

АМИНОКИСЛОТЫ – ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ЭРГОАЛКАЛОИДОВ У ГРИБОВ РОДА *CLAVICEPS* (ОБЗОР)

Р.И. Бобылева

к.б.н., вед. науч. сотрудник, отдел биотехнологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: vilarnii@mail.ru

Т.А. Савина

к.б.н., руководитель отдела биотехнологии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: savina-tatyana57@yandex.ru

Приведены сведения об эргоалкалоидах – группе близкородственных гетероциклических соединений. Показано, что в составе гетероциклического скелета молекул эргоалкалоидов содержатся атомы азота, донаторами которых являются аминокислоты.

Ключевые слова: эргоалкалоиды, *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne, аминокислоты.

Предшественниками эргоалкалоидов (ЭА) являются аминокислоты, которые образуются и метаболизируются в больших количествах в реакциях первичного обмена. В период интенсивного роста они расходуются главным образом на синтез конституционных пептидов. Оставшийся после периода интенсивного роста пул свободных аминокислот может быть вовлечен в метаболические пути синтеза ЭА [1, 3, 5]. В литературных источниках опубликовано большое число работ, в которых представлен экспериментальный материал по различным научным направлениям (химии алкалоидов, физиологических особенностях продуцентов ЭА, механизме биогенеза молекул ЭА и т.д.) [3, 5–8, 11, 15, 18, 19].

Цель работы – анализ и обобщение литературных данных, показывающих, что аминокислоты являются не только предшественниками молекул ЭА у грибов рода *Claviceps*, они также определяют их структурное разнообразие и участвуют в регуляции биосинтеза алкалоидов.

ПРОДУЦЕНТЫ ЭРГОАЛКАЛОИДОВ И ИХ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Наиболее изученной и распространенной практически во всех географических зонах, кроме пустынь и тундры, группой продуцентов ЭА являются грибы класса Сумчатых (*Ascomycetes*), порядка Спорыньевые (*Clavicipitaceae*) [2]. Они содержат ЭА всех структурных типов [8, 14]. Главным образом ЭА содержатся в грибах рода Спо-

рынья (*Claviceps*), в котором насчитывается более 30 видов [5–7, 15]. Наиболее распространенным из них является вид спорынья пурпуровая (*Claviceps purpurea* [Fries] Tulasne), паразитирующий на различных видах злаков, в основном на ржи, пырее, пшенице и т.д.

Также следует отметить вид *Claviceps paspali*, паразитирующий на дикорастущих злаках рода *Paspalum*, в алкалоидном спектре которого преобладают алкалоиды клавинового ряда [5, 15].

СТРУКТУРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЭРГОАЛКАЛОИДОВ

В настоящее время установлено, что структурной основой алкалоидов спорыньи является тетрациклическая кольцевая система эрголин или (в некоторых случаях) небольшая модификация этой кольцевой системы [3].

В зависимости от строения кольца D эрголинового ядра и типа заместителей по положению C8 эргоалкалоиды делятся на четыре группы: клавиновые алкалоиды и 6,7-секоэрголены (алкалоиды с открытым кольцом D); простые производные лизергиновой кислоты; пептидные ЭА (эргопептины, циклопептиды); лактамные ЭА [3, 8].

В состав эрголина и гетероциклов всех структурных групп ЭА входят атомы азота, донаторами которых являются аминокислоты. Общая особенность ЭА – наличие метилированного атома азота в положении N-6. Донатором метильной группировки также является аминокислота – метионин [3, 8].

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ЭРГОАЛКАЛОИДОВ

Предшественниками, образованными в процессе первичного метаболизма и участвующими в биосинтезе эрголена, являются L-триптофан, мевалоновая кислота и L-метионин [1, 7]. В экспериментах с меченым триптофаном показано, что он включается в молекулу ЭА целиком, за исключением карбоксильной группы и атома водорода у С-4 [13].

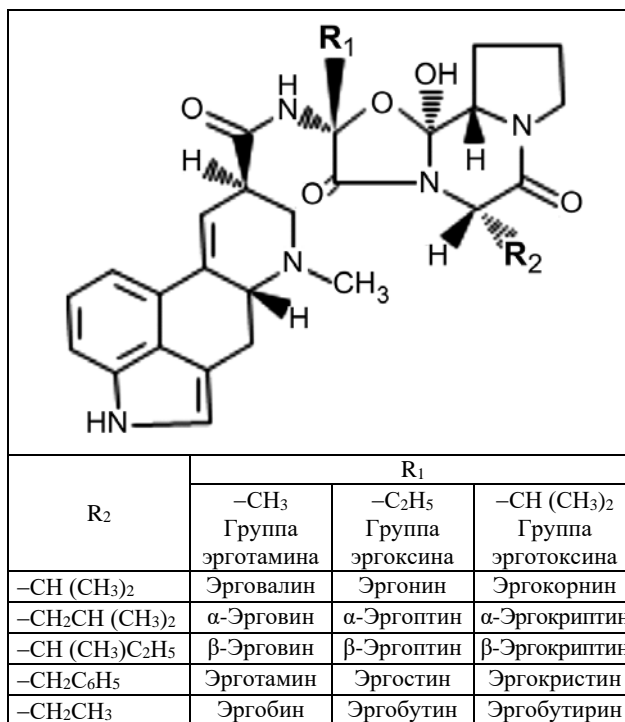
Установлено, что алкалоиды спорыньи обладают высокой биологической активностью [10, 12, 17]. Поэтому отдельные алкалоиды, их смеси и модифицированные производные (дигидро- и бром- производные) используются в химико-фармацевтической промышленности для создания лекарственных средств, применяемых в акушерско-гинекологической практике, для лечения нарушений периферического и мозгового кровообращения, а также в неврологии [2–4, 12].

Принимая это во внимание, сосредоточимся в основном на анализе группы эргопептинов спорыньи. Отдельные представители этой группы различаются заместителями R₁ и R₂ (рисунок) циклической пептидной группировки молекулы [3, 8]. К эргопептиновой группе ЭА, производным лизергиновой (изолизергиновой) кислоты, относят ЭА, выделенные из грибов, паразитирующих на злаках, из сапрофитных культур спорыньи в условиях искусственного культивирования, а также различные модифицированные производные природных соединений и ЭА, полученные синтетическими методами (рисунок) [3, 15]. У алкалоидов этой группы в качестве заместителя в кислотном радикале лизергиновой кислоты (ЛК) содержится оксазоло-пирроло-пиразиновая система – циклол [3], который образуется в результате сворачивания и циклизации трипептидной цепи, состоящей из

фрагментов, имеющих в своей основе трипептиды следующих последовательностей [2]:

Ala-Phe-Pro,	Val-Phe-Pro,
Ala-Val-Pro,	Val-Val-Pro,
Ala-Leu-Pro,	Val-Leu-Pro,
Ala-Ile-Pro,	Val-Ile-Pro.

Анализ данных последовательностей показал, что в качестве постоянного компонента в составе всех трипептидов содержится пролин, а в качестве переменных – лейцин, изолейцин, валин и т.д. Аминокислотные остатки, входящие в состав пептидной части ЭА, определяющие их структуру и разнообразие типов эргопептинов, представлены в таблице [15].



Общая структурная формула «классических» эргоалкалоидов

Таблица. Аминокислотный состав пептидной части эргоалкалоидов [15]

Алкалоид	α-Гидрокси-L-аминокислота (1)	L-аминокислота (2)
Эрготамин	Аланин	Фенилаланин
Эргозин	Аланин	Лейцин
Эргокрестин	Валин	Фенилаланин
α-Эргокриптин	Валин	Лейцин
β-Эргокриптин	Валин	Изолейцин
Эргокорнин	Валин	Валин
Эргостин	А-аминомасляная кислота	Фенилаланин
Эргогексин	Аланин	Гомолейцин

Строение пептидной части молекулы эргопептинов было определено А. Stoll и А. Hofmann [17]. Под действием кислот и щелочей пептидная часть легко подвергается деструкции. В процессе катаболизма ЭА распад пептидной части начинается с пролинового фрагмента молекулы. В зависимости от условий гидролиза распад пептидной группировки происходит различным способом [6, 7, 33]. При слабом гидролизе идет неполный ее распад с образованием амида-ЛК и продуктов неполного гидролиза. Жесткий гидролиз приводит к полному распаду циклольной группировки с образованием ЛК, аммиака, двух аминокислот и α -кетокислоты [7]. В процессе гидролиза образуется аминокислота пролин, которая является общим для всех пептидных ЭА фрагментом молекулы. Щелочной гидролиз приводит к образованию L-пролина, а кислотный – D-пролина [3].

Также установлено, что пептиды, входящие в состав питательных сред, не являются непосредственными предшественниками пептидной части ЭА. Глубинные культуры *S. purpurea*, продуцирующие эргокорнин и эргокриптин, расщепляют добавляемые пептиды на аминокислоты, которые затем включаются в алкалоиды [6].

РЕГУЛЯЦИЯ БИОСИНТЕЗА ЭРГОАЛКАЛОИДОВ НА УРОВНЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

В регуляцию биосинтеза ЭА вовлечены, в основном, процессы, характерные для первичного метаболизма. Прежде всего, выделяют индукцию триптофаном, который является прямым предшественником ЭА, индуцирует диметилаллилтриптофансинтетазу – первый фермент в синтезе ЭА и стимулирует активность ханоклавинциклазы [6, 7]. Триптофан выступает также в качестве дерепрессора [5–7]. Однако не у всех культур наблюдается стимулирующее действие указанной аминокислоты на синтез ЭА, а в ряде случаев ее добавление приводило к снижению продукции последних [5, 9, 20].

Многие экзогенные аминокислоты оказывают положительное или отрицательное действие на образование и накопление алкалоидов. Для некоторых культур отмечено стимулирующее влияние аминокислот, не являющихся предшественниками ЭА, на алкалоидообразование [5].

Существенным моментом в регуляции биосинтеза ЭА на уровне предшественников является то, что регуляторное влияние аминокислот определяется не только суммарным размером их фонда, но также и характером распределения на подфонды с

различной метаболической активностью и различной доступностью для ферментов биосинтеза ЭА [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ многочисленных литературных источников показал, что аминокислоты являются не только предшественниками молекул ЭА у грибов рода *Claviceps*, они также определяют их структурное разнообразие и участвуют в регуляции их биосинтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойес-Коркис Д.М., Флосс Х.Г. Биосинтез эргоалкалоидов. Некоторые новые результаты по старой проблеме // Прикладная биохимия и микробиология. 1992. Т. 28. Вып. 6. С. 844–857.
2. Звонкова Е.Н., Шаин С.С., Сайбель Е.С. Пути получения нейрогормональных препаратов эргопептидного ряда // Журнал Российского Химического общества им. Д.А. Менделеева. 2005. Т. XLIX. № 1.
3. Комарова Е.Л., Толкачев О.Н. Химия пептидных алкалоидов спорыньи. Ч.1. Классификация и химия эргопептидов // Химико-фармацевтический журнал. 2001. Т. 35. № 9. С. 37–45.
4. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна. 2000. Т. 1. С. 512–513, 265–266, 244–247, 435.
5. Решетилова Т.А., Козловский А.Г. Биосинтез алкалоидов мицелиальными грибами // Прикладная биохимия и микробиология. 1990. Т. 26. Вып. 3. С. 291–306.
6. Ржехачек З. Физиологические аспекты образования алкалоидов спорыньи: Пер. с англ. // Прикладная биохимия и микробиология. 1983. Т. 19. Вып. 2. С. 267–269.
7. Ржехачек З. Некоторые аспекты регуляции синтеза эргоалкалоидов // Прикладная биохимия и микробиология. 1992. Т. 28. Вып. 6. С. 828–843.
8. Flieger M., Wurst M., Shelby R. Ergot Alkaloids – sources, structures and analytical methods // Folia microbiol. 1997. V. 42. № 1. P. 3–30.
9. Keller U. Biosynthesis of ergotamine in protoplasts of *Claviceps purpurea* // J. Gen. Microbiol. 1980. V. 118. Pt. 2. P. 485–494.
10. Klotz J.L. Activities and effects of ergot alkaloids on livestock physiology and production // Toxins. 2015. № 7. P. 2801–2821.
11. Kren V., Harazim P., Malinka Z.X. *Claviceps purpurea* (Ergot): Culture and Bioproduction of ergot alkaloids // Biotechnology in Agriculture and Forestry. V. 28. Medicinal and Aromatic Plants VII. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1994. P. 139–156.
12. Mantegani S., Brambilla E., Varasi M. Ergoline derivatives: receptor affinity and selectivity // Farmacc. 1999. V. 54. № 5. P. 288–296.
13. Mothes K., Weygang F., Groger D., Grisebach H. Untersuchung zur Biosynthese der Mutterkorn-alkaloide // Z. Naturforsch. 1958. V. 13b. P. 41–46.
14. Porter J.K., Bacon C.W., Robbins G.D., Betowst D. Ergot alkaloid identification in *Clavicipitaceae* systemic fungi of

- pasture grasses // J. Agric. Food Chem. 1981. V. 29. № 3. P. 653–659.
15. Rehacek Z. Ergot alkaloids and some problems of the physiology of their formation // Zentralblatt fur Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene. 1974. V. 129. № 1–2. P. 20–49.
 16. Ricicova A., Fliieger M., Rehacek Z. Quantitative changes of the alkaloid complex in a submerged culture of *Claviceps paspali* // Folia Microbiol. 1982. V. 27. P. 433–445.
 17. Stoll A., Hofmann A., Troxler F. Uber die Isomerie von Lysergsaure und Isolysergsaure // Helv. Chim. Acta. 1949. Bd. 32. № 2. P. 506–521.
 18. Tudzynski B., Correia T., Keller U. Biotechnology and genetics of ergot alkaloids // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2001. № 57. P. 593–605.
 19. Wallwey C., Li S-M. Ergot alkaloids: structure diversity, biosynthetic gene clusters and functional proof of biosynthetic genes // Nat. Prod. Rep. 2011. V. 28. P. 496–510.
 20. Vining L.C. Effect of tryptophan on alkaloid biosynthesis in cultures of a *Claviceps species* // Can. J. Microbiol. 1970. V. 16. P. 473–48.

Поступила 22 августа 2016 г.

AMINO ACIDS ARE PRECURSORS ERGOT ALGALOIDS MOLECULES IN THE FUNGUS OF GENUS *CLAVICEPS* (REVIEW)

© R.I. Bobyleva, T.A. Savina, 2017

R.I. Bobyleva

Ph.D. (Biol.), Leading Research Scientist, Biotechnology Section,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: vilarnii@mail.ru

T.A. Savina

Ph.D. (Biol.), Manager of Biotechnology Section,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: savina-tatyana57@yandex.ru

The present work describes ergot alkaloids (EA), possessing a marked physiological activity widely using in medicine. EA subdivide into 4 structural groups: ergot clavine type, simple derivatives of lysergic acid, peptides and lactam EA, nitrogen contained heterocycles, while amino acids being donators of nitrogen atoms. The peculiarity of EA are N-6-methyl-amino group in their molecules, donators of which are amino acid methionine. There are shown that classical EA contain proline in peptide part of molecule in all EA, and characteristic amino acids for definite structures. Amino acids in EA molecules play part not only as substrates. According to the published data tryptophan is the precursor of EA and both as an inducer and as derepressor for enzymes catalyzing the biosynthesis of EA.

Key words: ergot alkaloids, *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne, amino acids.

References

1. Boyes-Korkis J.M., Floss H.G. Biosynthesis of ergot alkaloids: some new results on an old problem // Prikl. Biokhim. Mikrobiol. 1992. T. 28. P. 843–857.
2. Zvonkova E.N., Schain S.S., Saybel E.S. The approach to the production of ergot peptide neurohormones // Journal of the Russian Chemical Society named after D.A. Mendeleev. 2005. T. XLIX. No.1.
3. Komarova E.L., Tolkachov O.N. Chemistry of peptide ergot alkaloids. Part 1: Classification of peptides and chemistry of peptides // Chemical & Pharmaceutical Journal. 2001. V. T. 35. No 9. P. 37–45.
4. Mashkovsky M.D. Medicines // New Wave. Moscow. 2000. T. 1. P.: 244–247, 265–266, 435, 512–513.
5. Reshetilova T.A., Kozlovsky A.G. Biosynthesis of alkaloids by filamentous fungi // Prikl. Biokhim. Mikrobiol. 1990. T. 26. V. 3. P. 291–306.
6. Rehacek Z. Physiological aspects of the production of ergot alkaloids // Prikl. Biokhim. Mikrobiol. 1983. T.19. V. 2. P. 267–269.
7. Rehacek Z. Selected aspects of the regulation of the ergot alkaloids // Prikl. Biokhim. Mikrobiol. 1992. T. 28. V. 6. P. 828 – 843.
8. Fliieger M., Wurst M., Shelby R. Ergot Alkaloids – sources, structures and analytical methods // Folia microbiol. 1997. V. 42. N. 1. P. 3–30.
9. Keller U., Zoehrer R., Kleikauz H. Biosynthesis of ergotamine in protoplasts of *Claviceps purpurea* // J.Gen. Microbiol. 1980. V. 118. Part. 2. P. 485–494.
10. Klotz J.L. Activities and effects of ergot alkaloids on livestock physiology and production // Toxins. 2015. No. 7. P. 2801–2821.
11. Kren V., Schreier E., Rutshmann J. *Claviceps purpurea* (Ergot): Culture and Bioproduction of ergot alkaloids // Biotechnology in Agriculture and Forestry. V. 28. Medicinal and Aromatic Plants VII. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1994. P. 139–156.
12. Mantegani S., Brambilla E., Varasi M. Ergoline derivatives: receptor affinity and selectivity // Farmacc. 1999. V. 54. No 5. P. 288–296.
13. Mothes K., Weygang F., Groger D., Grisebach H. Unter suchunger zur Biosynthese der Mutterkorn-alkaloide // Z. Naturforsch. 1958. V. 13b. P. 41–46.
14. Porter J.K., Weygang F., Groger D., Grisebach H. Ergot alkaloid identification in *Clavicipitaceae* systemic fungi of pasture grasses // J. Agric. Food Chem. 1981. V. 29. No 3. P. 653–659.
15. Rehacek Z. Ergot alkaloids and some problems of the physiology of their formation // Zentralblatt fur Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene. 1974. V. 129. No 1-2. S. 20–49.
16. Ricicova A., Fliieger M., Rehacek Z. Quantitative changes of the alkaloid complex in a submerged culture of *Claviceps paspali* // Folia Microbiol. 1982. V. 27. P. 433–445.
17. Stoll A., Hofmann A., Troxler F. Uber die Isomerie von Lysergsaure und Isolysergsaure // Helv. Chim. Acta. 1949. Bd. 32. No 2. S. 506–521.
18. Tudzynski B., Correia T., Keller U. Biotechnology and genetics of ergot alkaloids // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2001. No 57. P. 593–605.
19. Wallwey C., Li S-M. Ergot alkaloids: structure diversity, biosynthetic gene clusters and functional proof of biosynthetic genes // Nat. Prod. Rep. 2011. No 28. P. 496–510.
20. Vining L.C. Effect of tryptophan on alkaloid biosynthesis in cultures of a *Claviceps species* // Can. J. Microbiol. 1970. V. 16. P. 473–480.