

Обзорная статья
УДК 577.115+577.118
DOI: 10.31857/S0869769825010049
EDN: HIANKS

Исследования низкомолекулярных метаболитов морских звезд: структуры, биологические активности и биосинтез

Т. В. Маляренко✉, А. А. Кича, В. М. Захаренко, Н. В. Иванчина✉

Тимофей Владимирович Маляренко

кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия
malyarenko-tv@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6594-8471>

Алла Анатольевна Кича

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия
kicha@piboc.dvo.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1371-0103>

Виктор Михайлович Захаренко

младший научный сотрудник
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия
garf247@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5809-6250>

Наталья Владимировна Иванчина

кандидат химических наук, заведующая лабораторией
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
Владивосток, Россия
ivanchina@piboc.dvo.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9075-8584>

Аннотация. Исследованы полярные стероидные соединения, сфинголипиды и тритерпеновые гликозиды некоторых видов тропических и дальневосточных морских звезд. Установлены их химические структуры, изучена биологическая активность, а также предположены пути биосинтеза. Многие из выделенных соединений имеют уникальное химическое строение и содержат необычные структурные фрагменты.

Ключевые слова: морские звезды, полярные стероидные соединения, тритерпеновые гликозиды, сфинголипиды, структура, биологическая активность, биосинтез

Для цитирования: Мальяренко Т.В., Кича А.А., Захаренко В.М., Иванчина Н.В. Исследования низкомолекулярных метаболитов морских звезд: структуры, биологические активности и биосинтез // Вестн. ДВО РАН. 2025. № 1. С. 40–53. <http://dx.doi.org/10.31857/S0869769825010049>

Review article

Study of starfish low molecular weight metabolites: structures, biological activities and biosynthesis

T. V. Malyarenko, A. A. Kicha, V. M. Zakharenko, N. V. Ivanchina

Timofey V. Malyarenko

Candidate of Sciences in Chemistry, Senior Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
malyarenko-tv@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6594-8471>

Alla A. Kicha

Doctor of Sciences in Chemistry, Leading Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
kicha@piboc.dvo.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1371-0103>

Viktor M. Zakharenko

Junior Researcher

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
rarf247@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5809-6250>

Natalia V. Ivanchina

Candidate of Sciences in Chemistry, Head of the Laboratory

G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok, Russia
ivanchina@piboc.dvo.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9075-8584>

Abstract. Polar steroid compounds, sphingolipids, and triterpene glycosides of some species of tropical and Far Eastern starfish were studied. Their chemical structures, biological activity, and hypothetical pathways of biosynthesis have been established. Many of the isolated compounds have a unique chemical structure and contain unusual structural fragments.

Keywords: starfish, polar steroid compounds, triterpene glycosides, sphingolipids, structure, biological activity, biosynthesis

For citation: Malyarenko T.V., Kicha A.A., Zakharenko V.M., Ivanchina N.V. Study of starfish low molecular weight metabolites: structures, biological activities and biosynthesis. *Vestnik of the FEB RAS*. 2025;(1):40–53. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.31857/S0869769825010049>

Морские звезды (тип Echinodermata, класс Asteroidea) встречаются по всему Мировому океану на самых разных глубинах: от приливных до глубоководных зон [1]. Многие морские звезды являются активными хищниками. Рацион этих беспозвоночных разнообразен и может включать в себя морских губок, двустворчатых и брюхоногих моллюсков, а также других мелких бентосных животных. Такие экологические особенности питания морских звезд делают их богатым источником различных низкомолекулярных

соединений. Наиболее изученными веществами этого класса иглокожих являются полярные стероидные соединения, которые были обнаружены почти у всех исследованных видов. Кроме того, к типичным метаболитам морских звезд относятся сфинголипиды, включая наиболее полярные из них – ганглиозиды. В некоторых видах морских звезд были обнаружены антрахиноновые пигменты, каротиноиды, тритерпеновые гликозиды и алкалоиды [2–9].

Основным направлением в исследованиях метаболитов морских звезд является изучение химического строения и физиологической активности выделяемых соединений. Экстракты морских звезд и индивидуальные вещества, выделенные из них, проявляют противоопухолевые, противовоспалительные, противовирусные, анальгетические, гемолитические, гипотензивные и другие биологические свойства [2–9]. Стоит отметить, что многие метаболиты морских звезд имеют необычное химическое строение, заметно отличаясь от метаболитов наземных животных и растений.

Полярные стероидные соединения и их гликозиды являются наиболее характерными вторичными метаболитами морских звезд. Их принято подразделять на три группы: полигидроксистероиды, имеющие от четырех до девяти гидроксильных групп, гликозиды полигидроксистероидов и астеросапонины – сульфатированные олигогликозиды, углеводные цепи которых обычно содержат пять-шесть моносакхаридных остатков.

Изучение метаболитов дальневосточных и тропических видов морских звезд было начато в лаборатории химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН в начале 1980-х годов и продолжается до сих пор. В последние годы совместно с сотрудниками лаборатории физико-химических методов исследований и лаборатории химии ферментов начаты метаболомные исследования соединений из морских звезд, а также изучение механизмов противоопухолевого действия полярных стероидных соединений. Несмотря на то что общее количество известных вторичных метаболитов морских звезд превышает несколько сотен, ежегодно описывается не менее десятка новых соединений, имеющих в своем строении редкие или уникальные структурные фрагменты и обладающих перспективными биологическими активностями. В данном обзоре мы обобщаем последние результаты изучения структур и биологической активности вторичных метаболитов морских звезд, полученные в ТИБОХ ДВО РАН.

Исследование фракции полярных стероидных соединений из этанольного экстракта арктической морской звезды *Asterias microdiscus* (отряд Forcipulatida, семейство Asteriidae), собранной в восточной части Чукотского моря (Северный Ледовитый океан), привело к выделению шести новых полигидроксильированных стероидов, конъюгированных с таурином, названных микродискусолами А–F (1–6) (рис. 1) [10].

Учитывая структурные особенности выделенных соединений, а также тот факт, что полигидроксистероиды обнаруживаются в основном в пищеварительных органах морских звезд в течение всего года, мы предположили, что микродискусолы А–F (1–6) из *A. microdiscus* участвуют в переваривании пищи у этих животных, подобно стероидным компонентам желчи позвоночных.

В продолжение исследований этанольного экстракта морской звезды *A. microdiscus* нами было выделено десять индивидуальных полярных стероидных соединений: новый стероидный сульфат, микродискусол G (7), и стероидный бигликозид, микродискусозид А (8) (см. рис. 1), а также ранее известные соединения: фусказид В, эвастериозид Е, афеластерозид А, эвастериозид В, астероновый аналог торнастерозид А, 3-*O*-сульфоторнастерин А, торнастерозид А и версикозид А [11]. Насколько нам известно, 28-сульфокси-24-метилхолестановая боковая цепь, описанная в микродискусоле G (7), была впервые обнаружена в стероидных метаболитах морских звезд.

Было показано, что афеластерозид А, астероновый аналог торнастерозид А, 3-*O*-сульфоторнастерин А, торнастерозид А и версикозид А проявляли низкую или умеренную цитотоксическую активность против нормальных мышечных эпидермальных клеток JB6 Cl41, клеток колоректальной карциномы человека HT-29, клеток рака молочной железы MDA-MB-231, клеток острого моноцитарного лейкоза THP-1 и клеток лимфомы Беркитта Raji. Кроме того, торнастерозид А и версикозид А в концентрации 10 мкМ эффективно ингибировали образование колоний раковых клеток HT-29 и MDA-MB-231. Вероятно, более высокая активность торнастерозид А и версикозид А связана с наличием в их стероидных

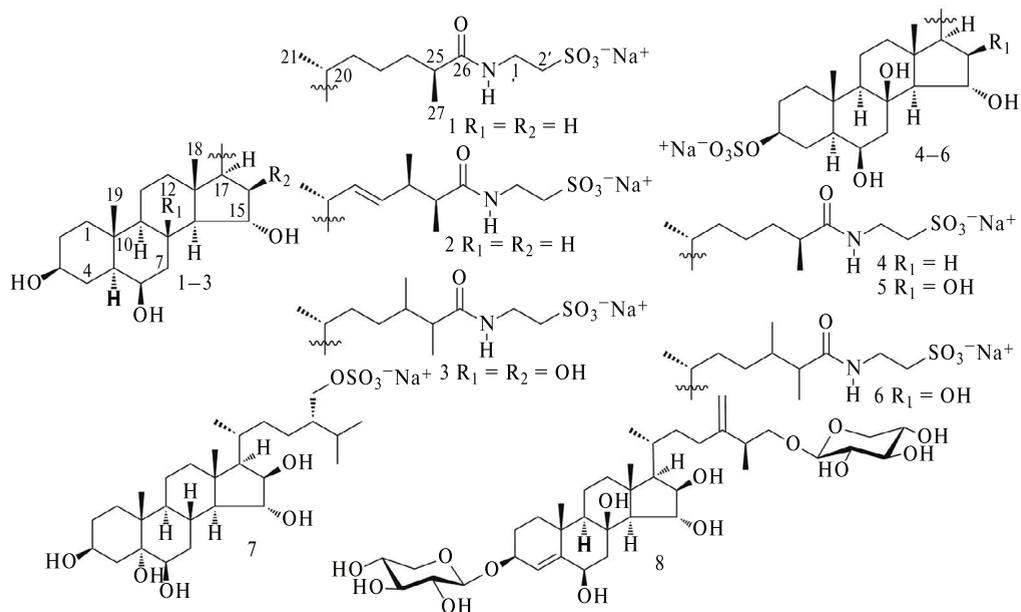


Рис. 1. Структуры микродискусолов А–Г (1–7) и микродискусозида А (8) из морской звезды *A. microdiscus*

агликонах холестерановых боковых цепей, так как другие исследуемые соединения, имеющие укороченные боковые цепи, были заметно менее активными.

Нами был исследован стероидный состав широко распространенного в Индо-Тихоокеанском регионе вида морской звезды *Choriaster granulatus* (отряд Valvatida, семейство Oreasteridae), собранной в заливе Ван Фонг в Южно-Китайском море. Была выделена большая серия полигидроксистероидов и их гликозидов, включая два новых соединения, гранулатозиды D (9) и E (10) (рис. 2), и ряд известных соединений: тринадцать гликозидов полигидроксистероидов и один стероидный гептаол [12]. Известные соединения были идентифицированы на основании полученных спектральных данных как линкозиды L4, B, E и F, эхинастерозиды B, C, E и F, десульфатированные эхинастерозиды A и B,

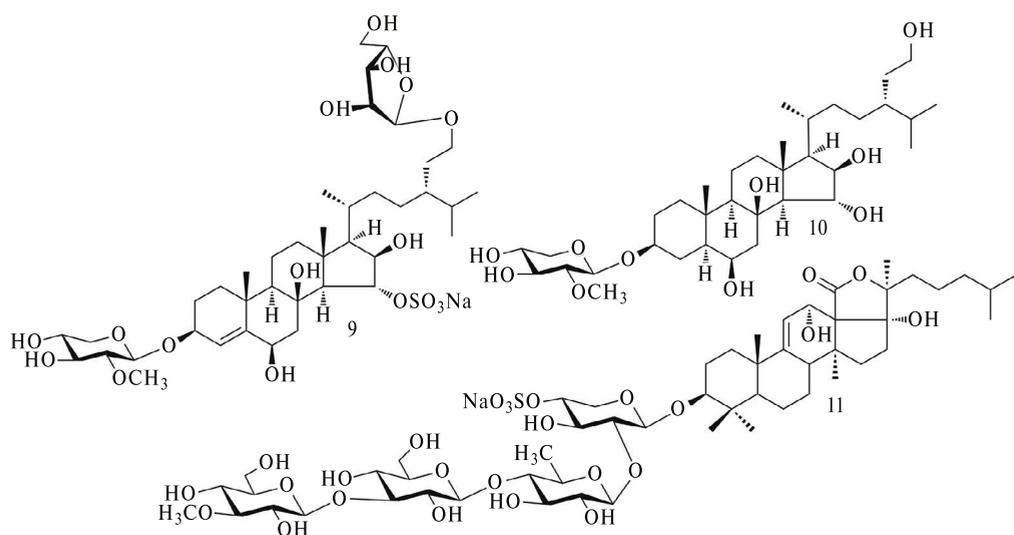


Рис. 2. Структуры гранулатозидов D (9) и E (10) и голотурин А2 (= эхинозида А) (11) из морской звезды *C. granulatus*

22,23-дигидроэхинастерозид А, лаевиусколозид D, гранулатозид А и (25S)-5 α -холестан-3 β ,6 β ,7 α ,8,15 α ,16 β ,26-гептаол.

Из анализа химических структур выделенных соединений видно, что большинство найденных гликозидов имеют структурное сходство друг с другом. Так, остаток 2-*O*-метил- β -D-ксилопиранозы при C-3 стероидного агликона присутствует во всех описанных гликозидах, двенадцать соединений содержат D⁴-3 β ,6 β ,8,15 α ,16 β -пентагидроксистероидное ядро, а пять метаболитов из данной серии имеют сульфатную группу при C-15. Только гранулатозид А был ранее обнаружен в морской звезде *C. granulatus*, собранной около Новой Каледонии, другие же соединения были выделены из этой морской звезды впервые.

Практически для всей серии соединений, выделенных из *C. granulatus*, за исключением гранулатозидов Е (10) и 22,23-дигидроэхинастерозидов А, была исследована цитотоксическая активность и иммуномодулирующие свойства с использованием мышинных спленоцитов. Гранулатозид D (9), эхинастерозид F, десульфатированный эхинастерозид В и лаевиусколозид D продемонстрировали заметную цитотоксичность, в то время как остальные соединения были практически нетоксичны на используемой клеточной модели. В то же время гранулатозид D (9) в нетоксичной концентрации 0,1 мкМ проявил иммуномодулирующую активность, поскольку повышал уровень внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) в перитонеальных мышинных макрофагах на 20% и снижал уровень АФК на 21% в перитонеальных макрофагах, предварительно обработанных липополисахаридом (ЛПС) из *E. coli*. Линкозид В и (25S)-5 α -холестан-3 β ,6 β ,7 α ,8,15 α ,16 β ,26-гептаол в нетоксичной концентрации 0,1 мкМ также снижали уровень АФК в предварительно обработанных ЛПС перитонеальных макрофагах.

Продолжая исследования низкомолекулярных метаболитов тропической морской звезды *C. granulatus*, мы выделили минорный тритерпеновый гликозид голотурин А2 (= эхинозид А) (11) (см. рис. 2) [13], который был ранее найден в голотуриях *Holothuria edulis* и *Actinopyga echinites*. Данное соединение представляет собой типичный тритерпеновый метаболит голотурий семейства Holothuriidae, но не морских звезд. Обнаружение голотурин А2 (11) в экстракте *C. granulatus* является редким примером присутствия тритерпеновых гликозидов в морских звездах, что, по всей вероятности, можно объяснить поеданием этой морской звездой голотурий семейства Holothuriidae. Известно, что биологическая функция токсических тритерпеновых гликозидов голотурий заключается в защите этих животных от хищников. Главной мишенью данных морских токсинов является холестерин – основной Δ^5 -стерин плазматических мембран клеток животных. Тритерпеновые гликозиды, связываясь с холестерином, разрушают клеточные мембраны врагов голотурий. В то же время тритерпеновые гликозиды не приносят вреда клеточным мембранам голотурий, поскольку они содержат вместо Δ^5 -стерина Δ^7 -стерины, с которыми тритерпеновые гликозиды не могут взаимодействовать. Аналогичным образом клеточные мембраны морских звезд в большинстве своем содержат Δ^7 -стерины, с которыми не могут связываться собственные токсичные гликозиды морских звезд – астеросапонины. В результате химическая защита голотурий не действует против хищных морских звезд. Исходя из вышесказанного, найденные в морских звездах тритерпеновые гликозиды можно рассматривать в качестве пищевых маркеров, позволяющих идентифицировать род или даже вид голотурий, на который предпочтительно охотится та или иная морская звезда.

Из тропической морской звезды *Anthenoides laevigatus* (отряд Valvatida, семейство Goniasteridae), собранной в прибрежных водах Вьетнама, было выделено шесть полигидроксилированных стероидов, четыре из которых (12–15) оказались новыми (рис. 3) [14]. Два известных полигидроксистероида были идентифицированы сравнением данных их ¹H, ¹³C ЯМР и ИЭРМС спектров с опубликованными в литературе как (24S)-5 α -холестан-3 β ,5,6 β ,15 α ,24-пентаол и (25S)-5 α -холестан-3 β ,5,6 β ,15 α ,16 β ,26-гексаол.

Соединения 14 и 15 имеют 5 β -холестановый скелет, который редко встречается в стероидных соединениях морских звезд. Ранее были известны только два подобных стероида из морских звезд с *цис*-А/В сочленением колец: (25S)-5 β -холестан-3 β ,6 β ,15 α ,16 β ,26-пентаол из *Luidia clathrata* и (25S)-5 β -холестан-3 α ,6 β ,15 α ,16 β ,26-пентаол из *Tremaster novaecaledoniae*.

Новый полигидроксистероид 12 и известные (24S)-5 α -холестан-3 β ,5,6 β ,15 α ,24-пентаол и (25S)-5 α -холестан-3 β ,5,6 β ,15 α ,16 β ,26-гексаол оказались практически нетоксичными по от-

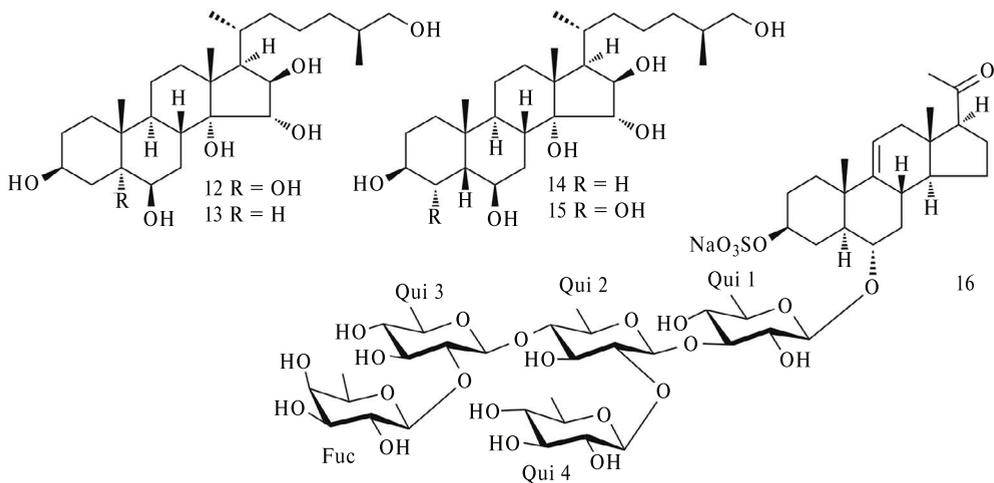


Рис. 3. Структуры полигидроксистероидов 12–15 из морской звезды *A. laevigatus* и акантагликозида G (16) из морской звезды *A. planci*

ношению к нормальным клеткам JB6 Cl41 и опухолевым клеткам HT-29 и MDA-MB-231 в концентрациях до 100 мкМ. В то же время все исследуемые соединения умеренно снижали пролиферацию данных клеток через 72 ч обработки.

Методом мягких агаров для всех исследуемых соединений в нетоксичной концентрации 20 мкМ была показана слабая или умеренная ингибирующая активность в отношении образования колоний раковых клеток HT-29 и MDA-MB-231. В то же время стоит отметить, что клетки рака молочной железы человека MDA-MB-231 были более чувствительны к обработке полигидроксистероидами, чем клетки колоректальной карциномы HT-29.

Из концентрированного этанольного экстракта тропической морской звезды *Acanthaster planci* (отряд Valvatida, семейство Acanthasteridae), собранной у побережья Вьетнама, был выделен новый астеросапонин, акантагликозид G (16) (см. рис. 3), и три ранее известных астеросапонина: пентарегулозид G, акантагликозид А и макулатозид [15]. Акантагликозид G (16) представляет собой редкий тип стероидного олигогликозида, углеводная цепь которого содержит только остатки 6-дезоксисахаров – β -D-фукопиранозы и β -D-хиновопиранозы. Насколько нам известно, преобладание таких моносахаридных остатков в углеводных цепях часто наблюдается в сердечных гликозидах растений. До настоящего времени в морских звездах были найдены только два подобных астеросапонина: архастерозиды В и С из морской звезды *Archaster typicus*.

Акантагликозид G (16) и пентарегулозид G не показали цитотоксического действия против клеточных линий меланомы RPMI-7951, колоректальной карциномы HT-29 и аденокарциномы молочной железы MDA-MB-231 в концентрациях до 150 мкМ. В то же время акантагликозид А и макулатозид умеренно ингибировали выживаемость клеток HT-29 и MDA-MB-231, но не клеток RPMI-7951.

Было показано, что акантагликозид А и макулатозид вызывали 50% ингибирование числа колоний в концентрациях 11 и 7 мкМ для клеток HT-29, 13 и 8 мкМ – для клеток MDA-MB-231 и 15 и 14 мкМ – для клеток RPMI-7951 соответственно. Кроме того, было установлено, что акантагликозид А и макулатозид в концентрации 10 мкМ способны предотвращать миграцию клеток MDA-MB-231 на 26 и 45% соответственно по сравнению с контролем после 48 ч инкубации клеток, что делает данные астеросапонины перспективными противоопухолевыми агентами.

В продолжение исследований метаболитов дальневосточных морских звезд был изучен состав малополярных фракций глубоководной морской звезды *Ceramaster patagonicus* (отряд Valvatida, семейство Goniasteridae), собранной в Охотском море возле о-ва Итуруп. Результатом хроматографического разделения стало выделение четырех новых полигидроксистероидных соединений: (25S)-5 α -холестан-3 β ,6 β ,15 α ,16 β ,26-те-

При изучении состава малополярных фракций из *C. patagonicus* помимо необычных полигидроксистероидов **17–20** нами было выделено три новых церамида **21–23** и три новых цереброзида **24–26** (см. рис. 4) наряду с тремя известными цереброзидами: офидиацереброзидами С и D, ранее выделенными из пурпурной морской звезды *Ophidiaster ophidianus*, и соединением SE-3-2, выделенным из голотурии *Cucumaria echinata* [17].

Церамиды **21–23** содержат *изо*-C₂₁ или C₂₃ Δ⁹-фитосфингозин в качестве длинноцепочечного основания и имеют C₁₆ или C₁₇ (2*R*)-2-гидроксигирные кислоты нормального типа. Согласно литературным данным, церамиды с *изо*-типом длинноцепочечного основания впервые выделены из морских звезд.

Цереброзид **24** содержит C₂₂ Δ⁹-сфингозин *антеизо*-типа и (2*R*)-2-гидроксигептадекановую кислоту нормального типа. C₂₂ Δ⁹-сфингозин *антеизо*-типа впервые обнаружен в цереброзидах морских звезд. Новые соединения **25** и **26** содержат насыщенный C₁₇ фитосфингозин *антеизо*-типа в качестве длинноцепочечного основания и отличаются друг от друга длиной полиметиленовых цепей (2*R*)-2-гидроксигирных кислот: C₂₃ в **25** и C₂₄ в **26**. Выделенные цереброзиды содержат β-D-глюкопиранозу в качестве моносахаридного остатка. Кроме того, все выделенные церамиды и цереброзиды имеют только (2*R*)-2-гидроксигирные кислоты нормального типа. Также стоит отметить, что состав нейтральных сфинголипидов морской звезды *C. patagonicus* описан впервые.

Было обнаружено, что соединения **21–23** и **26**, а также офидиацереброзиды С, D и цереброзид SE-3-2 проявляли слабую или умеренную цитотоксическую активность против нормальных эмбриональных клеток почки человека HEK293 и серии опухолевых клеток человека HT-29, SK-MEL-28 и MDA-MB-231. С другой стороны, соединения **21**, **23** и **26**, а также цереброзид SE-3-2 в нетоксичной концентрации 20 мкМ значительно снижали образование и рост колоний клеток MDA-MB-231 в мягком агаре. Колониеингибирующая активность церамида **22** и офидиацереброзидов С и D была сравнима с противоопухолевым действием известного лекарственного препарата доксорубина. Офидиацереброзиды С и D, имеющие (4*E*,8*E*,10*E*)-9-метилсфинга-4,8,10-триенин в качестве длинноцепочечного основания, показали самое высокое цитотоксическое действие и ингибирование образования колоний среди прошедших тестирование цереброзидов.

Исследование состава фракции полярных стероидных метаболитов дальневосточной морской звезды *Solaster pacificus* (отряд Valvatida, семейство Solasteridae), собранной в Охотском море у о-ва Итуруп, неожиданно привело к выделению трех новых тритерпеновых гликозидов, названных пацификусозидами А–С (**27–29**) (рис. 5), и трех ранее известных тритерпеновых гликозидов: кукумариозидов C₁, C₂ и A₁₀, полученных ранее из голотурии *Eupentacta fraudatrix* [18].

Необходимо отметить, что выделение тритерпеновых гликозидов из морских звезд – это достаточно редкое явление. Ранее мы уже упоминали о выделении одного известного тритерпенового гликозида – голотурина А2 – из тропической морской звезды *C. granulatus*. Пацификусозиды А–С (**27–29**) имеют структурное сходство с тритерпеновыми гликозидами, выделенными ранее из голотурии *E. fraudatrix*. В частности, пацификусозид А содержит голостановый тип агликона с 16-ацетоксигруппой и 7(8)-двойной связью, в то время как пацификусозид В имеет редкий неголостановый тип агликона: 23,24,25,26,27-пентанорланоста-7,20(22)-диен-18(16)-лактон-3β-ол. Олигосахаридные цепи в выделенных гликозидах

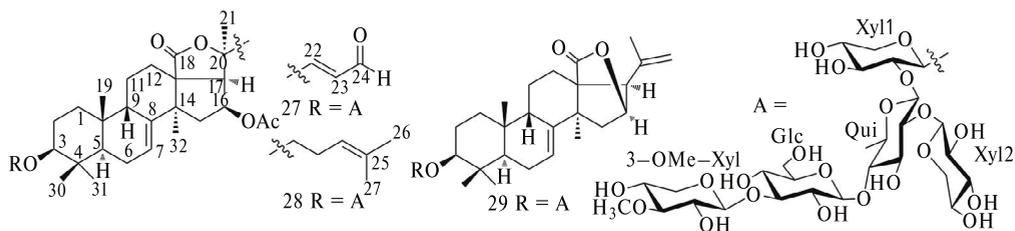


Рис. 5. Структуры пацификусозидов А–С (**27–29**) из морской звезды *S. pacificus*

содержат остаток терминальной 3-*O*-метил-D-ксилопиранозы. Этот моносахаридный остаток также был обнаружен в тритерпеновых гликозидах из *E. fraudatrix*. Ранее было высказано предположение, что данная структурная особенность является хемотаксономическим маркером голотурий вида *E. fraudatrix*. На основании этого присутствие 3-*O*-метил-D-ксилопиранозы в пацификусозидах А–С показывает, что эти гликозиды можно рассматривать как пищевые маркеры. По всей вероятности, данные соединения частично образуются в результате метаболизма в морских звездах из гликозидов голотурии, относящейся к роду *Eupentacta*, которые были получены животными с пищей.

Было установлено, что пацификусозид С (**29**) и кукумариозиды С₁, С₂ и А₁₀ обладали высокой цитотоксической активностью против нормальных клеток НЕК293 и опухолевых клеток HT-29, RPMI-7951 и MDA-MB-231 (ИК₅₀ от 3 до 8 мкМ). Напротив, пацификусозид В (**28**) проявил умеренную, а пацификусозид А (**27**) слабую цитотоксическую активность против тестируемых клеточных линий. Столь сильная цитотоксическая активность тритерпеновых гликозидов может быть объяснена их мембранолитическим действием, так как этот тип гликозилированных молекул способен взаимодействовать с холестерином клеточных мембран. Нами было обнаружено, что цитотоксическая активность выделенных соединений в сочетании с холестерином была заметно снижена по сравнению с активностью индивидуальных тритерпеновых гликозидов (значения ИК₅₀ были меньше в 1,5–3 раза для разных соединений). Кроме того, исследуемые соединения не показали избирательности цитотоксического действия в отношении опухолевых клеток, поскольку аналогичным образом подавляли жизнеспособность нормальных клеток.

Методом мягких агаров было обнаружено, что пацификусозид С (**29**) и кукумариозиды С₁ и С₂ практически полностью подавляли рост колоний клеток HT-29, RPMI-7951 и MDA-MB-231 в нетоксичных концентрациях 0,5 и 1 мкМ. Таким образом, впервые было показано, что тритерпеновые гликозиды в нетоксичных концентрациях значительно ингибируют образование и рост колоний опухолевых клеток человека.

Анализируя структуры выделенных соединений, мы обратили внимание, что пацификусозид А (**27**) имеет уникальный тип боковой цепи агликона, которая содержит альдегидную группу. Этот структурный фрагмент не был ранее найден ни среди тритерпеновых гликозидов голотурий, ни среди гликозилированных стероидных соединений морских звезд. Очевидно, что пацификусозид А (**27**) является метаболитом, формирующимся из тритерпеновых гликозидов, которые поступают в морскую звезду с пищей. Этот вывод подтверждается тем, что данный гликозид имеет наименьшую цитотоксическую активность по сравнению с кукумариозидами из *E. fraudatrix*. Мы предположили, что образование уникального гликозида **27** из родственных гликозидов происходит в две стадии (рис. 6). На первой стадии кукумариозид С₂ из голотурии *E. fraudatrix*, который, по всей вероятности, является биосинтетическим предшественником пацификусозида А (**27**), окисляется оксигеназами, аналогичными цитохрому P450. На второй стадии происходит укорачивание Δ^{22,24}-ланостановой боковой цепи, которое приводит к образованию Δ^{22,24}-альдо-25,26,27-тринорланостановой боковой цепи и образованию пацификусозида А. Предположительно, отщепление части боковой цепи происходит под действием специфической оксигеназы, аналогично тому, как у млекопитающих из холестерина образуется прегненолон под действием цитохрома P450_{scs}.

Мы полагаем, что образование соединений с альдегидной группой в боковой цепи из пацификусозида С (**29**) и кукумариозида С₁ также возможно, но требует больше времени на их биосинтез. Более того, медленный метаболизм токсичных тритерпеновых гликозидов у морских звезд позволяет им использовать данные соединения, накопленные с пищей, для защиты от хищников.

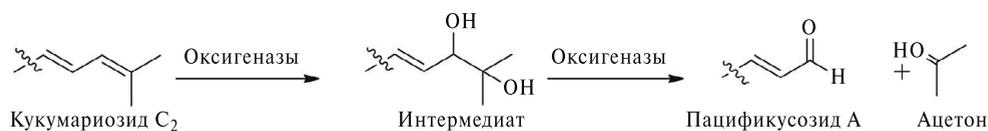


Рис. 6. Гипотетическая схема биосинтеза боковой цепи пацификусозида А (**27**)

Таким образом, окисление с последующим уменьшением количества атомов углерода в боковой цепи тритерпеновых гликозидов частично приводит к снижению их цитотоксичности. Действительно, исходя из полученных данных, можно увидеть закономерность между структурой и биологической активностью выделенных соединений. Самую высокую цитотоксичность против всех видов опухолевых и нормальных клеток, а также наибольшее ингибирующее действие на образование колоний раковых клеток продемонстрировали пацификусозид С (29) и кукумариозиды С₁ и С₂, содержащие Δ²⁴-, *цис*- и *транс*-Δ^{22,24}-ланостановые боковые цепи в тритерпеновых агликонах соответственно, в то время как пацификусозид А (27) был нетоксичен по отношению ко всем типам клеток. Кроме того, пацификусозид С (29) и кукумариозиды С₁ и С₂ показали значительное или полное ингибирование образования колоний опухолевых клеток в нетоксичных концентрациях и могут рассматриваться как потенциальные противоопухолевые агенты.

Дальнейшие исследования вторичных метаболитов морской звезды *S. pacificus* привели к выделению ряда новых тритерпеновых гликозидов, пацификусозидов D–K (30–32, 34–38), и одного ранее известного тритерпенового гликозида, кукумариозида D (33) (рис. 7) [19].

Пацификусозиды D–K (30–32, 34–38), как и ранее выделенные пацификусозиды А–С (27–29), имеют структурное сходство с тритерпеновыми гликозидами из голотурии *E. fraudatrix*. В частности, найденные гликозиды содержат агликоны голостанового типа, имеющие 16β-ОAc и 7(8)-двойную связь в ядре и *транс*- или *цис*-Δ^{22,24}-боковые цепи, или редкий неголостановый тип агликона, а именно 23,24,25,26,27-пентанорланоста-7,20(22)-диен-18(16)-лактон-3β-ол. Олигосахаридные цепи выделенных соединений включают 3-*O*-метил-D-ксилопиранозу или 3-*O*-метил-D-глюкопиранозу в качестве терминальных моносахаридных остатков. Также были найдены соединения с редким типом тетрасахаридной углеводной цепи без 3-*O*-метил-D-глюкопиранозы или 3-*O*-метил-D-ксилопиранозы в качестве терминального моносахаридного остатка. Кроме того, в пацификусозиде F, H и K была обнаружена тетрасахаридная углеводная цепь, содержащая остаток 6-*O*-SO₃⁻-глюкопиранозы, до сих пор не встречающаяся в гликозилированных соединениях иглокожих. Ранее мы предположили, что тритерпеновые гликозиды из морской звезды *S. pacificus* являются пищевыми маркерами, потому что они могут быть получены морскими звездами вместе с пищей. Открытие новой серии из девяти тритерпеновых гликозидов подтвердило наши предположения о том, что морская звезда *S. pacificus* питается в основном голотурией *E. fraudatrix* или родственными видами. В то же время гликозиды из *S. pacificus* имеют некоторые структурные особенности,

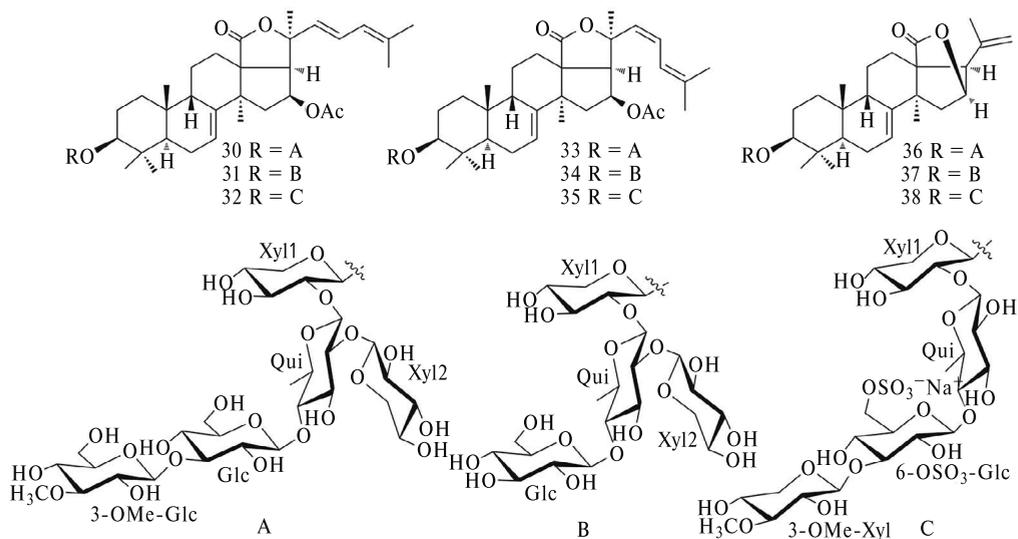


Рис. 7. Структуры пацификусозидов D–K (30–32, 34–38) и кукумариозида D (33) из морской звезды *S. pacificus*

отличающие их от тритерпеновых гликозидов голотурий. Предположительно, часть тритерпеновых гликозидов, поступающих с пищей, под действием собственных ферментов морской звезды подвергается структурным изменениям в результате метаболизма пищевых ксенобиотиков, что делает гликозиды менее токсичными.

Для тритерпеновых гликозидов из морской звезды *S. pacificus* впервые были исследованы противоопухолевая активность в отношении клеток меланомы человека и профилактика EGF-, TPA-, рентгено- и УФ-индуцированной неопластической клеточной трансформации нормальных клеток JB6 Cl41. Оказалось, что пацификусозиды D, F, H и K (**30**, **32**, **35** и **38**) и кукумариозид D (**33**) обладали высокими цитотоксическими эффектами в отношении клеточной линии SK-MEL-2 (ИК₅₀ менее 1 мкМ) с высокой опухолевой селективностью (более девяти). Пацификусозиды D, F, H и K (**30**, **32**, **35** и **38**) и кукумариозид D (**33**) в нетоксичной концентрации 0,1 мкМ значительно ингибировали EGF- или TPA-индуцированную неопластическую трансформацию нормальных клеток по сравнению с положительным контролем. Кроме того, было показано, что пацификусозид D (**30**) и кукумариозид D (**33**) в концентрации 0,1 мкМ почти полностью подавляли рентгеновскую или УФ-индуцированную трансформацию нормальных клеток. Следует отметить, что данные тритерпеновые гликозиды обладали профилактической и противоопухолевой активностью в концентрациях, значительно меньших, чем те, при которых проявлялась гемолитическая активность. Анализ данных видов биологической активности протестированных соединений позволил выявить взаимосвязь структура–активность, зависящую как от строения тритерпенового агликона, так и от строения углеводной цепи. Действительно, наиболее активные пацификусозид D (**30**) и кукумариозид D (**33**) имеют *транс*- и *цис*- $\Delta^{22,24}$ -ланостановые боковые цепи в тритерпеновом агликоне и пентасахаридные углеводные цепи с концевой 3-*O*-метил-D-глюкопиранозой. Наименее активные соединения содержат тетрасахаридную углеводную цепь без концевого 3-*O*-метилмоносахаридного остатка (пацификусозиды E, G и J (**31**, **34** и **37**)) или неголостановый тип агликона (пацификусозид I (**36**)).

Из этанольного экстракта дальневосточной морской звезды *Pteraster marsippus* (отряд Velatida, семейство Pterasteridae) были выделены три новых дисульфатированных стероидных $3\beta,21$ -диола (**40–42**), один новый дисульфатированный стероидный $3\beta,22$ -диол (**43**), а также один ранее известный структурно родственный стероид **39** (рис. 8) [20].

Известно, что стероидные дисульфаты являются характерными вторичными метаболитами офиур. В то же время ранее из шести видов морских звезд семейства Pterasteridae были выделены и структурно описаны девять новых дисульфатированных стероидных соединений. Кроме того, шесть подобных соединений были изучены как десульфатированные производные, полученные после сольволитического расщепления. На основании структурного сходства стероидных дисульфатов, выделенных из этого семейства морских звезд и из разных видов офиур, было высказано предположение о более тесном филогенетическом родстве между классами Asterozoa и Ophiurozoa, чем между другими классами иглокожих.

Ранее было показано с помощью меченых предшественников, что биосинтез полигидроксистероидов и родственных стероидных гликозидов в морских звездах осуществляется из пищевого холестерина и сульфата холестерина. Исходя из этого, мы предположили, что предшественниками в биосинтезе стероидных дисульфатов **39–43** могут быть холестерин или холестеринсульфат, поступающие с пищей. Вероятно, что биосинтез соединений **39–43** происходит с участием таких ферментативных систем, как оксигеназы, НАД и НАДФ-зависимые дегидрогеназы, SAM-метилтрансфераза и др.

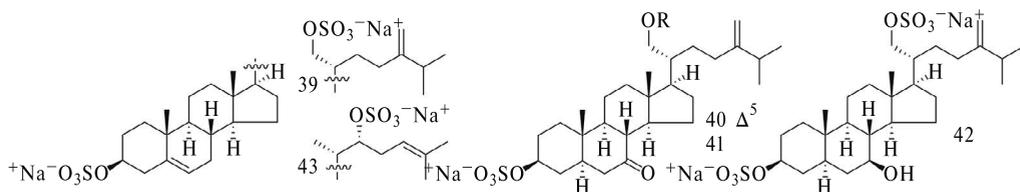


Рис. 8. Структуры соединений **39–43** из морской звезды *P. marsippus*

Было установлено, что соединения **39–43** обладают умеренной цитотоксической активностью на моделях 2D и 3D культур эпителиальных клеток почки человека HEK293, клеток меланомы SK-MEL-28, клеток карциномы тонкого кишечника HuTu80 и клеток карциномы молочной железы ZR-75-1. Кроме того, было показано, что сумма стероидов **40** и **41**, имеющих оксогруппу в положении C-7 стероидного ядра, обладает наибольшей цитотоксической активностью в отношении клеток 2D- и 3D-карциномы ZR-75-1 по сравнению с другими выделенными соединениями.

Помимо исследовательских работ наша группа проводила анализ и обобщение данных по низкомолекулярным метаболитам морских звезд, опубликованных ранее в научной литературе. Так, в одной из написанных нами обзорных статей была представлена информация об астросапонидах – одном из основных классов стероидных гликозидов морских звезд [21]. В данном научном обзоре мы постарались кратко, но максимально полно описать особенности химического строения этих соединений с учетом таксономического положения, места и глубины сбора их продуцентов. Так, результатом шестидесятилетних исследований различных научных групп со всего мира стало выделение и установление строения 128 классических астросапонинов и 28 структурно родственных соединений. Кроме того, в опубликованной нами работе обсуждается биологическая роль астросапонинов, физиологическая активность и перспективы их дальнейшего использования.

В другом представленном нами научном обзоре была обобщена информация о химическом строении, структурных особенностях и биологической активности сфинголипидов двух классов иглокожих – Asteroidea и Holothuroidea [22]. В частности, было показано, что за последние два десятилетия изучены церамиды, цереброзиды и ганглиозиды 15 видов морских звезд и 9 видов голотурий, в основном представителей Тихоокеанского бассейна. Всего из 24 видов животных было выделено и идентифицировано около 150 соединений. Это свидетельствует о том, что морские звезды и голотурии являются богатым источником сфинголипидов, причем их структуры могут заметно отличаться от соответствующих метаболитов наземных растений и животных.

Таким образом, исследования нашей научной группой низкомолекулярных метаболитов трех видов тропических и четырех видов дальневосточных морских звезд привели к выделению серии различных полигидроксистероидов и их сульфатов, гликозидов полигидроксистероидов, астросапонинов, церамидов, цереброзидов и тритерпеновых гликозидов. Всего было охарактеризовано около четырех десятков новых соединений. Многие из изученных низкомолекулярных метаболитов имеют оригинальные структурные фрагменты, которые впервые были описаны в научной литературе. Показан высокий противоопухолевый и канцерпревентивный потенциал ряда выделенных соединений. Для некоторых из них предложены гипотетические схемы биосинтеза в морских звездах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Gomes A.R., Freitas A.C., Rocha-Santos T.A.P., Duarte A.C. Bioactive compounds derived from echinoderms // RSC Adv. 2014. Vol. 4. P. 29365–29382.
2. Minale L., Riccio R., Zollo F. Steroidal oligoglycosides and polyhydroxysteroids from Echinoderms // Fortschr. Chem. Org. Nat. 1993. Vol. 62. P. 75–308.
3. Stonik V.A. Marine polar steroids // Russ. Chem. Rev. 2001. Vol. 70. P. 673–715.
4. Iorizzi M., De Marino S., Zollo F. Steroidal oligoglycosides from the Asteroidea // Curr. Org. Chem. 2001. Vol. 5. P. 951–973.
5. Stonik V.A., Ivanchina N.V., Kicha A.A. New polar steroids from starfish // Nat. Prod. Commun. 2008. Vol. 3. P. 1587–1610.
6. Dong G., Xu T.H., Yang B., Lin X.P., Zhou X.F., Yang X.W., Liu Y.H. Chemical constituents and bioactivities of starfish // Chem. Biodivers. 2011. Vol. 8. P. 740–791.
7. Ivanchina N.V., Kicha A.A., Stonik V.A. Steroid glycosides from marine organisms // Steroids. 2011. Vol. 76. P. 425–454.
8. Ivanchina N.V., Kicha A.A., Malyarenko T.V., Stonik V.A. Advances in Natural Products Discovery / eds. A.R. Gomes, T. Rocha-Santos, A. Duarte.: New York: Nova Science Publishers, USA, 2017. Vol.6. P. 191–224.

9. Xia J.M., Miao Z., Xie C.L., Zhang J.W., Yang X.W. Chemical constituents and bioactivities of starfish: An update // *Chem. Biodivers.* 2020. Vol. 17. P. e1900638 [1–32].
10. 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. 150. 108458 [1–6].
11. Kicha A.A., Malyarenko T.V., Kalinovsky A.I., Popov R.S., Malyarenko O.S., Ermakova S.P., Ivanchina N.V. Polar steroid compounds from the Arctic starfish *Asterias microdiscus* and their cytotoxic properties against normal and tumor cells *in vitro* // *Nat. Prod. Res.* 2021. Vol. 35, N24. P. 5765–5772.
12. Ivanchina N.V., Kicha A.A., Malyarenko T.V., Ermolaeva S.D., Yurchenko E.A., Pislyagin E.A., Van Minh C., Dmitrenok P.S. Granulosides D, E and other polar steroid compounds from the starfish *Choriaster granulatus*. Their immunomodulatory activity and cytotoxicity // *Nat. Prod. Res.* 2019. Vol. 33, N 18. P. 2623–2630.
13. Ivanchina N.V., Kalinovsky A.I., Malyarenko T.V., Kicha A.A., Dmitrenok P.S. A holothurian triterpene glycoside holothurin A2 (= Echinocide A) isolated from the starfish *Choriaster granulatus* // *Nat. Prod. Commun.* 2019. Vol. 14, N6. [1–3].
14. Kicha A.A., Ha D.T., Malyarenko T.V., Kalinovsky A.I., Popov R.S., Malyarenko O.S., Thuy T.T.T., Long Ph.Q., Ha N.T.T., Ivanchina N.V. Unusual polyhydroxylated steroids from the starfish *Anthenoides laevigatus*, collected of the coastal waters of Vietnam // *Molecules*. 2020. Vol. 25, N6. 1440 [1–12].
15. Ha D.T., Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Malyarenko T.V., Popov R.S., Malyarenko O.S., Ermakova S.P., Thuy T.T.T., Long Ph.Q., Ivanchina N.V. Asterosaponins from the tropical starfish *Acanthaster planci* and their cytotoxic and anticancer activities *in vitro* // *Nat. Prod. Res.* 2021. Vol. 35, N4. P. 548–555.
16. Malyarenko T.V., Kicha A.A., Malyarenko O.S., Zakharenko V.M., Kotlyarov I.P., Kalinovsky A.I., Popov R.S., Svetashev V.I., Ivanchina N.V. New conjugates of polyhydroxysteroids with long-chain fatty acids from the deep-water far eastern starfish *Ceramaster patagonicus* and their anticancer activity // *Mar. Drugs*. 2020. Vol. 18, N5. 260 [1–14].
17. Malyarenko T.V., Zakharenko V.M., Kicha A.A., Kuzmich A.S., Malyarenko O.S., Kalinovsky A.I., Popov R.S., Svetashev V.I., Ivanchina N.V. New ceramides and cerebrosides from the deep-sea Far Eastern starfish *Ceramaster patagonicus* // *Mar. Drugs*. 2022. Vol. 20, N10. 641 [1–16].
18. Malyarenko T.V., Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Malyarenko O.S., Kuzmich A.S., Stonik V.A., Ivanchina N.V. New triterpene glycosides from the Far Eastern starfish *Solaster pacificus* and their biological activity // *Biomolecules*. 2021. Vol. 11, N3. 427 [1–15].
19. Malyarenko T.V., Malyarenko O.S., Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Ivanchina N.V. *In vitro* anticancer and cancer-preventive activity of new triterpene glycosides from the Far Eastern starfish *Solaster pacificus* // *Mar. Drugs*. 2022. Vol. 20, N3. 216 [1–24].
20. Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Malyarenko T.V., Malyarenko O.S., Ermakova S.P., Popov R.S., Stonik V.A., Ivanchina N.V. Disulfated ophiuroid type steroids from the Far Eastern starfish *Pteraster marsippus* and their cytotoxic activity on the models of 2D and 3D cultures // *Mar. Drugs*. 2022. Vol. 20, N3. 164 [1–18].
21. Stonik V.A., Kicha A.A., Malyarenko T.V., Ivanchina N.V. Asterosaponins: structures, taxonomic distribution, biogenesis and biological activities // *Mar. Drugs*. 2020. Vol. 18. 584 [1–30].
22. Malyarenko T.V., Kicha A.A., Stonik V.A., Ivanchina N.V. Sphingolipids of Asteroidea and Holothuroidea: structures and biological activities // *Mar. Drugs*. 2021. Vol. 19, N6. 330 [1–31].

REFERENCES

1. Gomes A.R., Freitas A.C., Rocha-Santos T.A.P., Duarte A.C. Bioactive compounds derived from echinoderms. *RSC Adv.* 2014;4:29365–29382.
2. Minale L., Riccio R., Zollo F. Steroidal oligoglycosides and polyhydroxysteroids from Echinoderms. *Fortschr. Chem. Org. Nat.* 1993;62:75–308.
3. Stonik V.A. Marine polar steroids. *Russ. Chem. Rev.* 2001;70:673–715.
4. Iorizzi M., De Marino S., Zollo F. Steroidal oligoglycosides from the Asteroidea. *Curr. Org. Chem.* 2001;5:951–973.
5. Stonik V.A., Ivanchina N.V., Kicha A.A. New polar steroids from starfish. *Nat. Prod. Commun.* 2008;3:1587–1610.

6. Dong G., Xu T.H., Yang B., Lin X.P., Zhou X.F., Yang X.W., Liu Y.H. Chemical constituents and bioactivities of starfish. *Chem. Biodivers.* 2011;8:740–791.
7. Ivanchina N.V., Kicha A.A., Stonik V.A. Steroid glycosides from marine organisms. *Steroids.* 2011;76:425–454.
8. Ivanchina N.V., Kicha A.A., Malyarenko T.V., Stonik V.A. *Advances in Natural Products Discovery.* New York, USA: Nova Science Publishers; 2017. Vol. 6. P. 191–224.
9. Xia J.M., Miao Z., Xie C.L., Zhang J.W., Yang X.W. Chemical constituents and bioactivities of starfish: An update. *Chem. Biodivers.* 2020;17. e1900638 [1–32].
10. 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;150. 108458 [1–6].
11. Kicha A.A., Malyarenko T.V., Kalinovsky A.I., Popov R.S., Malyarenko O.S., Ermakova S.P., Ivanchina N.V. Polar steroid compounds from the Arctic starfish *Asterias microdiscus* and their cytotoxic properties against normal and tumor cells in vitro. *Nat. Prod. Res.* 2021;35(24):5765–5772.
12. Ivanchina N.V., Kicha A.A., Malyarenko T.V., Ermolaeva S.D., Yurchenko E.A., Pisyagin E.A., Van Minh C., Dmitrenok P.S. Granulosides D, E and other polar steroid compounds from the starfish *Choriaster granulatus*. Their immunomodulatory activity and cytotoxicity. *Nat. Prod. Res.* 2019;33(18):2623–2630.
13. Ivanchina N.V., Kalinovsky A.I., Malyarenko T.V., Kicha A.A., Dmitrenok P.S. A holothurian triterpene glycoside holothurin A2 (= Echinaside A) isolated from the starfish *Choriaster granulatus*. *Nat. Prod. Commun.* 2019;14(6):[1–3].
14. Kicha A.A., Ha D.T., Malyarenko T.V., Kalinovsky A.I., Popov R.S., Malyarenko O.S., Thuy T.T.T., Long Ph.Q., Ha N.T.T., Ivanchina N.V. Unusual polyhydroxylated steroids from the starfish *Anthenoides laevigatus*, collected of the coastal waters of Vietnam. *Molecules.* 2020;25(6). 1440 [1–12].
15. Ha D.T., Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Malyarenko T.V., Popov R.S., Malyarenko O.S., Ermakova S.P., Thuy T.T.T., Long Ph.Q., Ivanchina N.V. Asterosaponins from the tropical starfish *Acanthaster planci* and their cytotoxic and anticancer activities *in vitro*. *Nat. Prod. Res.* 2021;35(4):548–555.
16. Malyarenko T.V., Kicha A.A., Malyarenko O.S., Zakharenko V.M., Kotlyarov I.P., Kalinovsky A.I., Popov R.S., Svetashev V.I., Ivanchina N.V. New conjugates of polyhydroxysteroids with long-chain fatty acids from the deep-water far eastern starfish *Ceramaster patagonicus* and their anticancer activity. *Mar. Drugs.* 2020;1895. 260 [1–14].
17. Malyarenko T.V., Zakharenko V.M., Kicha A.A., Kuzmich A.S., Malyarenko O.S., Kalinovsky A.I., Popov R.S., Svetashev V.I., Ivanchina N.V. New ceramides and cerebrosides from the deep-sea Far Eastern starfish *Ceramaster patagonicus*. *Mar. Drugs.* 2022;20(10). 641 [1–16].
18. Malyarenko T.V., Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Malyarenko O.S., Kuzmich A.S., Stonik V.A., Ivanchina N.V. New triterpene glycosides from the Far Eastern starfish *Solaster pacificus* and their biological activity. *Biomolecules.* 2021;11(3). 427 [1–15].
19. Malyarenko T.V., Malyarenko O.S., Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Ivanchina N.V. *In vitro* anticancer and cancer-preventive activity of new triterpene glycosides from the Far Eastern starfish *Solaster pacificus*. *Mar. Drugs.* 2022;20(3). 216 [1–24].
20. Kicha A.A., Kalinovsky A.I., Malyarenko T.V., Malyarenko O.S., Ermakova S.P., Popov R.S., Stonik V.A., Ivanchina N.V. Disulfated ophiuroid type steroids from the Far Eastern starfish *Pteraster marsippus* and their cytotoxic activity on the models of 2D and 3D cultures. *Mar. Drugs.* 2022;20(3). 164 [1–18].
21. Stonik V.A., Kicha A.A., Malyarenko T.V., Ivanchina N.V. Asterosaponins: structures, taxonomic distribution, biogenesis and biological activities. *Mar. Drugs.* 2020;18. 584 [1–30].
22. Malyarenko T.V., Kicha A.A., Stonik V.A., Ivanchina N.V. Sphingolipids of Asteroidea and Holothuroidea: structures and biological activities. *Mar. Drugs.* 2021. Vol. 19(6). 330 [1–31].