

UN NOUVEAU BISTRAMIDE K, antiproliférative, ISOLE DE *Trididemnum* sp., UNE ASCIDIE DE MADAGASCAR

**RALAMBONDRAHETY R.⁽¹⁾, ANDRIAMANANTOANINA H.⁽¹⁾, MAHARAVO J.⁽¹⁾, RAVELONANDRO P.⁽¹⁾
MURPHY BRIAN T.⁽²⁾, CAO SHUGENG.⁽²⁾, BRODIE P.⁽²⁾, KINGSTON D. G. I.⁽²⁾.**

⁽¹⁾ Centre National de Recherches sur l'Environnement (CNRE), BP 1739 Fiadanana – Tsimbazaza,
101 Antananarivo, Madagascar

⁽²⁾ Department of Chemistry, M/C 0212, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, VA
24061-0212,

Introduction : Madagascar, de par ses 5000 km de côtes, est bien connue pour sa biodiversité marine peu explorée et peu exploitée. Dans le cadre d'un programme « International Cooperative Biodiversity Group » dont un des objectifs étant la recherche des molécules d'origine marine biologiquement active, le CNRE, entreprend, en collaboration avec « Virginia Polytechnic Institute and State University », des travaux de recherche sur les organismes marins de Nosy-be.

Matériel et méthodes : *Trididemnum cyclops* a été collecté dans le lagon au large de l'Ile de Nosy-Be, en eau peu profonde allant de 18-30m, (13.39 S, 48.05 E) en avril 2005. L'extrait brut obtenu, après macération du matériel d'étude pré-traité, à l'EtOH 94°, pendant 3 x 24h, a subi une série de fractionnements (liq/liq, HPLC) bioguidés. Les spectroscopies RMN ¹H et ¹³C nomo et bidimensionnelles (ROESY, COSY, HSQC, HMBC..), ainsi que la spectroscopie HRFABMS ont été mises à profit pour l'élucidation structurale.

La lignée cellulaire A2780 d'un cancer ovarien a été utilisée pour les tests biologiques.

Résultats : Un nouveau lipopeptide 39-oxobistramide K (**1**) (0.3mg) et le bistramide A (**2**) (1.1mg) ont été isolés par HPLC préparative, phase inverse. Le bistramide D (**3**) est obtenu par HPLC semi préparative en phase diol (0.7mg).

Les bistramide ont présentés des activités antiproliférative à très faibles doses, *in vitro* et *in vivo*. Le nouveau lipopeptide 39-oxobistramide K (**1**) a montré une IC₅₀ de 0.34 µM vis-à-vis de la même lignée.

Discussion et Conclusion : L'interprétation des divers spectres a permis de donner la formule moléculaire C₄₀H₆₈N₂O₈, pour la bistramide (**1**). Les deux produits (**2**) et (**3**), ont été déjà identifiés d'une espèce de la famille de Didemnidae.

L'IC₅₀ du composé (**1**) contre l'A2780 est comparable à celle du composé (**2**) qui est de 0.26 µM. Comparé avec les valeurs IC₅₀ contre d'autres lignées cellulaires (KB, P388, cellules de l'endothéliale normale), rapportées par Münchoff *et al*, en 2007, celles trouvées contre l'A2780 pour nos produits respectifs, sont dix fois plus grandes.

En plus des trois bistramides rapporté dans notre travail, les spectres ont, en outre, montrés la présence de plusieurs autres analogues de bistramide ou d'autres métabolites secondaires dérivés du bistramide. Ainsi, estimons-nous que notre extrait peut contenir une dizaine de bistramides supplémentaires. De plus que, durant ces 20 dernières années, cinq bistramides d'origine naturelle, bioactifs, ont pu être seulement identifiés.

Aussi, l'isolement de dérivés du bistramide supplémentaires augmenterait la chance de découvrir des analogues qui présenteraient une activité semblable avec un minimum de toxicité.

Brian T. Murphy,^{†,§} Shugeng Cao,^{†,§} Peggy Brodie,[†] Jean Maharavo,[‡] Hanta
Andriamanantoanina,[‡] Pierre Ravelonandro,[‡] and David G. I. Kingston^{*,†}
Antiproliférative Bistramides from *Trididemnum cyclops* from Madagascar ¹
J. Nat. **2009**, **72**, 1338-1340