

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕКОСТЕРОИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПРИРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*Статья посвящена актуальной в настоящее время проблеме поиска новых биологически активных соединений среди секостероидов. Первые секостероиды были выделены в 70–80-х гг. прошлого века. Но до сих пор не существовало обзора литературы по выделению секостероидов из живых организмов. Исключением являются работы, посвященные витамину D. Секостероиды, выделяемые из природных источников, представляют значительный интерес из-за широкого спектра биологического действия. Процесс выделения из морских организмов является очень трудоемким и часто предлагает очень незначительные количества стероидов и их метаболитов. Но именно таким образом удается установить уникальные структуры природных веществ. Установление уникальных структур данного класса соединений помогает лучше понять механизмы биосинтеза стероидов в целом и их последующих трансформаций. Уже сейчас многие из них привлекают внимание фармакологов и медиков. Среди них следует отметить вещества, проявляющие высокую токсичность к опухолевым клеткам, эффективные антигистаминные и антипролиферативные агенты, ингибиторы воспалительных процессов.*

**Ключевые слова:** секостероиды, морские губки, мягкие кораллы, токсичность.

**G. P. Fando**

### **BIOLOGICAL ACTIVITY OF NATURAL SECO STEROIDS**

*The article is devoted to the currently searching for the new biologically active compounds including seko steroids. First sekosteroids were derived in 1970–80. But so far, there haven't been reviews on the natural sekosteroids extractions except vitamins D. Natural seko steroids are of considerable interest due to the wide spectrum of their biological activity. The extraction process of marine organisms is very time-consuming and often gives small amounts of steroids and metabolites. It enables*

to establish the unique structures of the natural substances. Establishing of unique structures of this class compounds helps to understand the steroids biosynthesis mechanisms and their subsequent conversion better. Nowadays they attract much attention of pharmacologists and physicians being perspective new drugs to show high toxic activity towards tumors, antihistamine and antiproliferative agents, and inhibiting inflammatory processes.

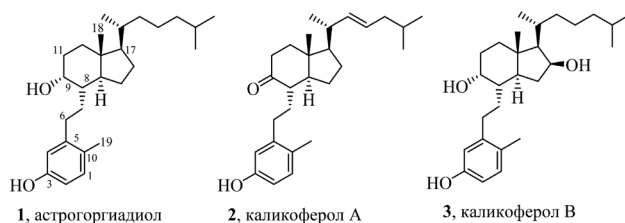
**Key words:** seco steroids, marine sponge, soft coral, toxicity.

Биологическая активность стероидных гормонов тесно связана с особенностями их химической структуры. Жесткий тетрациклический углеродный скелет является необходимым структурным элементом большинства стероидов. Родственные соединения, у которых одна из углерод-углеродных связей в тетрациклическом скелете отсутствует, также относятся к стероидам и называются секостероидами. В зависимости от места разрыва связи их молекулярная структура может иметь различные геометрические формы, отличающиеся более высокой конформационной подвижностью в сравнении с тетрациклическим прототипом. Их связывание с рецепторами, ответственными за проявление физиологического эффекта, может также существенно отличаться, обуславливая новый гормональный или иной эффект.

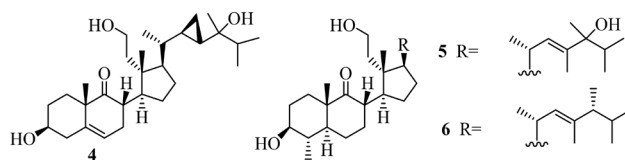
Секостероиды привлекают значительный интерес из-за широкого спектра биологического действия многих существующих в природе их представителей, наиболее известными из которых являются витамины D. Помимо витаминов D в природных источниках, особенно в морских организмах [1], обнаружено большое количество других секостероидов с оригинальными и разнообразными структурами. Процесс выделения секостероидов является очень трудоемким, и в большинстве случаев приводит к выделению только аналитических количеств исследуемого материала. Но именно таким образом удается установить уникальные структуры природных веществ, открывая одновременно механизмы их биосинтеза и биологических превращений. Хотя биологическая активность и функции секостероидов изучены явно недостаточно, однако уже сейчас многие из них привлекают внимание фармакологов и медиков. Среди них следует отметить вещества, проявляющие высокую токсичность к опухолевым клеткам [6, 7, 13, 15, 17], эффективные антигистаминные [2, 17] и антипролиферативные [8, 11] агенты, ингибиторы воспалительных процессов [8, 11, 12].

Настоящий обзор посвящен рассмотрению вопросов структурного разнообразия секостероидов, обнаруженных в природных источниках, за исключением витаминов группы D и их метаболитов.

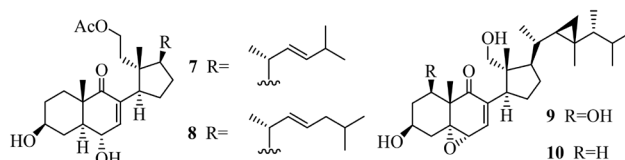
**9,10-Секостероиды морских организмов.** Первым аналогом витамина D с ароматическим А циклом, который выделили из морских организмов, был астрогоргиадиол **1**, выделенный из горгонии *Astrogorgia* sp. [3]. Астрогоргиадиол **1** ингибирует деление оплодотворенных яйцеклеток морских звезд *Asterina pectinifera* в концентрации 50 мкг/мл. В горгонии *Calicogorgia* sp., собранной у берегов Японии, были найдены каликоферолы **2** и **3** токсичные для креветок в концентрациях 1.8 и 2.3 м. д., соответственно. Каликоферолы проявляют высокую антивирусную и цитотоксическую активность. Они ингибировали также активность фосфолипазы A<sub>2</sub> [16].



**9,11-Секостероиды.** Наиболее многочисленной группой С-секостероидов, выделенных из природных источников, являются 9,11-секостероиды. Чаще всего они встречаются в губках, мягких и горгониевых кораллах. Секостероиды **4–6**, которые были обнаружены в *Pseudopterogorgia* sp, встречаются среди морских организмов очень редко [5]. Они показали умеренную ингибиторную активность против различных клеток, которые вовлекаются как в воспалительные, так и в пролиферативные процессы при IC<sub>50</sub> (концентрации, при которой на 50% уменьшается рост клеток в течение 48 часов в сравнении с контролем) от 12 до 50 мкМ. Все три соединения проявляют ингибиторную активность при раке молочной железы MCF-7 при концентрации 3–13 мкМ и более сильную активность в отношении ороговевшего эпидермиса человека в концентрации 0.6–5 мкМ.



В сухих кораллах *Gersemia fructicosa*, собранных в Белом море эстонскими исследователями, присутствуют биологически активные 9,11-секостероиды **7–8** [8, 11]. Соединение **7**, отличающаяся от **8** только заместителями боковой цепи, обладает антипролиферативной активностью. Выявлена также и ингибирующая активность при лейкемии у человека, причем **7** является нетоксичным при низких концентрациях, а резкое увеличение токсичности наблюдалось при концентрации 7.5 мкг/мл.

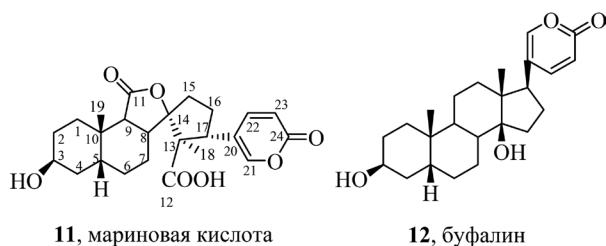


Большое количество других 9,11-секостероидов, содержащих в цикле В эпоксид, было выделено из морских организмов. Губка *Aplysilla glacialis* из Колумбии была источником еще двух 9,11-секостероидов – гласиастерина А (цитотоксическая активность против лейкемии у мышей L1210 в концентрации 7 мкг/мл) и гласиастерина В (проявил активность против рака молочной железы в концентрации 20 мкг/мл *in vitro*) [14].

Кишечнополостные, в особенности восьмилучевые кораллы – альционии (мягкие кораллы) и горгонии – являются еще более богатым источником секостероидов, чем губки. В этих морских беспозвоночных еще в 1970–80-е годы были найдены 9,11-секостероиды. Спустя почти 30 лет из *Pseudopterogorgia americana*, морской горгонии, распространенной на рифах Флориды и Карибах, американские исследователи выделили два новых 5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -эпоксидных стероидов **9** и **10** [13]. Соединение **9** проявляет значительную активность против рака простаты и рака легких. При концентрации 15.5 мкг/мл и 11.0 мкг/мл, соответственно, уменьшается на 50% в течение 48 часов рост клеток в сравнении с контролем. Соединение **10** показало также подобную биоактивность против вышеупомянутых раковых клеток в концентрации 41.0 мкг/мл и 38.1 мкг/мл, соответственно. Исследователи высказали предположение, что наличие эпоксидного цикла (по крайней мере частично) влияет на наблюдаемую активность. Сходство значений IC<sub>50</sub> для **9** и **10** показывает, что наличие или отсутствие гидроксильной группы при C<sub>1</sub> не влияет на активность. Эвриспонгиолы, выделенные из губки *Euryspongia sp.*, собранной близ Новой Каледонии группой испанских исследователей, были протестированы на антиаллергическую активность на клетках крыс *in vitro* [2]. Морские секостероиды могут оказаться перспективными в лечении аллергии и астмы. Секостероиды, содержащие пять гидроксильных групп, удалось выделить из губок *Stelletta sp.* и *Euryspongia arenaria*. Из японской морской губки *Stelletta sp.*, собранной в 200 км от Токио, удалось выделить соединение, проявляющее антигрибковую активность против *Mortierella ramannianus* в концентрации 12.5 мкг/мл [10].

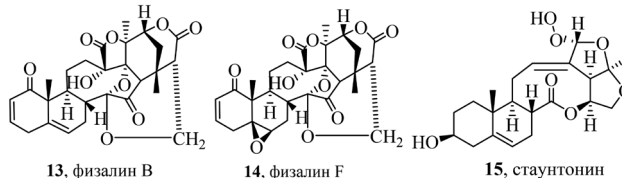
Таким образом, 9,11-секостероиды – самая многочисленная группа секостероидов, выделенных из морских организмов. Некоторые из этих соединений проявляют высокую токсичность к опухолевым клеткам, обладают антигистаминной, антипролиферативной и противовоспалительной активностями.

**11,12-Секостероиды.** К редким случаям следует отнести обнаружение секостероидов в жабах. Так, из *Bufo marinus* японские исследователи выделили 11,12-секостероид **11** [12]. Методика выделения отличается особой трудоемкостью. Кожу 182 жаб экстрагировали этанолом. После упаривания экстракта остаток несколько раз подвергли колоночной хроматографии. В качестве элюента использовали вначале смесь CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O – 1% CF<sub>3</sub>COOH, затем CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O. В результате выделили 5.2 мг мариновой кислоты **11**. Что касается биологической активности, то соединение **11** ингибирует ферментативную активность почек овцы (IC<sub>50</sub> = 3.7 мкМ). Авторы предполагают, что стереохимия циклов CD не оказывает существенного влияния на биологическую активность, т. к. буфалин **12**, не являющийся



секостероидом, проявляет ингибирующую активность в концентрациях не намного выше, чем у **11** (IC<sub>50</sub> = 16 мкМ).

**13,14-Секостероиды.** Израильскими исследователями из листьев однолетнего растения *Physalis minima*, произрастающего в Индии и тропических регионах Африки, которое используется в народной медицине в качестве мочегонного и слабительного средства, был выделен физалин В **13** и физалин F **14** [4]. Из 1 кг высушенных на воздухе листьев выделили 4 г вещества **13** и 185 мг вещества **14**.



Что касается биологической активности, то физалины В и F обладают протовоспалительным действием [21], а также проявляют ингибиторную активность к росту некоторых раковых клеток человека [17, 19], причем физалин F **14** более активен в отношении лейкоэмических клеток, чем физалин В **13**. Авторы предполагают, что эти молекулы непосредственно действуют на пролиферацию лимфоцитов. Бразильские ученые исследовали ингибиторную и иммуномодулирующую активность физалинов в образовании лимфоцитов и цитокинов при трансплантации. Обработка мышей физалином В или F предотвращает отторжение сердечных трансплантатов. Физалины могут использоваться как иммуноподавляющие агенты для лечения патологий, в которых желательно подавление иммунного ответа. Авторы [17] сообщают, что применение физалинов полезно при лечении различных иммунозависимых патологий, таких как аутоиммунные и аллергические заболевания, для предотвращения отторжения трансплантатов. Использование физалинов предпочтительнее, т. к. эти фитостероиды имеют низкую токсичность в сравнении с обычными стероидными иммунодепрессантами, такими как глюкокортикоиды.

Стаунтонин **15**, проявляющий сосудорасширяющее действие, был выделен китайскими исследователями из корней *Cynanchum stauntonii*, которые традиционно использовались в медицине как противокашлевое и отхаркивающее средство [22].

**13,17-секостероиды.** В восьмилучевых кораллах *Dendronephthya sp.* обнаружены 13,17-секостероиды [19]. Их содержание 3 – 10 × 10<sup>-3</sup>% в сухом сырье. Изогостероны ингибировали оседание личинок усонного рака *Balanus amphitrite* в концентрации 2.2 мкг/мл, но не были токсичны даже при концентрации 100 мкг/мл, что может оказаться перспективным для использования этих секостероидов в качестве веществ, препятствующих обрастанию днищ судов и подводных сооружений.

Анализ литературных данных показывает, что секостероиды присутствуют в живых организмах в виде очень сложных смесей близких по строению соединений, что осложняет их выделение и разделение. Богатейший источник секостероидов – морские организмы, в особенности восьмилучевые кораллы (мягкие кораллы) и горгонии). Самыми многочисленными, выделенными из морских организмов, являются 9,11-секостероиды,

## Обзоры и лекции

некоторые из которых проявляют высокую токсичность к опухолевым клеткам, обладают антигистаминной, противовоспалительной и антипролиферативной активностями. Многие высокоактивные секостероиды являются минорными компонентами экстрактов, и их содержание не превышает 0.0001% от сухого веса организмов. Выделение и разделение таких соединений представляет трудную и не всегда разрешимую задачу. В этой связи химический синтез соединений данного класса играет самостоятельную и очень важную роль в обеспечении их доступности для всестороннего биологического скрининга.

### Литература

1. Стоник, В. А. Морские полярные стероиды / Успехи химии. 2001. Т. 70. С. 763–808.
2. Dopeso, J., Quinoa E., Riguera R., Debitus C., Bergquist P. R. Euryspongiols: ten new highly hydroxylated 9,11-secosteroids with antihistaminic activity from the sponge *Euryspongia* sp. Stereochemistry and reduction // *Tetrahedron*. 1994. Vol. 50. P. 3813–3828.
3. Fusetani, N., Nagata H., Hirota H., Tsuyuki T. Astrogorgadiol and astrogorgin, inhibitors of cell division in fertilized starfish eggs, from a gorgonian *Astrogorgia* sp. // *Tetrahedron Lett.* 1989. Vol. 30. P. 7079–7082.
4. Glotter, E., Kirson I., Abraham A., Sethi P. D., Subramanian S. S. Steroidal constituents of *Physalis minima* (Solonaceae) // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1975. P. 1370–1374.
5. He, H., Kulanthaivel P., Baker B. J., Kalter K., Darges J., Co-field D., Wolff L., Adams L. // *Tetrahedron*. 1995. Vol. 51. P. 51–58.
6. Huang, C. Y., Su J. H., Duh C. Y., Chen B. W., Wen Z. H., Kuo Y. H., Sheu J. H. A new 9,11-secosterol from the soft coral *Sinularia granosa* // *Bioorganic Med. Chem. Letters*. 2012. Vol. 22. P. 4373–4376.
7. Jacobo-Herrera, N. J., Bremner P., Marquez N., Gupta M. P., Gibbons S., Muñoz E., Heinrich M. Physalins from *Witheringia solanacea* as modulators of the NF-kappaB cascade // *J. Nat. Prod.* 2006. Vol. 69. P. 328–331.
8. Koljak, R., Pehk T., Jaerving I., Liiv M., Loop A., Varvas K., Vahemets A., Lille U., Samel N. New antiproliferative 9,11-secosterol from soft coral *Gersemia fruticosa* // *Tetrahedron Lett.* 1993. Vol. 34. P. 1985–1986.
9. Lai, D., Yu S., van Ofwegen L., Totzke F., Proksch P., Lin W. 9,10-secosteroids, protein kinase inhibitors from the Chinese gorgonian *Astrogorgia* sp. // *Bioorganic Med. Chem.* 2011. Vol. 19. P. 6873–6880.
10. Li, H., Matsunaga S., Fusetani N.. A new 9,11-secosterol, stelletasterol from a marine sponge *Stelletta* sp. // *Experientia*. 1994. Vol. 50. P. 771–773.
11. Lopp, A., Pihlak A., Paves H., Samuel K., Koljak R., Samel N. The effect of 9,11-secosterol, a newly discovered compound from the soft coral *Gersemia fruticosa*, on the growth and cell cycle progression of various tumor cells in culture // *Steroids*. 1994. Vol. 59. P. 274–281.
12. Matsukawa, M., Akizawa T., Morris J. F., Butler V. P., Yoshioka M. Marinoic acid, a novel bufadienolide-related substance in the skin of the giant toad, *Bufo marinus* // *Chem. Pharm. Bull.* 1996 Vol. 44. P. 255–257.
13. Naz, S., Kerr R. G., Narayanan R. New antiproliferative epoxysecosterols from *Pseudopteroorgia americana* // *Tetrahedron Lett.* 2000. Vol. 41. P. 6035–6040.
14. Pika, J., Andersen R. J. Blancasterol, a cytotoxic 9,11-secosteroid isolated from the northeastern pacific marine sponge *Pleraplysilla* sp. // *Tetrahedron*. 1993. Vol. 49. P. 8757–8760.
15. Pika, J., Tischler M., Andersen R. J. Glaciasterols A and B, 9,11-secosteroids from the marine sponge *Aplysilla glacialis* // *Can. J. Chem.* 1992. Vol. 70. P. 1506–1510.
16. Seo, Y., Cho K. W., Chung H., Lee H. S., Shin J. New secosteroids from a gorgonian of the genus *Muricella* // *J. Nat. Prod.* 1998. Vol. 61. P. 1441–1443.
17. Soares, M. B. P., Brustolim D., Santos L. A., Bellintani M. C., Paiva F. P., Ribeiro Y. M., Tomassini T. C. B., Santos R. R. Physalins B, F and G, seco-steroids purified from *Physalis angulata* L., inhibit lymphocyte function and allogeneic transplant rejection // *Int. Immunopharm.* 2006. Vol. 6. P. 408–414.
18. Sun, P., Meng L. Y., Tang H., Liu B. S., Li L., Yi Y., Zhang W. Sinularosides A and B, bioactive 9,11-secosteroidal glycosides from the South China Sea soft coral *Sinularia humilis* Ofwegen // *J. Nat. Prod.* 2012. Vol. 75. P. 1656–1659.
19. Tomono, Y., Hirota H., Fusetani N. Isogosterones A-D, anti-fouling 13,17-secosteroids from an octocoral *Dendronephthya* sp. // *J. Org. Chem.* 1999. Vol. 64. P. 2272–2275.
20. Van Altena, I. A., Butler A. J., Dunne S. J. A new cyclized 9,11-secosterol enol-ether from the Australian sponge *Euryspongia arenaria* // *J. Nat. Prod.* 1999. Vol. 62. P. 1154–1157.
21. Vieira, A. T., Pinho V., Lepsch L. B., Scavone C., Ribeiro I. M., Tomassini T., Ribeiro-dos-Santos R., Soares M. B. P., Teixeira M. M., Souza D. G. Mechanisms of the antiinflammatory effects of the natural secosteroids physalins in a model of intestinal ischaemia and reperfusion injury // *Br. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 146. P. 244–251.
22. Wang, P., Qin H. L., Zhang L., Li Z. H., Wang Y. H., Zhu H. B. Steroids from roots of *Cyanochum stauntonii* // *Planta Med.* 2004. Vol. 70. P. 1075–1079.