

Аусталиды V и W – новые меротерпеноиды из гриба *Aspergillus ustus*: структура и противоопухолевая активность

¹Антипова Т.В., ²Зайцев К.В., ²Опруненко Ю.Ф., ³Жеребкер А.Я.,
^{1,4}Рыццов Г.К., ^{1,4}Земскова М.Ю., ¹Желифонова В.П., ¹Иванушкина Н.Е.,
¹Козловский А.Г.

¹ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»,
Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН, г. Пушкино
²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет,
г. Москва

³Сколковский институт науки и технологий, Сколково

⁴Московский областной университет, г. Москва;
tantipova@ibpm.pushchino.ru, zaitsev@org.chem.msu.ru

Аусталиды – вторичные метаболиты, впервые обнаруженные у грибов рода *Aspergillus*. По своему химическому строению эти соединения относятся к меротерпеноидам. В настоящее время известно около 30 аусталидов, различающихся модификацией основного каркаса и его заместителями. Эти метаболиты обладают разнообразной биологической активностью (антибактериальной, противовирусной и др.). Для некоторых из них установлена ингибирующая транскрипционная активность онкогенного ядерного фактора AP-1 в нецитотоксических концентрациях и ингибирование фермента альфа-глюкозидазы, что перспективно для разработки методов лечения сахарного диабета (Zhuravleva et al., 2014).

Целью данной работы было установление структуры двух новых метаболитов, относящихся к аусталидам, выделенных из гриба *Aspergillus ustus* ВКМ F-4692, и изучение их противоопухолевой активности.

Штамм *Aspergillus ustus* ВКМ F-4692 был получен из ВКМ ИБФМ РАН, выделен из строительного камня Московского Кремля. Гриб культивировали в среде Чапека поверхностным способом в течение 21 сут. После экстракции культуральной жидкости хлороформом выделение индивидуальных соединений проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Химическая структура соединений была установлена с использованием ряда современных физико-химических методов: масс-спектрометрии высокого разрешения, ЯМР спектроскопии ¹H и ¹³C (в том числе COSY, HMQC, NOESY) и литературных данных для аусталидов A и D (Antipova et al., 2019). Абсолютная конфигурация была определена с помощью КД-спектроскопии. Установлено, что основной структурной особенностью обоих соединений является наличие тетрагидрофуранильного кольца (G), впервые обнаруженного у аусталидов (Рис.). Новые метаболиты получили названия аусталид V и W. Аусталид V отличается от аусталида W наличием ацетокси группы (Рис.)

Рис. Структуры новых аусталидов

С целью определения биологической активности аусталидов были использованы культивируемые клетки человека и новая технология измерения жизнедеятельности клеток xCELLigence. Было показано, что аусталиды V и W способны ингибировать рост клеток рака простаты LNCaP, DU145 и рака мочевого пузыря T24. Клетки T24 и DU145 имели более низкую чувствительность к обоим веществам по сравнению с клетками LNCaP. Оба соединения значительно ингибировали миграцию клеток LNCaP с одинаковой активностью 8.9 μM для аусталида V и 8.8 μM для аусталида W.

Для определения возможных клеточных «мишеней» чувствительных к действию аусталидов был использован Human Phospho-kinase Array (R&D systems). Массив полученных данных показал, что обработка аусталидом W (50 μM) клеток LncaP приводит к снижению фосфорилирования ряда компонентов сигнального пути АКТ-mTOR: АКТ1/2/3, PRAS40, mTOR и p70S6 киназ. Также наблюдалось снижение фосфорилирования тирозинкиназы c-Src, фокальной адгезионной киназы FAK и уровня белка теплового шока 60 (HSP60). Все эти факторы являются позитивными регуляторами клеточной миграции и клеточного цикла. Следовательно, способность аусталида W ингибировать сигнальный путь АКТ-mTOR, а также активности онкогенных киназ FAK, Src и белка HSP60, может объяснить наблюдаемое снижение роста и миграции опухолевых клеток.

Исследования масс-спектрометрии высокого разрешения финансировалась Российским научным фондом, грант №18-79-10127.

Литература

1. Zhuravleva OI, Sobolevskaya MP, Leshchenko EV, Kirichuk NN, Denisenko VA, Dmitrenok PS, Dyshlovoy SA, Zakharenko AM, Kim NY, Afiyatulloev SS. *J Nat Prod.* 2014; 77: 1390–1395. doi: 10.1021/np500151b
2. Antipova T.V., Zaitsev K.V., Oprunenko Y.F., Zherebker A.Ya, Rystsov G.K., Zemskova M.Y., Zhelifonova V.P., Ivanushkina N.E., Kozlovsky A.G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2019; 29: 126708 doi: 10.1016/j.bmcl.2019.126708