

УДК 579.61:582.31

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕОСФЕРИДА А, МЕТАБОЛИТА ГРИБА *PARAPHOMA* SP.

К.П. Большакова<sup>1</sup>, В.В. Абзианидзе<sup>2</sup>, А.О. Берестецкий<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, Санкт-Петербург, Россия, bolschakovaxenia@yandex.ru

<sup>2</sup>НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека, Санкт-Петербург, Всеволожский р-н, гп. Кузьмолловский, Россия

<sup>3</sup>Всероссийский НИИ защиты растений, Санкт-Петербург, Пушкин, Россия

Феосферид А (PPA), выделенный из гриба *Paraphoma* sp. обладает фитотоксической и противораковой активностью. Были синтезированы и охарактеризованы производные PPA. Так же обнаружено, что хлорацетильное производное обладает большей эффективностью, чем PPA на клетках A549.

**Ключевые слова:** природный феосферид А, биорациональные гербициды, клеточная линия А 549, противораковые средства.

В настоящее время ухудшающаяся экологическая обстановка и необходимость заботы о здоровье человека вынуждают искать альтернативные, более безопасные методы защиты растений. Но применение биологических средств, главным достоинством которых является их абсолютная экологичность, имеет и недостаток – низкую эффективность [Груздев, 1980]. Одним из способов увеличения биологической активности природных веществ является химическая модификация их структуры [Солдатенков, 2001].

Природный феосферид А (PPA) (рис. 1), обладающий гербицидной и противоопухолевой активностью, был впервые выделен в 2006 году из экстрактов эндофитного гриба *Phaeosphaeria avenaria* 39 [Maloney, 2006]. Мы впервые предприняли попытку оптимизировать структуру данного соединения с целью повышения его биологической активности.

Наличие нескольких реакционных центров в молекуле феосферид А предоставляет несколько возможностей для его модификации. Феосферид А оказался способным

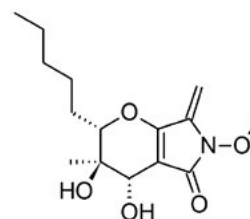


Рисунок 1. Структурная формула природного феосферид А

вступать в реакции гидролиза, ацилирования по вторичной гидроксигруппе и нуклеофильного присоединения по электрон-дефицитной кратной связи. Нами были получены продукты 1–8 (рис. 2). Некоторые соединения были протестированы на листовых дисках тестовых растений (бодяка полевого и пырея ползучего) и на раковых клетках A549.

По результатам тестов на фитотоксичность на листовых дисках бодяка полевого и пырея ползучего можно отметить резкое снижение активности тех соединений, где была затронута экзо-кратная связь, а соединения, в кото-

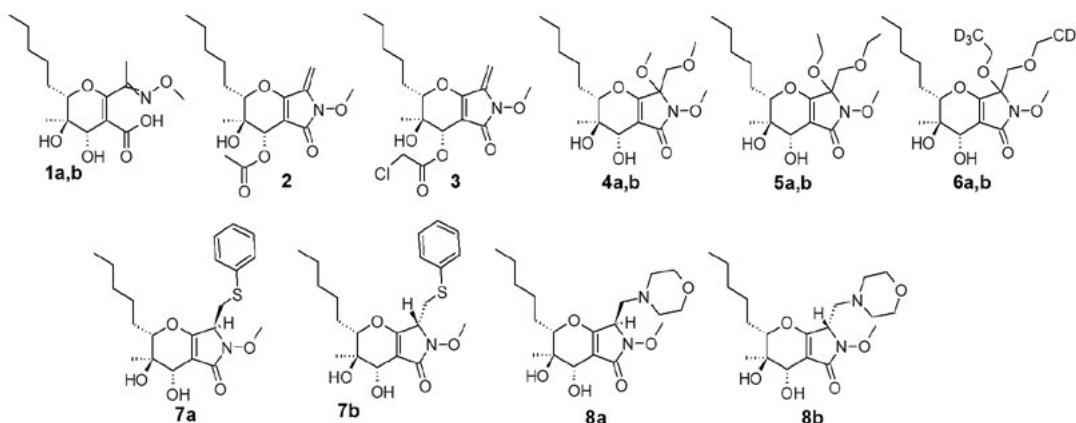


Рисунок 2. Структурные формулы производных феосферид А

рых помимо этого отсутствовала еще и метокси группа, активности не проявили совсем. Похожей на феосферид А активностью обладало соединение, в котором была затронута гидроксильная группа у атома С6 (рис. 3).

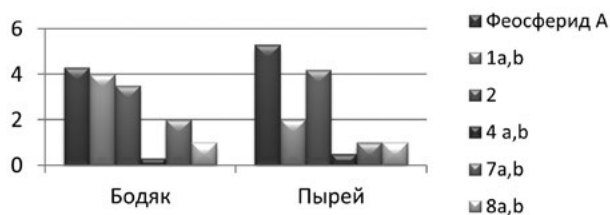


Рисунок 3. Фитотоксическая активность феосферид А и его производных на тестовых сорных растениях (бодяк полевой и пырей ползучий)

Интересно, что активность по показателю EC50 вышеперечисленных соединений в отношении раковой линии A549 находится в такой же динамике, что и в случае тестов на листовых дисках растений (табл.). Так, продукты 1,4 оказались совсем неактивными. Активность на уровне феосферид А обнаружило соединение 2. Активность

выше феосферид А на опухолевых клетках проявил продукт ацилирования 3. Он ещё не был испытан на растениях, но имеет все шансы так же оказаться более эффективным, чем исходное соединение.

Таблица. Значения EC50 феосферид А и его активных производных в отношении раковой линии A549

Соединение	EC <sub>50</sub> (95% доверительный интервал), мМ
PPA	46 (41–51)
2	49 (42–58)
3	33 (26–41)

Из этого следует, что присутствие экзоциклической связи С=C и Weinreb-амидной группы в производных PPA является, вероятно, необходимым условием для наличия у них как гербицидной, так и противоопухолевой активности.

Проведенные опыты позволили обозначить путь для дальнейшей химической оптимизации биологической активности феосферид А и позволили определить важность сохранения экзо-кратной связи и метокси-группы в модифицируемом веществе.

#### Библиографический список (References)

Груздев Г.С. Химическая защита растений. М.: Колос, 1980. 448 с.  
Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Химия, 2001. 192 с.

Maloney K., Hao W., Xu J., Gibbons J., Hucul J., Roll D., Brady S., Schroeder F., Clardy J. Phaeosphaeride A, a selective inhibitor of STAT3-dependent signaling isolated from an endophytic fungus. // *Org. Lett.* 2006, V8, P.4067.

Plant Protection News, 2016, 3(89), p. 32–33

### BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE DERIVATIVES OF PHAEOSPHERIDE A, A METABOLITE FROM *PARAPHOMA* SP.

K.P. Bolshakova<sup>1</sup>, V.V. Abzianidze<sup>2</sup>, A.O. Berestetskiy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University of Industrial Technologies and Design

<sup>2</sup>Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology

<sup>3</sup>All-Russian Institute of Plant Protection

Phaeosphaeride A, which is isolated from the endophytic fungus, *Paraphoma* sp. VIZR 1.46, was shown to be phytotoxic and to have anti-tumor activity. Derivatives of phaeosphaeride A (PPA) were synthesised and characterized. Then phytotoxic and anti-cancer studies were carried out. It was found that some derivatives displayed comparable phytotoxic and *in vitro* cytotoxicity to that of PPA, while chloroacetyl derivative turned out to have better efficacy towards the A549 cancer cell line.