

Н.К.УТКИНА

## Морские алкалоиды

*Рассмотрены особенности строения и свойств морских алкалоидов, а также некоторые результаты их исследования в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН.*

*Marine alkaloids. N.K.UTKINA (Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok).*

*Peculiarities of structure and properties of marine alkaloids are considered and some results of their studies at the Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of FEB RAS are given.*

Долгое время вторичные метаболиты наземных растений и микроорганизмов являлись традиционным источником биологически активных веществ. Значительную долю наиболее активных вторичных метаболитов растений составляют алкалоиды. Алкалоиды обладают высокой физиологической активностью и относятся к группе низкомолекулярных биорегуляторов, выполняющих разнообразные функции в организмах человека и животных, в растениях и микроорганизмах. С химической точки зрения алкалоиды — это группа азотсодержащих органических оснований природного происхождения, основность которых связана с наличием свободной пары электронов на атоме азота. Основность этих соединений и обусловила их название, в переводе с арабского языка алкалоид означает подобный щёлочи. Термин алкалоид ввел немецкий фармацевт В.Мейснер в 1816 г. Первоначально алкалоидами называли все органические вещества, имеющие основной характер. После открытия в 1848 г. синтетических органических оснований под алкалоидами стали подразумевать только те азотистые основания, которые были выделены из растений. Благодаря сильному физиологическому действию растительные алкалоиды приобрели большое значение в качестве лекарств (хинин, кодеин и др.), многие алкалоиды ещё задолго до установления их строения применялись с этой целью в составе настоек и экстрактов растений. Ещё раньше соки алкалоидоносных растений, содержащих стрихнин и кураре, употребляли в качестве ядов для нанесения на наконечники стрел. Химия алкалоидов, по всей вероятности, является наиболее древним разделом химии природных соединений. Первым алкалоидом, полученным в чистом виде, был морфин, его выделил из опиума в 1906 г. немецкий химик и фармацевт Фредерик Сертюрнер.

По мере развития химии природных соединений, напрямую связанной с созданием новой выделительной техники и инструментальных методов анализа, азотсо-

---

УТКИНА Наталья Константиновна — кандидат химических наук (Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток).

Работа поддержана грантами 03-1-0-05-005 (Программа фундаментальных исследований Президиума РАН «Физико-химическая биология»), 03-04-49515 (РФФИ), НШ-725.2003.4 (Президент РФ).

державшие органические основания были обнаружены и в ряде животных организмов, высших и низших грибах, водорослях, микроорганизмах. За последние 30 лет бурное развитие исследований в области химии морских организмов привело к открытию в них азотсодержащих оснований, отличающихся от наземных алкалоидов не только по химическому строению, но и по характеру физиологического действия. Это позволило расширить понятие «алкалоиды» и ввести новый термин «морские алкалоиды». Способность растительных и морских алкалоидов проявлять свойство оснований является, по-видимому, единственным качеством, которое объединяет эти метаболиты.

Среди морских организмов алкалоиды обнаружены главным образом в губках, асцидиях, мшанках, т. е. организмах, которые являются исключительно морскими обитателями. Реже алкалоиды встречаются в водорослях, моллюсках и других морских организмах. Условия обитания, несомненно, внесли свой вклад в особенности биосинтеза алкалоидов в организмах-продуцентах, поэтому химическое строение морских алкалоидов и алкалоидов наземного происхождения существенно различается. Рамки статьи не позволяют сообщить обо всем многообразии морских алкалоидов, поэтому акцент будет сделан лишь на особенностях химического строения и физиологической активности, которые отличают морские алкалоиды от алкалоидов наземного происхождения, а также на вкладе, который внесен сотрудниками Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН в исследование этого класса морских вторичных метаболитов.

### **Особенности химического строения и физиологической активности морских алкалоидов**

Являясь органическими основаниями, алкалоиды взаимодействуют с кислотами и, как правило, находятся в организме-продуценте в виде солей, при этом морские алкалоиды являются солями неорганических кислот, чаще всего гидрохлоридами, в то время как растительные алкалоиды — солями органических кислот, широко распространенных в растительном мире (яблочной, винной, лимонной, коричной и др.).

Характерной особенностью морских алкалоидов является галогенирование. Многие морские алкалоиды содержат в своем составе в качестве заместителей атомы брома или хлора, чего не было отмечено для алкалоидов растительного происхождения. Несмотря на то что в морской воде содержание хлоридов значительно превышает содержание бромидов (19000 и 65 мг/л соответственно), в морских организмах чаще всего реализуются процессы бромирования. Такое бромирование осуществляется с помощью оригинальной группы ферментов, содержащих молекулярный бром, присоединенный к белковому апоферменту, и процесс протекает под действием катиона брома по типу электрофильного замещения. Значительно реже галогенирующие ферменты содержат хлор, поэтому особенно часто среди морских метаболитов встречаются именно бромсодержащие соединения. Способность ароматического ядра к электрофильному замещению проявляется в морских алкалоидах, многие из которых содержат именно гетероароматические системы с галоидными заместителями.

Биохимические процессы, происходящие в морских организмах под влиянием морской среды, увеличивают химическое разнообразие в них. Так, одной из особенностей морских алкалоидов является наличие серы в их структуре. Атом серы может находиться в молекуле алкалоида в составе функциональных групп, например тиольных или тиоалкильных, как в батзеллинах, образовывать мостики меж-

ду частями молекулы, например дисульфидную связь в молекуле поликарпина, или замыкать циклы, как в дискорабинах. Следует упомянуть и о сульфатировании некоторых из морских алкалоидов. К настоящему моменту известно немного примеров этого, в частности ингибитор альдоз–редуктазы, выделенный из губки *Dictyodendrilla* sp.

Поскольку подавляющее большинство морских алкалоидов является сложными гетероциклическими соединениями, им, как и растительным алкалоидам, обычно дают тривиальное название, используя видовые или родовые названия объекта, из которого алкалоид был выделен, с прибавлением суффикса «ин», например: антиопухольный алкалоид эктейнасцидин из асцидии *Ecteinascidia turbinata*, фаскаплизин из губки *Fascaplysinopsis reticulata*.

Если сравнивать циклические системы, лежащие в основе наземных и морских алкалоидов, то обращает на себя внимание гораздо большее разнообразие гетероароматических структур у последних. По строению ароматического скелета их можно условно отнести более чем к 10 структурным типам: пиррольные, пиридиновые, хинолиновые, изохинолиновые, индольные, карболиновые, акридиновые, имидазольные, оксазольные, тиазольные и др. При этом для морских алкалоидов характерны необычные циклические системы, часто конденсированные, ди-, три- и даже тетрамерные, не найденные ранее в алкалоидах из наземных природных источников.

Так, около сотни пиридиновых алкалоидов, выделенных из морских организмов, относятся в основном к двум структурным типам: 3–алкилпиридинам и конденсированным полиядерным ароматическим пиридоакридинам. Производные 3–алкилпиридина выделены главным образом из морских губок, эти алкалоиды часто содержат длинные алифатические цепи с различными азотсодержащими концами, нередко образуют димеры и полимеры, не встречающиеся в растительных алкалоидах. В 1983 г. две исследовательские группы, возглавляемые Шмитцем и Шулери, сообщили о структуре амфимедина — первого из нового класса морских алкалоидов пиридоакридинов. С тех пор было выделено около 50 других представителей этого класса. В их основе лежит скелет 11Н–пиридо[4,3,2–mn]акридина, который встречается исключительно в морских метаболитах. Пиридоакридины имеют плоскую гетероциклическую систему, состоящую из 4–8 конденсированных ядер, являются сильно окрашенными морскими алкалоидами с рН–зависимыми индикаторными свойствами. В щелочных растворах свободные основания оранжевого или красного цвета, в кислых условиях — от зеленовато–голубого до пурпурного. Выделяются пиридоакридиновые алкалоиды в виде солянокислых солей с высокой температурой плавления. Большинство пиридоакридинов имеют высокую цитотоксическую активность *in vitro* или в экспериментах на животных. Механизм цитотоксического действия основан на их способности как интеркалировать ДНК, так и связываться с рецепторами топоизомеразы II — фермента, участвующего в синтезе ДНК. Пиридоакридиновые алкалоиды найдены в морских губках, асцидиях, анемонах, моллюсках. Такое широкое распространение близких по структуре вторичных метаболитов среди различных филогенетических групп является редким явлением. Этот факт дает основание предполагать их микробное происхождение, но прямых доказательств этому пока нет.

Одним из самых необычных по свойствам и химическому строению является тип алкалоидов, имеющих скелет пирроло[4,3,2–de]хинолина. Интерес к ним вызвала высокая биологическая активность первого представителя — дискорабина С, впервые описанного в 1986 г. новозеландскими химиками из губок рода *Latrunculia*. Одновременно японские химики выделили такие же соединения из гу-

бок рода *Prianos*, названные прианозинами. После проведенной ревизии этим морским алкалоидам дали общее название дискорабины. Данные соединения имеют пирролохинолиновую циклическую систему, обнаруженную только среди морских алкалоидов. Более того, дискорабдин А, кроме атома брома, имеет и серусодержащий фрагмент. Это вещество относится к суперцитотоксинам и подавляет рост опухолевых клеток L1210 и L5178у в концентрациях 0,037 и 0,014 мкг/мл соответственно. Более 60 пирролохинолиновых алкалоидов было выделено из различных губок и асцидий, собранных в умеренных, тропических и арктических водах: дискорабины, батзеллины, изобатзеллины, макалувамины, эпинардины, вакаин, веутамины. Макалувамины по сложности строения стоят между батзеллинами, изобатзеллинами, дамиронами, с одной стороны, и дискорабинами, с другой. Их строение подтверждает, таким образом, биогенетическую связь между этими алкалоидами. Принципиальной структурной чертой этих алкалоидов является планарное хинониминное ядро. Механизм цитотоксического действия пирролохинолиновых алкалоидов сходен с механизмом действия пиридоакридинов: они вызывают разрывы в ДНК или ингибируют топоизомеразу II.

Сложными полициклическими алкалоидами морского происхождения являются манзамины, выделенные первоначально в 1986 г. из окинавской морской губки рода *Haliclona*. Эти соединения имеют конденсированную тетра- или пентациклическую систему, связанную мостиком с  $\beta$ -карболиновой частью. Более 30 манзаминов выделено из губок, относящихся к девяти различным родам из четырех отрядов. Распространение манзаминов в различных не родственных губках указывает на возможное участие микроорганизмов в их биосинтезе. Кроме широкого спектра цитотоксической и антимикробной активности, манзамины проявляют высокую противомаларийную активность *in vivo*, превосходящую активность клинически применяемых лекарств артемизинина и хлорохина, причем лечебный эффект наступает при значительно меньших концентрациях, чем токсические. Известно, что многие инфекционные заболевания (малярия, туберкулез, токсоплазмоз) с трудом поддаются современным лекарствам в силу развития устойчивости возбудителей или из-за побочных эффектов, вызываемых большими лечебными дозами. В этом плане морские алкалоиды группы манзаминов являются перспективными кандидатами для разработки противомаларийного лекарства.

Редкое явление — включение в состав морских алкалоидов гуанидиновой группы. Гуанидинсодержащие алкалоиды в морских организмах представлены несколькими структурными типами. Гуанидиновая субъединица может находиться в виде 2-аминоимидазольного цикла, соединенного с другими гетероциклами, например с бромпиррольным ядром, как в алкалоидах из морских губок семейств *Agelasidae*, *Axinellidae* и *Halichondriidae*, с индольным циклом, как в алкалоидах из асцидии *Polyandrocara* sp. Одна или две гуанидиновые субъединицы могут входить в состав полициклических гуанидиновых алкалоидов, таких как птилокалины, мирабилины, крамбесцины, батзелладины. Уникальные структурные типы гуанидиновых алкалоидов представляют алкалоиды птиломикалины и крамбесцидины из морских губок, состоящие из пентациклической гуанидиновой основы, связанной с оксиспермидиновой или спермидиновой частью длинноцепочечной  $\omega$ -оксикислотой. Биосинтез этих алкалоидов, вероятно, идет путем внутримолекулярной циклизации гуанидинозамещенного ацетогенина. Многие из циклических гуанидиновых алкалоидов проявляют цитотоксическую, антигрибковую, антимикробную активности, блокируют кальциевые каналы, воздействуют на вирус иммунодефицита человека (ингибируют связывание участка HIV-gp120 гликопротеина поверхности вируса с рецептором CD4 поверхностного белка Т-лимфоцитов).

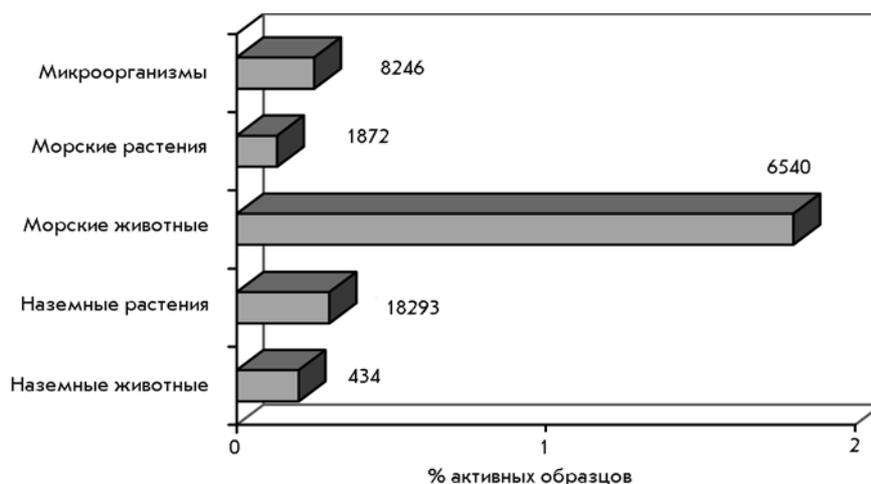


Рис. 1. Распределение образцов, обладающих цитотоксичностью, среди наземных и морских организмов. Числа — количество проверенных видов [20]

Морские и растительные алкалоиды отличаются не только химическим строением, но и характером физиологического действия. Наиболее общей физиологической активностью растительных алкалоидов, как известно, является их действие на нервную систему. Большинство же из изученных морских алкалоидов показало широкий спектр противомикробной, цитотоксической, противоопухолевой и фермент-ингибирующей активностей, нетипичных для растительных алкалоидов. И это понятно, так как морские животные, в которых найдены алкалоиды, являются малоподвижными организмами, лишенными морфологических защитных систем, таких как иглы или раковины, и накопление токсичных веществ служит им эффективной стратегией в борьбе с потенциальными хищниками или в борьбе за пространство. Именно среди вторичных метаболитов таких морских организмов чаще всего можно обнаружить ихтиотоксичные, антимикробные и цитотоксические вещества (рис. 1).

Несмотря на то что большинство морских алкалоидов показало высокий фармацевтический потенциал, ни одно из этих веществ пока не используется в клинике. В то же время большое число растительных алкалоидов давно входит в фармакопею. Чем это объясняется? Одной из причин являются незначительные количества веществ для проведения клинических испытаний, что определяется в первую очередь незначительным содержанием алкалоидов в самих морских объектах. Так, если концентрация алкалоидов в растениях может достигать нескольких процентов, то в морских губках и асцидиях — тысячных долей процента и меньше. Сбор большого количества сырья может привести к исчезновению данного вида. Альтернативой может служить аквакультивирование морских беспозвоночных. Достижения в области получения таким способом алкалоидов ограничиваются лишь одним примером культивирования асцидии *Ecteinascidia turbinata* для выделения из нее алкалоида эктейнасцидина. Другой альтернативой получения алкалоидов является синтез. К сожалению, не всегда синтез, который проводят в лаборатории, выполним в промышленном масштабе.

К настоящему времени из всего многообразия морских алкалоидов лучше исследован алкалоид эктейнасцидин (ЕТ-743), выделенный в 1990 г. из асцидии *Ecteinascidia turbinata* с 0,0001 %-ным выходом. ЕТ-743 представляет собой

трис-(тетрагидроизохинолин), содержащий атом серы в 10-членном цикле, связывающем два тетрагидрохинолиновых фрагмента. ET-743 имеет широкий спектр противоопухолевой активности, но наиболее эффективен против саркомы и рака груди. В настоящее время морской алкалоид ET-743 проходит вторую стадию клинических испытаний в США и Европе.

### Некоторые результаты исследования морских алкалоидов в ТИБОХ ДВО РАН

Интенсивное исследование вторичных метаболитов морских организмов (рис. 2) в ТИБОХ началось благодаря сборам коллекций морских организмов из различных мест Мирового океана экспедициями на научно-исследовательских судах «Профессор Богоров» и «Академик Опарин». Морские алкалоиды обнаруживались среди прочих вторичных метаболитов в экстрактах из морских организмов, обладающих антимикробным, цитотоксическим или фермент-ингибирующим действием.

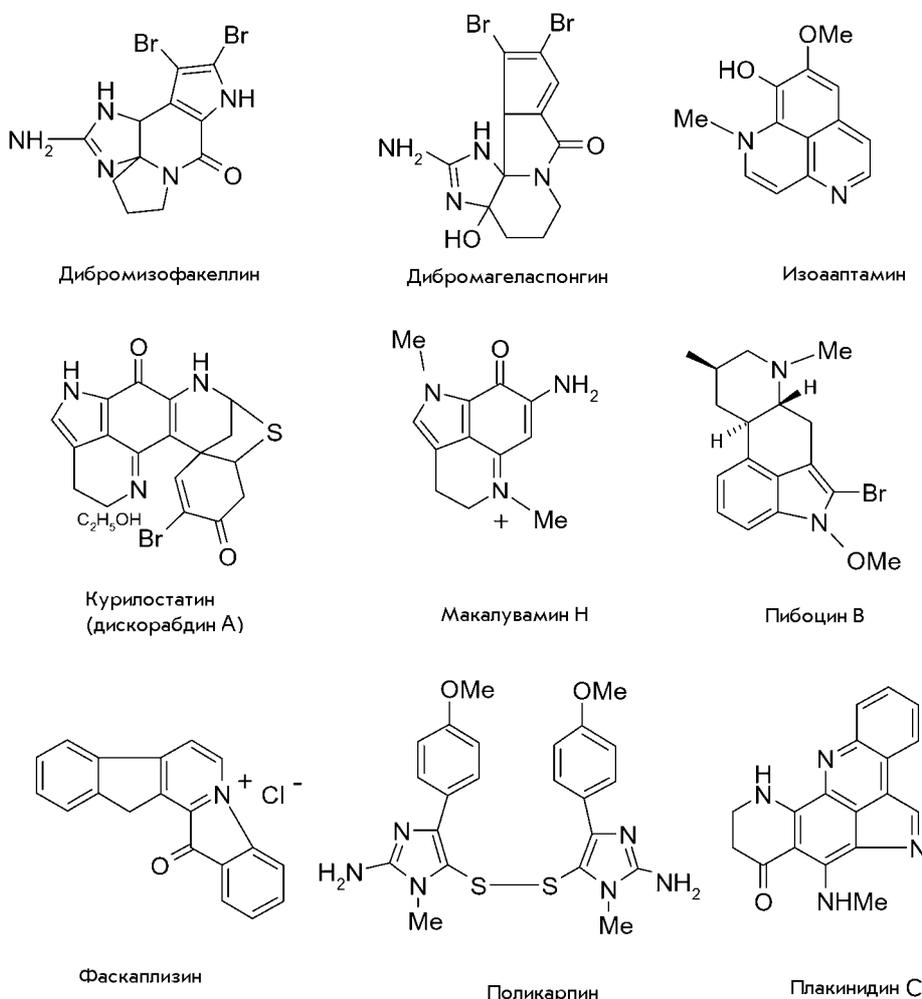


Рис. 2. Структуры некоторых алкалоидов, полученных в ТИБОХ ДВО РАН

Первые работы, связанные с исследованием морских алкалоидов, относятся к изучению бромтирозиновых алкалоидов из морских губок отряда *Verongida*. Было показано, что бромтирозиновые алкалоиды, кроме цитотоксической и антимикробной активности, ингибируют Na,K-АТФазу [15]. Синтез веронгихинола, дибромтирозинового алкалоида из губок отряда *Verongida*, и ряда родственных *p*-алкил-*p*-гидроксициклодиенонов были выполнены исходя из 1,3,6-трибромфенола или *p*-фенилуксусной кислоты [1].

Серия биогенетически связанных между собой азотсодержащих гетероциклических  $C_{11}N_5$ -соединений, имеющих в структуре пиррольную и 2-аминоимидазольную группировки, была выделена из морских губок семейств *Agelasidae* и *Axinellidae* [10, 11]. Среди них известные метаболиты гимениальдизин, дебромгимениальдизин, дибромфакеллин и др. Изомерный дибромфакеллину дибромизофакеллин выделен впервые из морской губки *Acanthella carteri*, собранной у берегов о-ва Мадагаскар в 12-м рейсе НИС «Профессор Богоров» [14]. Структурно эти соединения отличаются друг от друга положением азота в пиррольном фрагменте. Дибромагеласпонгин, выделенный из морской губки рода *Agelas*, собранной в 12-м рейсе НИС «Профессор Богоров» [13], биогенетически также относится к серии  $C_{11}N_5$ -соединений, хотя имеет иную скелетную структуру. Дибромагеласпонгин стал родоначальником серии агеласпонгинов, выделенных позднее в ряде лабораторий за рубежом. Показано, что бромпиррольные алкалоиды ингибируют гликозидазы — пищеварительные ферменты некоторых морских организмов [7]. Из нескольких губок семейств *Halichondriidae* и *Haliclonidae* выделен 2-аминоимидазол — один из самых простых морских алкалоидов, который содержится в губках в количестве от 0,01 до 0,3 % от сырой массы [9].

Из губки *Smenospongia* sp., собранной у берегов островов Кука (центральная часть Тихого океана), сотрудники ТИБОХ выделили цитотоксический пентациклический алкалоид, идентифицированный спектральными методами с фаскаплизином из губки *Fascaplysinopsis reticulata*, почти одновременно полученным американскими исследователями. Были изучены его цитотоксические и антиопухолевые свойства [5]. Доза фаскаплизина, вызывающая 50 %-ное ингибирование включения меченого тимидина в кислотонерастворимую фракцию опухолевых клеток карциномы Эрлиха, составляют 0,15 мкг/мл. Структура конденсированного пентациклического алкалоида фаскаплизина и его физиологическая активность вдохновили различные биоорганические работы. Сотрудниками ТИБОХ был выполнен элегантный синтез этого морского метаболита [21]. Кроме того, была предпринята попытка поиска фаскаплизина в культуре бактерии *Pseudoalteromonas magicalores*, высеянной с морской губки *Fascaplysinopsis reticulata*; к сожалению, вместо фаскаплизина был выделен пептидный пигмент [16].

В 7-м рейсе НИС «Академик Опарин» сотрудники ТИБОХ нашли у берегов средних Курильских островов губку *Latrunculia* sp., из которой выделили и идентифицировали высокоактивное вещество, названное курилостатином, оказавшееся сольватом известного уже дискорабина А с этанолом. Методами рентгеноструктурного анализа было показано, что молекула этанола находится в «кармане», образованном из соседних азотсодержащего и бромсодержащего колец. Были изучены цитотоксические и антиопухолевые свойства этого сольвата [4].

Близкие к дискорабинам алкалоиды дамироны и макалувамины были выделены из австралийской губки *Zyzya fuliginosa*, собранной в 9-м рейсе НИС «Академик Опарин». Они проявляют цитотоксическую активность *in vitro* в отношении клеток асцитной опухоли Эрлиха. Макалувамин Н, новый алкалоид из этой

серии метаболитов, в дозе 10 мг/кг тормозил рост опухоли Эрлиха на 25 %. Макалувамин Н в дозе 10 мг/кг и дамирон А в дозе 25 мг/кг оказывали токсическое действие, вызывая заметное снижение массы тела, селезёнки и тимуса у подопытных мышей. Макалувамин Е в дозе 10 мг/кг увеличивал среднюю продолжительность жизни мышей — носителей асцитного варианта опухоли Эрлиха на 31 % [6]. Было показано, что в условиях щелочного гидролиза трициклические макалувамины легко превращаются в дамироны, при этом переход п-иминохиноидной системы в о-хиноидную приводит к резкому снижению цитотоксической активности [8].

Алкалоиды группы 1Н-бензо[de]-1,6-нафтиридина являются исключительно морскими соединениями. Представителем этой группы веществ является ааптамин, первоначально выделенный японскими химиками из морской губки *Aaptos aaptos*. У ааптамина были выявлены  $\alpha$ -адренорецепторные, кардиотонические и цитотоксические свойства. Позже из морских губок семейства *Suberitidae* вместе с ааптамином сотрудниками ТИБОХ выделен новый алкалоид изоааптамин [12]. К сожалению, эта публикация не была замечена, и структура изоааптамина как нового соединения была опубликована израильскими химиками двумя годами позже. Изоааптамин был выделен также из губки *Auroga globostellata*, собранной у берегов о-ва Мадагаскар. Было изучено влияние этого алкалоида на биосинтез стероидов в дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* и *Candida albicans*. Изоааптамин в концентрации  $10^{-3}$  М ингибирует рост дрожжей, но не оказывает заметного влияния на биосинтез стероидов. Обнаружена способность ааптамина в низких концентрациях ( $IK_{50}$   $10^{-5}$  М) избирательно ингибировать моноаминоксидазу типа А [2] — фермент, повышенное содержание которого в тканях мозга может вызывать болезни центральной нервной системы (болезни Паркинсона, Альцгеймера и др.).

Из дальневосточной асцидии *Eudistoma* sp. выделены физиологически активные эрголиновые алкалоиды — пибоцины А и В [19, 18]. В отличие от эрголиновых алкалоидов наземного происхождения пибоцины являются бромсодержащими алкалоидами, кроме того, пибоцин В — первый морской алкалоид, в структуру которого входит метоксилированный по азоту индол. Продуцентами эрголиновых алкалоидов до сих пор считались только некоторые наземные сумчатые грибы аскомицеты, так называемая спорынья, паразитирующая на злаковых, а также высшие растения из семейства *Convolvulaceae*. Эрголиновые алкалоиды известны своей уникальной физиологической активностью. Они и их полусинтетические производные, например диэтиламид лизергиновой кислоты, или ЛСД, проявляют галлюциногенные свойства, сужают кровеносные сосуды и обладают высоким цитостатическим действием. Для пибоцинов А и В отмечена умеренная цитотоксическая активность на клетках карциномы Эрлиха.

Три алкалоидостероида — новые ионные соединения, представляющие собой соли изохинолинового алкалоида салсолинола с сульфатированными стероидами, выделены из морской звезды *Lethasterias nanimensis chelifera*, собранной на Курильских островах [17]. Такой тип гибридов морских сульфатированных стероидов с изохинолиновыми алкалоидами обнаружен в природном источнике впервые.

Кроме выделения и установления строения новых метаболитов, в ТИБОХ развивается целое направление по полному синтезу морских природных соединений, в т. ч. и алкалоидов. Так, разработан синтез плакинидина С, одного из первых представителей группы пирроло[2,3,4-kl]акридиновых алкалоидов, выделенных

американскими химиками из морской губки *Placortris* sp. Предложен простой и эффективный подход к синтезу арноаминов А и В — пентациклических алкалоидов со скелетом пиридо[4,3,2-*mn*]пирроло[3,2,1-*de*]акридина, представляющих значительный интерес в качестве потенциальных цитостатиков.

Из асцидии *Polysarpa aurata*, собранной в 9-м рейсе НИС «Академик Опарин» у Тихоокеанского побережья Австралии, выделен поликарпин, являющийся высокоцитотоксичным серусодержащим феноламиноимидазольным алкалоидом. Поликарпин и серия его синтетических аналогов показали высокую активность в отношении большого ряда опухолевых клеток [3]. Синтез поликарпина и ряда родственных ему дисульфидов осуществлен в четыре стадии исходя из соответствующих ацетофенонов [22]. Поликарпин является пока единственным примером нового алкалоида, выделение, установление строения и синтез которого были выполнены сотрудниками ТИБОХ.

Морские алкалоиды — увлекательный класс морских метаболитов с широким спектром физиологической активности. Роль этих метаболитов в организме-продуценте остается пока не выясненной. Так же открыт вопрос и о том, кто является продуцентом этих метаболитов: макроорганизмы (губки, асцидии) или симбионтные с ними микроорганизмы. Не решена проблема синтеза многих алкалоидов. Не исследованы пути их биосинтеза. Таким образом, морские алкалоиды еще долго будут вдохновлять различные биоорганические исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горшков Б.А., Шестак О.П., Горшкова И.А., Макарьева Т.Н., Новиков В.Л., Стоник В.А. Синтез и изучение ингибирующего действия веронгихинола и родственных соединений на Na,K-АТФазу мозга крыс // *Химия природ. соединений*. 1992. № 2. С. 149—151.
2. Иофина Д.И., Волковицкая О.Э., Горкин В.З., Ребачук Н.М., Уткина Н.К., Федорев С.А. Ааптамин — новый избирательный ингибитор моноаминоксидаз типа А // *Хим.-фармацевт. журн.* 1990. № 7. С. 15—16.
3. Новиков В.Л., Радченко О.С., Федорев С.А., Попов А.М., Шестак О.П., Горшков Б.А., Стоник В.А., Еляков Г.Б., Мэрфи П.Т., Виллис Р.Г., Бейкер Д.Т. Гидрохлориды серусодержащих 2-аминоимидазолов или 2-аминотиазолов, обладающие цитотоксической и противоопухолевой активностью и проявляющие ингибирующее действие в отношении некоторых ферментов. Пат. РФ № 2076864 (1997).
4. Попов А.М., Макарьева Т.Н., Стоник В.А. Биологическая активность курилостатина — необычного алкалоида из морских губок // *Биофизика*. 1991. Т. 36, вып. 6. С. 830—831.
5. Попов А.М., Макарьева Т.Н., Федорев С.А., Стоник В.А. Противоопухолевая и цитотоксическая активность низкомолекулярных метаболитов из морских тропических губок // *Химиотерапия опухолей в СССР*. 1991. Вып. 56. С. 61—66.
6. Попов А.М., Уткина Н.К. Выделение и противоопухолевая активность пирролохинолиновых алкалоидов из морской губки *Zyzyua* sp. // *Хим.-фармацевт. журн.* 1998. № 6. С. 12—14.
7. Сова В.В., Федорев С.А. Метаболиты из губок — ингибиторы  $\beta$ -1,3-глюканазы // *Химия природ. соединений*. 1990. № 4. С. 497—500.
8. Уткина Н.К., Герасименко А.В., Попов Д.Ю. Превращение трициклических макалуваминов из морской губки *Zyzyua fuliginosa* в дамироны // *Изв. АН. Сер. хим.* 2003. № 1. С. 246—248.
9. Уткина Н.К., Федорев С.А. Распространение 2-аминоимидазола и N-метилтаурина в морских губках // *Химия природ. соединений*. 1984. № 1. С. 124—125.
10. Уткина Н.К., Федорев С.А., Максимов О.Б. Азотсодержащие метаболиты морской губки *Acanthella carteri* // *Химия природ. соединений*. 1984. № 4. С. 535—536.
11. Уткина Н.К., Федорев С.А., Максимов О.Б. Пиррольные производные из морской губки *Axinellidae* gen. sp. // *Химия природ. соединений*. 1985. № 4. С. 578.
12. Федорев С.А., Прокофьева Н.Г., Денисенко В.А., Ребачук Н.М. Цитотоксическая активность ааптаминов из морских губок семейства *Suberitidae* // *Хим.-фармацевт. журн.* 1988. № 8. С. 943—946.
13. Fedoreyev S.A., Ilyin S.G., Utkina N.K., Maximov O.B., Reshetnyak M.V., Antipin M.Yu., Struchkov Yu.T. The structure of dibromoagelaspongins — a novel bromine-containing guanidine derivative from the marine sponge *Agelas* sp. // *Tetrahedron*. 1989. Vol. 45. P. 3487—3492.

14. Fedoreyev S.A., Utkina N.K., Ilyin S.G., Reshetnyak M.V., Maximov O.B. The structure of isophakelline from marine sponge *Acanthella carteri* // *Tetrahedron Lett.* 1986. Vol. 27. P. 3177—3180.
15. Gorshkov B.A., Gorshkova I.A., Makarieva T.N., Stonik V.A. Inhibiting effect of toxic bromine-containing compounds from sponges (*Aplysinidae*) on Na,K-ATPase activity // *Toxicon.* 1982. Vol. 20. P. 1052—1054.
16. Ivanova E.P., Shevchenko L.S., Sawabe T., Lysenko A.M., Svetashev V.I., Gorshkova N.M., Satomi N.M., Christen R., Mikhailov V.V. *Pseudoalteromonas maricaloris* sp. nov., isolated from an Australian sponge, and reclassification of [*Pseudoalteromonas auratia*] NCIMB 2033 as *Pseudoalteromonas flavipulchra* sp. nov. // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2002. Vol. 52. P. 263—271.
17. Kicha A.A., Ivanchina N.V., Kalinovsky A.I., Dmitrenok P.S., Stonik V.A. Alkaloidosteroids from the starfish *Lethasterias nanimensis chelifera* // *Tetrahedron Lett.* 2003. Vol. 44. P. 1935—1937.
18. Makarieva T.N., Dmitrenok A.S., Dmitrenok P.S., Grebnev B.B., Stonik V.A. Pibocin B, the first N-O-methylindole marine alkaloid, a metabolite from the Far-Eastern ascidian *Eudistoma* species // *J. Nat. Prod.* 2001. Vol. 64. P. 1559—1561.
19. Makarieva T.N., Ilyin S.G., Stonik V.A., Lyssenko K.A., Denisenko V.A. Pibocin, the first ergoline marine alkaloid from the Far-Eastern ascidian *Eudistoma* sp. // *Tetrahedron Lett.* 1999. Vol. 40. P. 1591—1594.
20. Munro M.H.G., Blant J.W., Dumdei E.J., Hickford S.J.H., Lill R.E., Li Sh., Battershill C.N., Duckworth A.R. The discovery and development of marine compounds with pharmaceutical potential // *J. Biotechnol.* 1999. Vol. 70. P. 15—25.
21. Radchenko O.S., Novikov V.L., Elyakov G.B. A simple and practical approach to the synthesis of the marine sponge pigment faspaplysin and related compounds // *Tetrahedron Lett.* 1997. Vol. 38. P. 5561—5564.
22. Radchenko O.S., Novikov V.L., Willis R.H., Murphy P.T., Elyakov G.B. Synthesis of policarpine, a cytotoxic sulfur-containing alkaloid from the ascidian *Polycarpa aurata* and related compounds // *Tetrahedron Lett.* 1997. Vol. 38, N 20. P. 3581—3584.