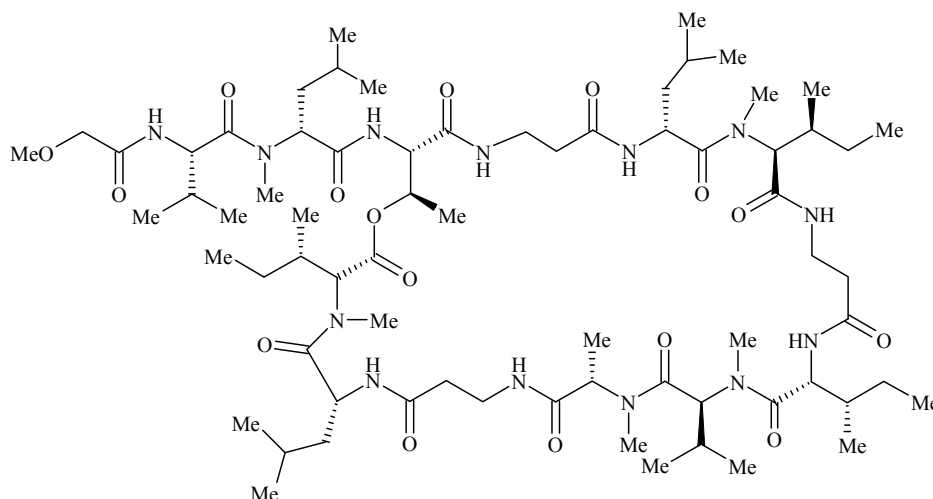


Нагахамид А (26)

Кошикамид В (27), выделенный из двух различных коллекций морской губки *Theonella* sp, является циклическим пептидолактоном,

состоящим из 17 остатков аминокислот, из которых 6 – протеиногенных, 2 аминокислоты – являются D-изомерами протеиногенных аминокислот, 7 – N-метилированных аминокислот, N(δ)-карбомоил Asn и 2-(3-амино-2-гидрокси-5-оксопирролидин-2-ил)пропионовой кислоты. В молекулу кошикамида входят 5 фрагментов незамещенных (S)-Asn и только здесь присутствует фрагмент α -незамещенной β,γ -диаминомасляной кислоты (в составе γ -аминолактонного цикла). Этот пептид проявляет цитотоксичность против клеточных линий мышинной лейкемии P-388 и рака кишечника человека HCT-116 [57].

Теонеллапептолид (28) – противогрибковый циклический пептид, выделенный из известной губки *Theonella swinhoei* и содержащий лактонную связь и три фрагмента природной α,β -незамещенной β -аминопропионовой кислоты, а также отличающийся от природных макроциклических пептидов отсутствием в молекуле фрагментов незамещенного и/или β -замещенного Asn [58].



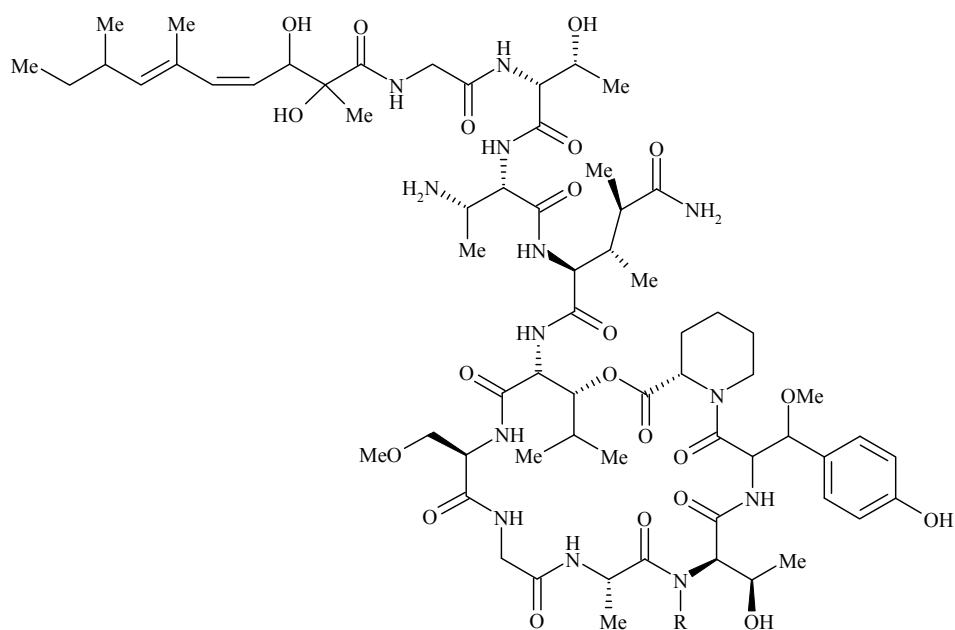
Теонеллапептолид (28)

6. Циклические пептиды папуамиды – ингибиторы ВИЧ

К классу папуамидов, содержащих фрагменты β -аминокислот, относятся папуамиды, мирабамиды и неамфамиды [59], а также теопапуамиды, имеющие много общего в структурах и биологических свойствах.

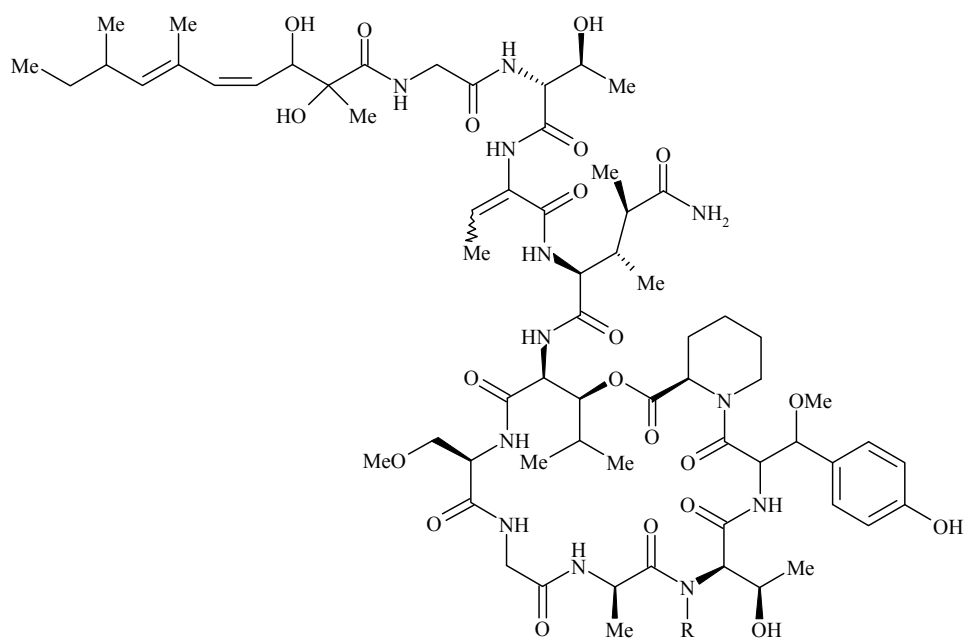
Папуамиды А и В – циклические депсипептиды, выделенные из губок из *Theonella mirabilis* (Папуа-Новая Гвинея) и *Theonella swinhoei* [60], содержат в цикле лактонную связь, а в боковой цепи линейный пентапептид с входящим в его состав фрагментом (2S,3S)- α,β -диаминомасляной кислоты со свободной β -аминогруппой. Было показано, что папуамиды являются ингибиторами ВИЧ и действуют как "entry inhibitor"

(ингибирующий вирус на входе в клетку), предотвращая проникновение вируса в клетку. Причем, папуамиды воздействуют непосредственно на вирус, предположительно, повреждая его мембрану [59]. Папуамид А, кроме того, ингибирует рост клеточной линии *HCT-116* [59].



Папуамиды А, В (29)

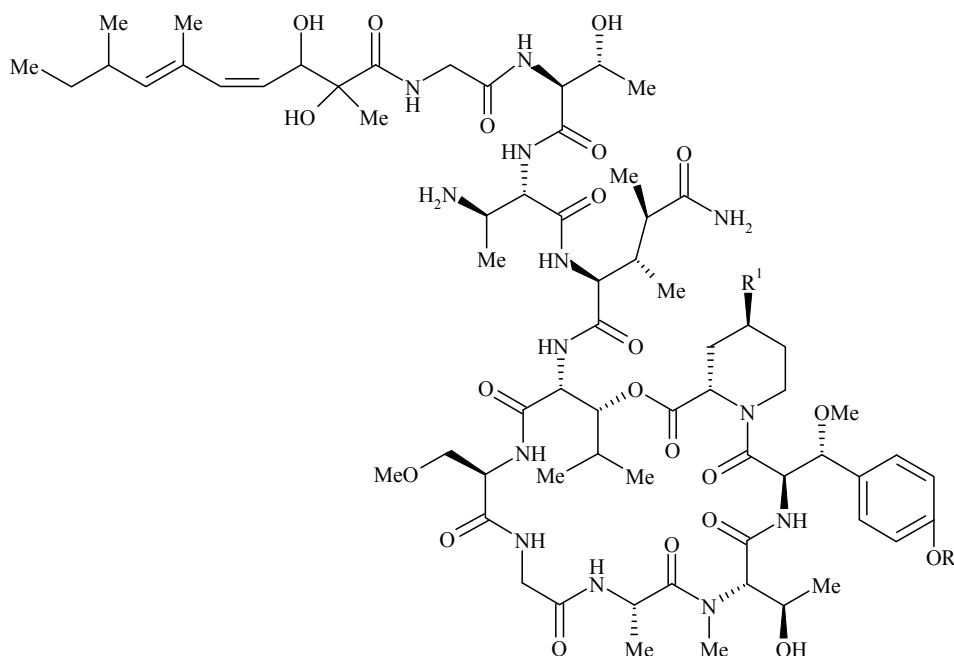
А R = Me, В R = H



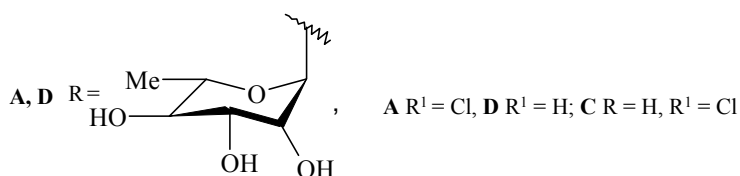
Папуамиды С, D (29) С R = Me; D R = H

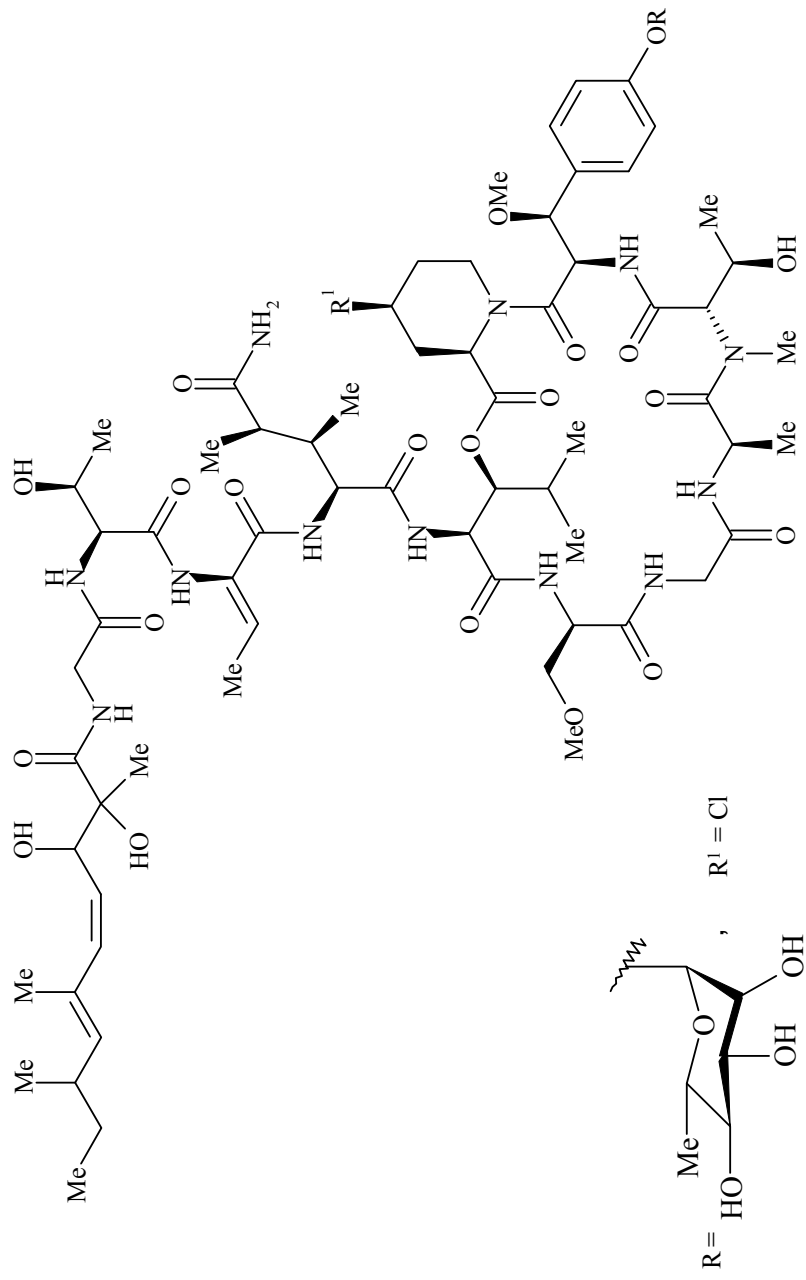
Циклические депсипептиды **мирабамиды А–D (30)** были выделены из

морской губки *Siliquariaspongia mirabilis* (собранный в Микронезии). Боковая цепь мирабамидов А–D структурно не отличается от боковой цепи папуамидов А, В, за исключением различающейся конфигурации фрагмента α,β -диаминомасляной кислоты: в мирабаминах она (2*S*,3*R*), а в папуамидах (2*S*,3*S*), но и там, и там аминокислоты имеют незамещенную аминогруппу в β -положении. Циклическая структура гексапептидов всех мирабамидов и папуамидов очень схожа. Мирабамиды также содержат лактонную связь в цикле, различаются только некоторыми заместителями у атома азота и у некоторых асимметрических атомов углерода цикла, из-за наличия или отсутствия заместителей у которых и их старшинства абсолютные конфигурации также различаются. К тому же, мирабамиды А и С – гликопептиды. Мирабамиды А–D ингибируют проникновение ВИЧ в клетку. Кроме того соединения А–С проявляют антигрибковую и антибактериальную активность [61].



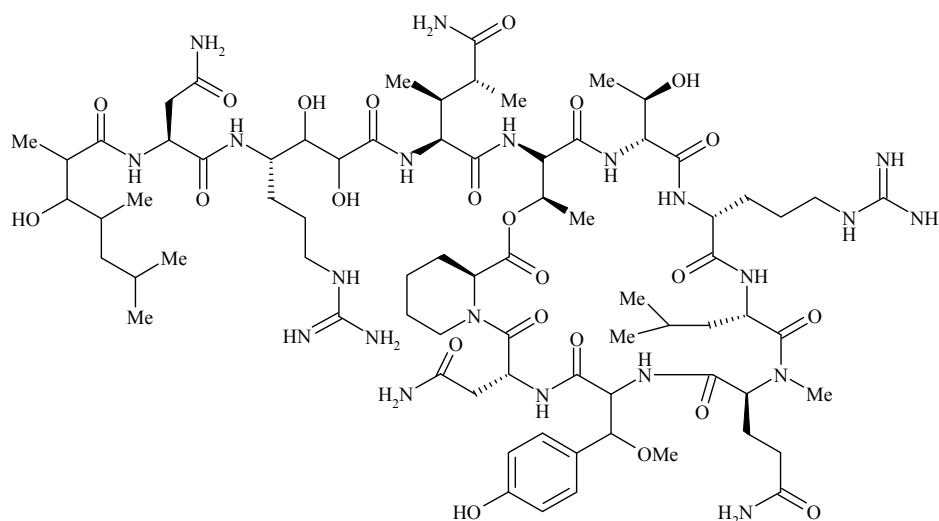
Мирабамиды А, С, D (30)





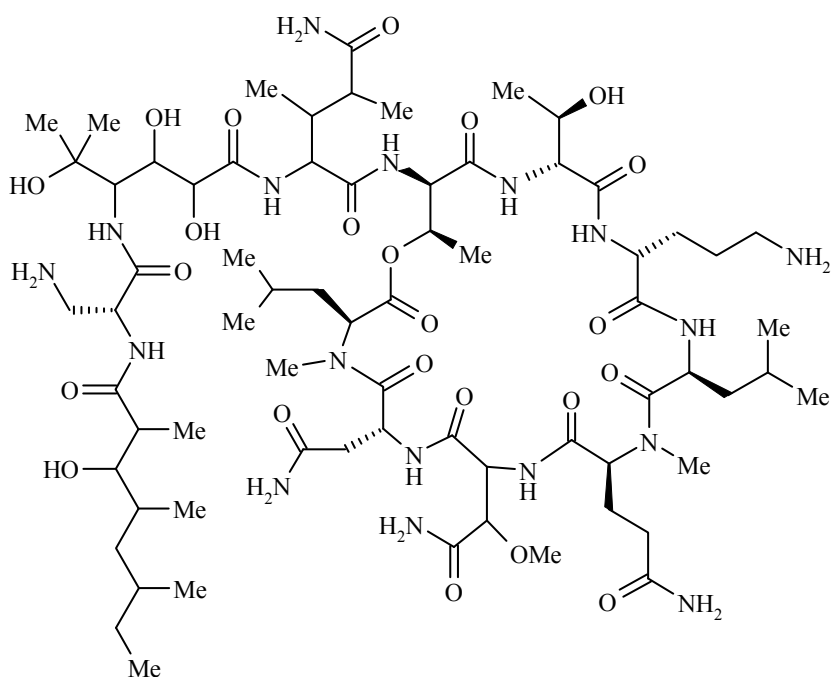
Авторы работы [59] испытали анти-ВИЧ-активность папуамидов С и D и мирабамида В, не содержащих в β -положении диаминокислоты незамещенную аминогруппу (α,β -диаминокислота превратилась в α -енаминокислоту), структуры которых существенно отличаются от вышеописанных соответствующих папуамидов и мирабамидов. Оказалось, что эти аналоги тоже проявляют вируцидную активность, то есть присутствие α,β -диаминокислотного фрагмента в папуамидах и мирабамидах, по-видимому, совсем не обязательно, так как экспериментально доказано, что все приведенные в этой работе соединения проявляют анти-ВИЧ-активность *in vitro* [59].

Бициклический гептапептид этого класса соединений – **неамфамид (31)**, содержит в цикле лактонную связь, но несколько структурно отличается от папуамидов и мирабамидов тем, что у него линейная гексапептидная боковая цепь не содержит фрагмента α,β -диаминокислоты, а имеет остаток α,β -незамещенной β -аминокислоты в составе Asn-фрагмента тоже со свободной аминогруппой. Неамфамид А, выделенный из морской губки *Neamphius huxleyi* (Папуа-Новая Гвинея), является ВИЧ-ингибитором [62].



Неамфамид (31)

Фрагмент (2*R*)-диаминопропионовой кислоты с незамещенной β -аминогруппой в боковой цепи линейного пентапептида содержится и в циклическом гептапептиде **теопапуамиде (32)**, выделенном из губки *Theonella swinhoei* (Папуа-Новая Гвинея). В его цикле также есть лактонная связь [60, 63]. Несмотря на то, что теопапуамид проявлял цитотоксичность в отношении клеточной линии *CEM-TART*, экспрессирующей регуляторные белки ВИЧ – *tat* и *rev*, а также – клеточной линии рака кишечника человека – *HCT-116*, ВИЧ-ингибирующего эффекта отмечено не было [63].



Теопапумид (32)

Итак, что же общего и в чем разница в структурах у представителей класса папуамидов? Все они содержат в боковой цепи гекса- (папуамид, мирабаамид) или гептациклопептида (теопапумид и неамфамид) фрагмент α,β -диаминокислоты с β -незамещенной аминогруппой (в папуамиде и мирабаамиде – фрагмент диаминоасляной кислоты, в неамфамиде и в теопапумиде – диаминопропионовой кислоты), правда, с различающимися конфигурациями хиральных центров в (2*S*,3*S*)-папуамиде и в (2*S*,3*R*)-мирабаамиде, и одинаковыми (2*R*)-конфигурациями в неамфамиде и теопапумиде. Однако, если в боковой цепи папуамида и мирабаамида имеется диеновая система связей, то у неамфамида и теопапумида она отсутствует. Все эти соединения имеют в цикле лактонную связь, но только в теопапумидном цикле отсутствует фрагмент α -пиперидин-карбоновой кислоты, карбоксильная группа которой и образует лактонную связь в папуамиде, мирабаамиде и неамфамиде. В теопапумиде лактонная связь образована валином.

Морские организмы, такие как цианобактерии и морские губки, являются неисчерпаемым источником для разработки новых лекарственных препаратов. Из рассмотренной литературы следует, что β -аминокислоты и их производные в виде фрагментов входят в состав биологически активных природных соединений, обладающих: цитотоксической активностью (соединения 3–7, 13, 15, 16, 29, 32); противогрибковой активностью (соединения 1, 2, 17, 21–24, 28), причем, соединение 22 по механизму

Пути возможных превращений α -аминокислот в β -аминокислоты

в процессе нерибосомального протеинового синтеза [5]

Схема 1

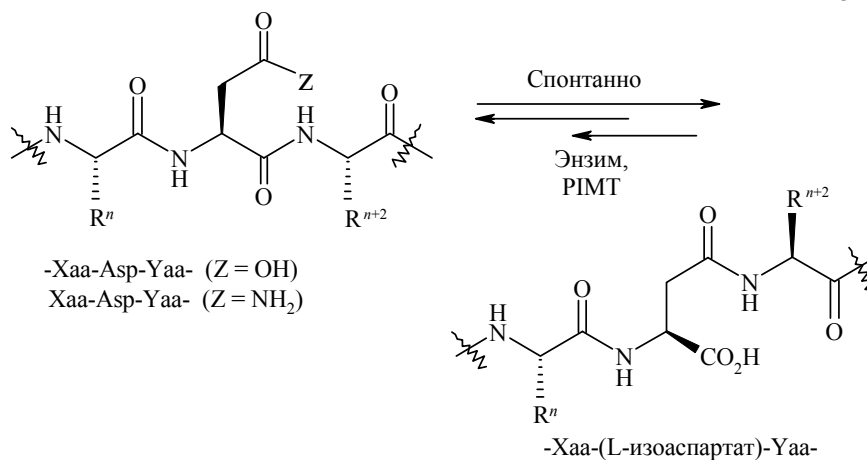


Схема 2

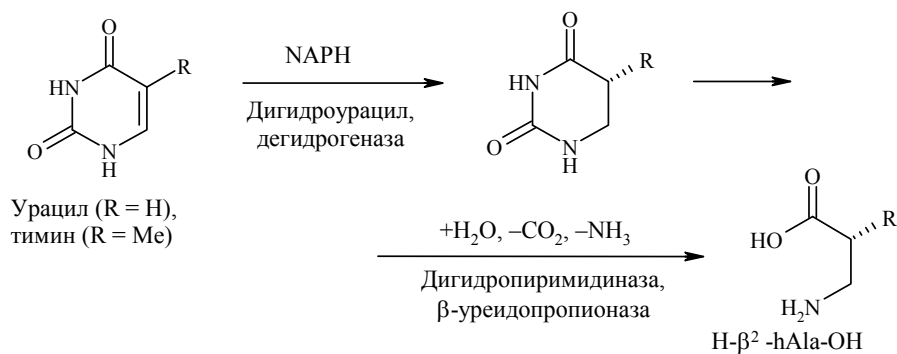


Схема 3

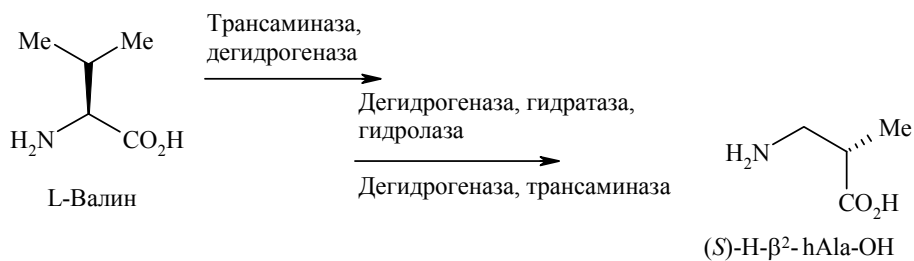
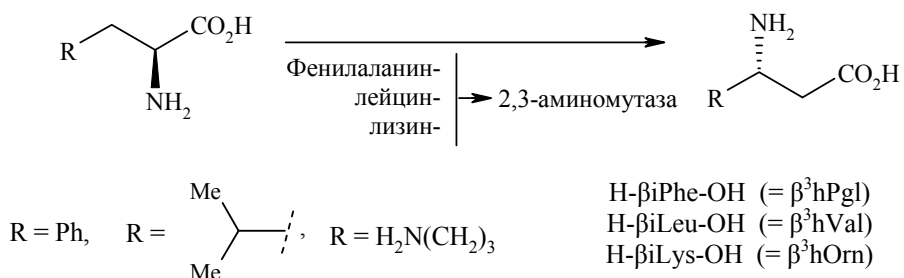


Схема 4



своего действия представляет новый класс противогрибковых соединений;

противовоспалительной (18) и антимикробной (25, 26). Соединение 16 является антагонистом Ca^{2+} ; соединение 19 ингибирует действие ряда сериновых протеаз, а пептиды 29–31 способны ингибировать проникновение ВИЧ в клетку. Соединения 8–11 обладают гепатотоксичностью.

Таким образом, подводя итоги представленных материалов, свидетельствующих о наличии такого широкого спектра биологического действия у циклических моно- и полипептидов, выделенных из морских организмов и имеющих в составе своих молекул фрагменты β -аминокислот только в циклах (соединения 1–9, 11, 16–26, 28); только в боковой цепи (пептиды 15, 29, 30); и в цикле, и в боковой цепи (вещества 27, 31, 32); содержащих лактонную связь в цикле (структуры 1–7, 13, 27, 29–32) и не содержащих ее (все остальные циклопептиды), нельзя сказать, что только наличие в них β -аминокислотных фрагментов и их стереохимия должны влиять на биологическую активность.

Однако, как же все-таки могли появиться фрагменты β -аминокислоты в этих живых организмах? Известно, что все циклопептиды, выделенные из различных природных объектов, являются продуктами метаболизма различных микроорганизмов. В работе Зеебаха [5] представлены предполагаемые пути образования непротеиногенных β -аминокислот в процессе азличных биохимических превращений. Образование β -пептидных фрагментов в белке через перегруппировку аспарагиновой кислоты (или ее фрагмента) из α - в β -пептидную структуру является спонтанным неферментативным процессом, который происходит достаточно быстро в определенных областях с третичной структурой в Asn–Gly, Asn–Ser, Asn–Gly и Asn–His сегментах (период полужизни от нескольких часов до месяца при 37 °C) (схема 1). Этот процесс белкового старения сопровождается структурными изменениями, которые могут приводить к потере активности и функции белка, как это было обнаружено в бляшках, образованных β -амилоидными пептидными фрагментами в мозге пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера [5]. Для уменьшения физиологических повреждений, возникающих при образовании изоспартата, в процесс включается фермент протеин-L-изоаспартат(D-аспартат)-O-метилтрансфераза (PMT), обнаруженный во многих организмах.

Существует несколько путей возникновения непротеиногенных β -аминокислот в животных организмах [5]. Один из них включает превращение пиримидиновых оснований урацила, цитозина и тимина, входящих в состав РНК и ДНК, в β -аланин (H- β -hGly-OH) (схема 2) или в (*R*)-3-амино-2-метилпропионовую кислоту (H- β^2 -hAla-OH). Другой путь заключается в образовании энантиомерной (*S*)-3-амино-2-метилпропановой кислоты из валина в результате ряда катализируемых ферментами реакций (схема 3). Третий путь – восстановительное аминирование 4-метил-3-оксопентановой кислоты в H- β -hGly-OH. Кроме того, существуют ферменты, известные как аминотазы, которые преобразуют α -аминокислоты в β -аминокислоты (схема 4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Drenner, Diss. ETH No. 14409, ETH – Zürich 2001.
2. J. Podlech, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 477 (1999).
3. M. A. Marahiel, T. Stachelhaus, H. D. Mootz, *Chem. Rev.*, **97**, 2651 (1997).
4. G. Lelais, D. Seebach, *Biopolymers (Peptide Sci.)*, **76**, 206 (2004).
5. D. Seebach, A. K. Beck, D. J. Bierbaum, *Chem. Biodiversity*, **1**, 1111 (2004).
6. D. Seebach, J. Gardiner, *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1366 (2008).
7. N. Fusetani, S. Matsunaga, *Chem. Rev.*, **93**, 1793 (1993).
8. G. Cardillo, C. Tomasini, *Chem. Soc. Rev.*, **25**, 117 (1996).
9. D. C. Carter, R. E. Moore, J. S. Mynderse, W. P. Niemczura, J. S. Todd, *J. Org. Chem.*, **49**, 236 (1984).
10. J. S. Mynderse, A. H. Hunt, R. E. Moore, *J. Nat. Prod.*, **51**, 1299 (1988).
11. Y. Kamano, H. Kizu, G. R. Pettit, C. Herald, A. A. Tuinman, R. L. Bontems, *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, **29**, 295 (1987).
12. G. G. Harrigan, W. Y. Yoshida, R. E. Moore, D. C. Nagle, P. U. Park, J. Biggs, V. J. Paul, S. L. Mooberry, T. H. Corbett, F. A. Valeriote, *J. Nat. Prod.*, **61**, 1221 (1998)
13. T. L. Simmons, L. M. Nogle, J. Media, F. A. Valeriote, S. L. Mooberry, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, **72**, 1011 (2009).
14. R. Bai, P. Verdier-Pinard, S. Gangwar, C. C. Stessman, K. J. McClure, E. A. Sausville, G. R. Pettit, R. B. Bates, E. Hamel, *Mol. Pharmacol.*, **59**, 462 (2001).
15. J. Rodriguez, R. Fernandez, E. Quiñoá, R. Riguera, C. Debitus, P. Bouchet, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9239 (1994).
16. T. Hu, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11368 (2002).
17. P. M. Ylioja, A. D. Mosley, C. E. Charlot, D. R. Carbery, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1111 (2008).
18. E. D. de Silva, D. E. Williams, R. J. Andersen, H. Klix, C. F. B. Holmes, T. M. Allen, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1561 (1992).
19. K. L. Rinehart, K. Harada, M. Namikoshi, C. Chen, C. A. Harvis, M. H. G. Munro, J. W. Blunt, P. E. Mulligan, V. R. Beasley, A. M. Dahlem, W. W. Carmichael, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8557 (1988).
20. E. M. Jochimsen, W. W. Carmichael, J. S. An, D. M. Cardo, S. T. Cookson, C. E. Holmes, M. B. Antunes, D. A. de Melo Filho, T. M. Lyra, V. S. T. Barreto, S. M. F. O. Azevedo, W. R. Jarvis, *N. Engl. J. Med.*, **338**, 873 (1998).
21. K. Sivonen, G. Jones, in: *Toxic Cyanobacteria in Water*, I. Chorus, J. Bartram (Eds.), E&FN Spon, London, 1999, p. 41.
22. D. P. Fewer, L. Rouhiainen, J. Jokela, M. Wahlsten, K. Laakso, H. Wang, K. Sivonen, *BMC Evol Biol.*, **7**, 183 (2007).
23. M. Welker, H. von Döhren, *FEMS Microbiol. Rev.*, **30**, 530 (2006).
24. J. M. Humphrey, J. B. Aggen, A. R. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11759 (1996).
25. B. M. Gullledge, J. B. Aggen, H. Eng, K. Sweimeh, A. R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 2907 (2003)
26. C. MacKintosh, K. A. Beattie, S. Klumpp, P. T. W. Cohen, G. A. Codd, *FEBS Lett.*, **264**, 187 (1990).
27. L. Pearson, T. Mihali, M. Moffitt, R. Kellmann, B. Neilan, *Mar. Drugs*, **8**, 1650 (2010).
28. P. Crews, L. V. Manes, M. Boehler, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2797 (1986).
29. T. M. Zabriskie, J. A. Klocke, C. M. Ireland, A. H. Marcus, T. F. Molinski, D. J. Faulkner, C. Xu, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3123 (1986).
30. W. Inman, P. Crews, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2822 (1989).

31. M. R. Bubb, A. M. Senderowicz, E. A. Sausville, K. L. Duncan, E. D. Korn., *J. Biol. Chem.*, **269**, 14869 (1994).
32. G. S. B. Andavan, R. Lemmens-Gruber, *Mar. Drugs*, **8**, 810 (2010).
33. F. Gala, M. V. D'Auria, S. De Marino, V. Sepe, F. Zollo, C. D. Smith, J. E. Copper, A. Zampella, *Tetrahedron*, **64**, 7127 (2008).
34. F. Gala, M. V. D'Auria, S. De Marino, V. Sepe, F. Zollo, C. D. Smith, S. N. Keller, A. Zampella, *Tetrahedron*, **65**, 51 (2009).
35. V. Terracciano, I. Bruno, E. D'Amico, G. Bifulco, A. Zampella, V. Sepe, C. D. Smith, R. Riccio, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 6580 (2008).
36. K. A. Ghosh, Z. L. Dawson, D. K. Moon, R. Bai, E. Hamel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 5104 (2010).
37. F. Itagaki, H. Shigemori, M. Ishibashi, T. Nakamura, T. Sasaki, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **57**, 5540 (1992).
38. G. L. Helms, R. E. Moore, W. P. Niemczura, G. M. L. Patterson, K. B. Tomer, M. L. Gross, *J. Org. Chem.*, **53**, 1298 (1988).
39. C. A. Bewley, C. Debitus, D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7631 (1994).
40. C. Festa, S. De Marino, V. Sepe, M. C. Monti, P. Luciano, M. V. D'Auria, C. Debitus, M. Bucci, V. Vellecco, A. Zampella, *Tetrahedron*, **65**, 10424 (2009).
41. N. Fusetani, S. Matsunaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7053 (1990).
42. M. Nagihara, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6570 (1992).
43. A. Y. Lee, M. Hagihara, R. Karmacharya, M. W. Albers, S. L. Schreiber, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 12619 (1993).
44. S. D. Lewis, A. S. Ng, J. J. Baldwin, N. Fusetani, A. M. Naylor, J. A. Shafer, *Thromb. Res.*, **70**, 173 (1993).
45. B. E. Maryanoff, X. Qiu, K. P. Padmanabhan, A. Tulinsky, H. R. Almond, P. Andrade-Gordon, M. N. Greco, J. A. Kauffman, K. C. Nicolaou, A. Liu, P. H. Brungs, N. Fusetani, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **90**, 8048 (1993).
46. Y. Nakao, A. Masuda, S. Matsunaga, N. Fusetani, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2425 (1999).
47. C. A. Bewley, H. He, D. H. Williams, D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4314 (1996).
48. S. Matsunaga, N. Fusetani, K. Hashimoto, M. Walchli, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2582 (1989).
49. S. Matsunaga, N. Fusetani, *J. Org. Chem.*, **60**, 1177 (1995).
50. S. Nishimura, Y. Arita, M. Honda, K. Iwamoto, A. Matsuyama, A. Shirai, H. Kawasaki, H. Kakeya, T. Kobayashi, S. Matsunaga, M. Yoshida, *Nat. Chem. Biol.*, **6**, 519 (2010).
51. C. A. Bewley, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **59**, 4849 (1994).
52. E. W. Schmidt, C. A. Bewley, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **63**, 1254 (1998).
53. J. M. Gerard, P. Haden, M. T. Kelly, R. J. Andersen, *J. Nat. Prod.*, **62**, 80 (1999).
54. С. А. Крачковский, А. Г. Соболев, Т. В. Овчинникова, А. А. Тагаев, З. А. Якименко, Р. Р. Азизбеян, Н. И. Кузнецова, Т. Н. Шамшина, А. С. Арсеньев, *Биоорг. химия*, **28**, 298 (2002).
55. A. W. Tuin, G. M. Grotenbreg, E. Spalburg, A. J. de Neeling, R. H. Mars-Groenendijk, G. A. van der Marel, D. Noort, H. S. Overkleeft, M. Overhand, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 6233 (2009).
56. Y. Okada, S. Matsunaga, R. W. M. van Soest, N. Fusetani, *Org. Lett.*, **4**, 3039 (2002).

57. T. Araki, S. Matsunaga, Y. Nakao, K. Furihata, L. West, D. J. Faulkner, N. Fusetani, *J. Org. Chem.*, **73**, 7889 (2008).
58. D. P. Clark, J. Carroll, S. Naylor, P. Crews, *J. Org. Chem.*, **63**, 8757 (1998).
59. C. D. Andjelic, V. Planelles, L. R. Barrows, *Mar. Drugs*, **6**, 528 (2008).

60. P. W. Ford, K. R. Gustafson, T. C. McKee, N. Shigematsu, L. K. Maurizi, L. K. Pannell, D. E. Williams, E. D. de Silva, P. Lassota, T. M. Allen, R. Van Soest, R. J. Andersen, M. R. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 5899 (1999).
61. A. Plaza, E. Gustchina, H. L. Baker, M. Kelly, C. A. Bewley, *J. Nat. Prod.*, **70**, 1753 (2007).
62. N. Oku, K. R. Gustafson, L. K. Cartner, J. A. Wilson, N. Shigematsu, S. Hess, L. K. Pannell, M. R. Boyd, J. B. McMahon, *J. Nat. Prod.*, **67**, 1407 (2004).
63. A. S. Ratnayake, T. S. Bugni, X. Feng, M. K. Harper, J. J. Scalicky, K. A. Mohammed, C. D. Andjelic, L. R. Barrows, C. M. Ireland, *J. Nat. Prod.*, **69**, 1582 (2006).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,
Ленинские горы, дом 1, строение 3, Москва 119991, Россия
e-mail: romanova@org.chem.msu.ru

Поступило 07.09.2010

^aИнститут развития здоровья,
Таллин 11619, Эстония

^bМосковский государственный университет,
Факультет биоинженерии и биоинформатики,
Научно-исследовательский институт
физико-химической биологии
им. А. Н. Белозерского, Москва 119991, Россия
