

Вторичные метаболиты микроорганизмов — потенциальный резерв фармацевтических препаратов

Т. И. ОРЛОВА, В. Г. БУЛГАКОВА, А. Н. ПОЛИН

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

Microbial Secondary Metabolites as Potential Reserve of Pharmaceuticals

T. I. ORLOVA, V. G. BULGAKOVA, A. N. POLIN

M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow

В обзоре представлены основные характеристики новых биологически активных вторичных метаболитов. Широкий набор новых молекулярных мишеней применяется для обнаружения новых неантибиотических соединений с различной фармакологической активностью (неинфекционные заболевания). Микроорганизмы представляют собой удивительный источник, поскольку образуют новые соединения с широким спектром биологической активности.

Ключевые слова: вторичные метаболиты микроорганизмов, фармакологическая активность, потенциальные лечебные препараты.

The major characteristics of new bioactive microbial secondary metabolites are summarized in the review. A wide range of new molecular targets are implicated in discovery of new nonantibiotic compounds with some other pharmacological activities (noninfectious diseases). Microorganisms represent fascinating resources due to their production of novel products with broad spectra of bioactivities.

Key words: microbial secondary metabolites, pharmacological activity, potential drugs.

Вторичные метаболиты микроорганизмов — это соединения достаточно невысокого молекулярного веса и поразительно разнообразной химической структуры в зависимости от природы микроорганизма и условий культивирования. В большинстве случаев вторичные метаболиты не обязательны для жизненного цикла самого продуцента.

Интерес к вторичным метаболитам возник в связи с тем, что почти все они обладают теми или иными биологическими активностями, существенно важными для нормального функционирования жизненных циклов человека, животных, растений и других живых существ, хотя их роль в жизни самого продуцента большей частью непонятна [1, 2].

В общих чертах вторичные метаболиты по их биологической активности могут быть подразделены на следующие группы: антибиотики, противоопухолевые, противовирусные и антипаразитарные вещества, иммуномодуляторы, ингибиторы ряда биохимических процессов, вызывающих неинфекционные заболевания.

Большинство вторичных метаболитов выделяют из актиномицетов, микроскопических грибов и базидиомицетов, реже из бактерий.

Особенностью скрининга продуцентов метаболитов с конкретными биохимическими свойствами является необходимость разработки модели мишени, на которую должен действовать искомый метаболит *in vitro* или *in vivo*.

В настоящей работе представлены литературные данные, характеризующие биологическую активность микробных вторичных метаболитов, представляющих интерес в качестве потенциальных лечебных препаратов, но не относящихся к собственно антибиотикам. Внимание обращено на вторичные метаболиты, которые могут быть полезными преимущественно для лечения неинфекционных заболеваний.

Современные инструментальные аналитические методы способствуют быстрому и точному установлению химических структур выделенных соединений, что открывает возможности для их модификации.

Материал скомпонован по принципу общности биологической активности. Описанию каждого метаболита предшествует краткое объяснение проблемы, которую в какой-то мере можно решить, используя данный метаболит.

© Коллектив авторов, 2014

Адрес для корреспонденции: 119899 Москва, Воробьевы горы. МГУ им. М. В. Ломоносова

1. Метаболиты с противовоспалительной активностью

1.1. Ингибиторы рецепторов хемокинов

Белки хемокины регулируют развитие лейкоцитов, хемотаксис, перенос через везикулярную и лимфатическую системы. Рецепторы CCR2 хемокина расположены преимущественно на моноцитах, макрофагах и Т-клетках. Наиболее важный белок хемокинов MCR-1 имеет большое сродство к CCR2, образуя комплекс MCR-1 — CCR2, что сопровождается такими воспалительными процессами, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, артросклероз. Нейтрализация CCR2 антагонистами рецептора может снизить вероятность возникновения комплекса и, следовательно, воспалительных процессов [3].

Скрининг микроорганизмов — продуцентов таких антагонистов привёл к выделению грибных культур, синтезирующих соответствующие соединения. Ряд штаммов *Verticimonosporium dipticus* был выделен из почв Аргентины. При ферментации этих культур на предложенных средах образовывалось два класса веществ, предотвращающих образование опухолей суставов грызунов в модельных опытах. Соединения ингибируют образование комплекса CCR2 — MCR-1, т. е. являются ингибиторами рецептора CCR2 [4]. В структурном отношении ингибиторы представлены бис-тио-дикетопиперазинами и цитохалазинами разной степени способности к связыванию.

При ферментации *Steganospora* sp. образуются два противовоспалительных ингибитора рецептора CXCL10 — высокоиндуцибельного аттрактанта, расположенного на макрофагах и Т-лимфоцитах и играющего важную роль в хронических воспалительных состояниях. Эти ингибиторы — диариловые эфиры 3-деметилдигидромалдоксин и дигидромалдоксин сокращают промоторную активность CXCL10, индуцированную системой липополисахарид/интерферон- γ , в ММ6 клетках, и сокращают белковый синтез аттрактанта и его выделение [5].

1.2. Индукция ранних остеобластических маркёров

Остеобласты синтезируют большую часть внеклеточного матрикса костей в эмбриональном развитии и взрослом состоянии. Разрегулирование этого процесса ведёт к возникновению таких костных болезней, как остеопороз. Остеобласты возникают из стволовых клеток брыжейки, дифференцирующихся в различные клеточные линии: остеобласты, хондроциты, миобласты, адипоциты. Стимулируют дифференциацию остеобластов костные морфологические белки, также для остеобластогенеза важны транскрипционные факторы [3, 6]. Во время дифференциации активируются остеобластические маркёры: щелочная фосфатаза,

остеопонтин, коллаген, остеокальцин. Малые молекулы могут стимулировать дифференциацию остеобластов [7] и, соответственно, малые молекулы вторичных метаболитов могут быть использованы в качестве терапевтических средств для лечения костных заболеваний.

При ферментации *Penicillium verruculosum* выделено вещество, идентифицированное как декалпеновая кислота, состоящая из декалина и тетраеновой кислоты. При действии декалпеновой кислоты на MSC клетки в качестве модели индуцировалась активность раннего маркёра дифференциации — щелочной фосфатазы [8].

Среди вторичных метаболитов обнаружены также ингибиторы активности щелочной фосфатазы — трикоциалиды А и В, продуцентом которых является *Trichoderma* sp. FKI-5513 [9].

1.3. Ингибиторы деградации гиалуроновой кислоты

Гиалуроновая кислота (ГК) образуется стволовыми клетками и содержится во внеклеточном матриксе животных тканей. ГК представляет собой полимер, состоящий из повторяющихся дисахаридных единиц (β -1,4)-D-глюкуроновой кислоты и (β -1,3)-N-ацетилглюкозамина. ГК играет ключевую роль в гомеостазе, эмбриональном развитии, заживлении ран, функционирует как структурная молекула в тканях стекловидного тела глаза, как смазка суставов [10, 11], а также для поддержания таких свойств, как упругость и гидратация тканей, создает матрицу, к которой присоединяются белки матрикса, образуя структурные комплексы [12].

Снижение концентрации ГК в межклеточной жидкости сопровождается такими заболеваниями как остеоартроз, ревматоидный артрит, раковые заболевания [11, 12]. Деградация ГК происходит под действием гиалуронидаз — ферментов, присутствующих в различных органах и тканях. В связи с этим ингибиторы гиалуронидазы, предотвращающие разрушение ГК и снижение её концентрации в тканях, полезны в терапии ряда заболеваний [13].

Трансмембранный гликопротеин CD44 является главным поверхностным рецептором ГК клеток различных типов. Свободная ГК связывается с этим рецептором, образуя комплекс, и только в этом комплексе происходит её деградация под действием гиалуронидаз [14, 15].

Вторичные метаболиты микроорганизмов были предложены в качестве ингибиторов образования комплексов CD44-ГК [13]. Скрининг микроорганизмов — продуцентов ингибиторов проводился с использованием мембранной фракции CD44/293 клеток и флуоресцентных конъюгатов ГК. Из культуральной жидкости гриба *Dactyomyces* sp. выделено вещество F-19848A, эффективно ингибирующее связывание ГК в ком-

плекс в бесклеточной системе и менее эффективно — в экспериментах с живыми клетками. Ингибитор представляет собой 2,16,20-триокси-н-гексакосановую кислоту, ОН-группа которой при С-20 этерифицирована трисахаридом, состоящим из двух остатков ксилозы и одного остатка глюкозы. Один из остатков ксилозы и остаток глюкозы ацилированы уксусной кислотой [12]. Подобные структуры имеют антибиотики гликенины [16].

Пять компонентов F-16438 — А, В, Е, F и G выделены из культуральной жидкости гриба *Gloeoporus dichrous*, вещества оказались эффективными ингибиторами связывания ГК и CD44. Структуры компонентов подобны структуре антибиотика калопорозиды, ингибитора фосфолипазы С; основой структуры является та же коксакосановая кислота, но с иными заместителями [10, 11].

Ингибиторы связывания ГК найдены также среди производных пиранов: γ -пиран-липидиде-пиран получен при ферментации гриба *Neolentinus lepideus* ТМС 1102, γ -пирановый цикл имеет два заместителя — гидроксиметильную и 1,2-дигидрометильную группы [13]. Есть данные, что 6-гексадеканат аскорбиновой кислоты также является ингибитором связывания ГК [17].

2. Антисклеротическая активность

2.1. Ингибиторы образования липидных капель в макрофагах

На ранних стадиях атеросклероза макрофаги проникают внутрь артерий, модифицируют липопротеиды низкой плотности, запасая холестерол и жирные кислоты для образования эфира холестерола — холестерина и триглицеридов в цитозольных липидных каплях. Макрофаги превращаются в жировые клетки, ведущие к развитию атеросклероза артериальных стенок. Ингибиторы образования макрофагами липидных капель могут сдерживать прогрессирование атеросклероза [18].

Описано два способа ингибирования образования липидных капель:

а) ингибирование образования ацил-СоА-синтетазы, где ацил — остаток длинноцепочечной карбоновой кислоты;

б) ингибирование реакции образования ацил-СоА-холестерол-трансферазы (АСАТ).

Скрининг микроорганизмов, синтезирующих селективные ингибиторы ацил-СоА-синтетазы, осуществлялся с помощью специально разработанной модели: макрофаги клеток мышей культивировали с липосомами, содержащими фосфатидилсерин. Липосомы связывались с соответствующими рецепторами, метаболизировались до липопротеинов низкой плотности в цитозоле в виде липидных капель, которые подчи-

тывались под микроскопом после окраски. Эксперименты проводили без ингибиторов и в присутствии предполагаемых ингибиторов [19].

Из культурального фильтрата *Streptomyces* sp. SK-1894 выделены триаксинны А, В, С и D, представляющие собой 11-углеродные алкенильные цепи с общим триазенольным остатком на конце цепи. Соединения были нетоксичны и ингибировали в различной степени активность ацил-СоА-синтетазы. Для медицины наиболее интересен триаксин С [18—20].

Пентацеселиды А, В и С, продуцируемые *Penicillium cecidicola* FKI-1, были выделены из культуральной среды экстракцией и очищены разными видами хроматографии. Компоненты А и В ингибируют синтез эфира холестерола в мышечных макрофагах с I_{50} при концентрациях соответственно 3,65 и 4,7 мкМ без цитотоксичного эффекта. Механизм действия — ингибирование АСАТ [21].

Четыре соединения, названные вертицилидами, синтезируются *Verticillium* sp. FKI-2679. Вещества представляют собой циклодепептиды и ингибируют активность АСАТ. При этом вещества в 5-11 раз более активны против изоэнзима АСАТ2, чем против АСАТ1 [22].

Большинство известных микробных ингибиторов АСАТ селективно по отношению к двум изоэнзимам АСАТ2 и АСАТ1 [23].

2.2. Антигиперлипидемические агенты

Гиперлипидемия — главная проблема инсулиннезависимого диабета. При лечении заболевания используются препараты, мишенью которых являются белки липидного контроля печени и активированные рецепторы адипоцитов.

Для обнаружения новых аналогичных препаратов среди вторичных метаболитов разработан метод скрининга продуцентов антигиперлипидемических соединений. Метод основан на оценке увеличения дифференциации фибробластов мышей в зрелые адипоциты, образующие липидные капли. В результате скрининга выделен штамм *Serratia*, синтезирующий вещество FR177391, обладающее свойствами антилипидемического агента [24].

Вещество снижало образование липидных капель в адипоцитах; при обработке здоровых мышцей этим препаратом увеличивалась активность липопротеин-липазы в крови и жировой ткани, снижалось содержание триглицеридов и возрастало относительное содержание липопротеина высокой плотности. У мышцей с устойчивым диабетом под действием FR177391 снижался уровень триглицеридов в крови [25, 26]. Вещество представляет собой хлорсодержащий макроциклический лактон, а мишенью его действия является фосфатаза 2А.

Методом микробной трансформации и химическим синтезом получен ряд активных и неактивных производных FR177391 [27].

2.3. Ингибитор глюконеогенезиса

Образование глюкозы печенью и поступление её в кровь оценивается как инсулинустойчивый диабет или как инсулин-дефицитный диабет, который можно регулировать снижением биосинтеза глюкозы печенью с помощью специфических ингибиторов.

При скрининге микроорганизмов, синтезирующих такой ингибитор, в качестве мишени использовали первичную культуру синтезирующих глюкозу гепатоцитов крыс. В результате исследования из культуральной жидкости гриба *Phoma* sp. 00144 было выделено вещество, обозначенное как FR225654, ингибирующее образование глюкозы гепатоцитами. Структура ингибитора была установлена и представляет собой высокоокисленный транс-декалиновый цикл и -кетонол с характерной боковой цепью [28].

3. Ингибиторы роста раковых клеток

3.1. Ингибиторы фарнезилтрансферазы

Мутантные онкогены *ras* связывают с нерегулируемым клеточным ростом, а мутированные онкобелки Ras являются одними из наиболее общих генетических отклонений и составляют около 25% всех раков человека [29–33]. Это обстоятельство делает Ras оптимальной мишенью для изучения химиотерапии рака. Три прото-онкогена (H, N, K) кодируют четыре гуаниннуклеотид-связывающих белка H-Ras, N-Ras, K-RAS4A, K-Ras4B, структурно родственных и мембранно-связанных. Эти белки играют ключевую роль в контроле клеточной пролиферации и дифференциации.

Для трансформации клеток и их нормально-го функционирования белки Ras после трансляции должны быть локализованы в плазмемной мембране определённым образом, типичным для мембранно-связанных белков. В случае белка H-Ras неправильная локализация онкобелка возникает лишь при этерификации SH-группы цистеина С-концевого фрагмента этого белка фарнезильной группой при действии фарнезилтрансферазы (ФТФ). Затем протеаза удаляет три аминокислоты с С-конца онкобелка, оставшийся С-концевой цистеин метилируется под действием метилазы. При нарушении этих преобразований теряется роль Ras белка в пролиферации и дифференциации клеток. На поиски ингибиторов ФТФ направлены большие усилия [34, 35].

Выявлено около 10 типов соединений и 60 индивидуальных веществ, синтезируемых микроорганизмами (бактерии, актиномицеты, грибы) и ингибирующих в различной степени активность ФТФ [33]. Так, трициклический ингибитор ФТФ, SchH66336 и метилхинолон R115777 демонстрировали стабилизацию или объективное

улучшение у 32% пациентов с различными видами лейкозов.

При скрининге ингибиторов ФТФ были получены два производных аклациномицина А (АКЛ) — N-бензил-АКЛ и N-аллил-АКЛ, которые ингибировали активность фермента, не влияя на активность геранилгеранил-трансферазы или геранилгеранил-пирофосфатсинтетазы. В культуре клеток A431 оба производных блокировали мембранную локализацию H-Ras, а также эпидермальный фактор роста [35], индуцирующей миграцию этих клеток.

Микроорганизмы продолжают быть перспективными потенциальными источниками ингибиторов фарнезилтрансферазы.

3.2. Ингибиторы миграции раковых клеток

При скрининге среди стрептомицетов ингибиторов миграции раковых клеток выделен штамм *Streptomyces* M1264, образующий миграцины А и В. Эти вещества ингибируют миграцию клеток лёгочной карциномы MD A-MB 231 человека, клеток лёгочной аденокарциномы, фибросаркомы HT-1080 человека. Миграцины не токсичны и могут стать ингибиторами метастазов рака. Химические структуры миграцинов близки структурам люминацинов [36].

4. Ингибиторы эластазы

Структурный белок эластин, представляющий собой волокна, придающие эластичность и упругость таким тканям, как кожа, лёгкие, связки, стенки артерий и др., имеет важное значение для развития и дифференциации тканей, гомеостаза, при прогрессировании болезней. Эти свойства могут быть утрачены при действии нейтрофильной эластазы, образующей в азурофильных гранулах нейтрофилов.

Сериновая протеаза — эластаза обладает широкой субстратной специфичностью и, кроме эластина, может гидролизовать другие белки матрикса — коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликан и др. [37]. Баланс деградации и биосинтеза эластина может быть достигнут действием ингибиторов эластазы. В этом отношении вторичные метаболиты микроорганизмов представляют определённый интерес.

Из культуральных фильтратов актиномицетов выделен ряд ингибиторов эластазы: эласин [38], элафин [39], эластатинал [40]. Многие штаммы аспергилл также синтезируют ингибиторы эластазы. Ингибиторы эластазы обнаружены в культуральных фильтратах большинства штаммов *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus* [41]. Те же штаммы синтезировали эластазу, причём эластаза и её ингибитор синтезировались попеременно с интервалом 3–4 дня [42].

Ингибитор эластазы AFUEI, выделенный из *Aspergillus fumigatus*, охарактеризован достаточно

подробно. Это белок, содержащий 68 аминокислот, установлена их последовательность. Белок не содержит триптофана, но содержит три ароматические аминокислоты — два тирозина и фенилаланин, молекулярная масса 7525 Da.

Ингибитор эластазы AFUA из *A.fumigatus* 3G14940 — белок, имеющий в структуре в положении 20—87 участок, гомологичный аминокислотному составу ингибитора AFUEI, и обладающий теми же свойствами. Ингибитор AFUA термостабилен, ингибирует активность эластазы из гриба-продуцента и лейкоцитов, но не фермента из поджелудочной железы свиньи и змеиного яда. Инактивирующая активность не снижается под действием восстанавливающих агентов [37, 41].

У больных с нарушенным иммунитетом часто развивается аспергиллёз или общий микоз, возбудителями которого являются аспергиллы, устойчивые к антигрибным антибиотикам. Синтезируемая ими эластаза скорее всего, является патогенным фактором поскольку может разрушать ткани, содержащие эластин — лёгочная ткань содержит 25% эластина. Исследователи ингибиторов эластазы пришли к выводу, что эти вещества должны быть эффективными в качестве терапевтических агентов против аспергиллёза [37].

5. Ингибиторы вирусов

5.1. Ингибиторы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)

Комбинированное терапевтическое лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с использованием ингибиторов инверсивной транскриптазы и протеазы сокращает число вирусных частиц в крови, но не приводит к полному излечению из-за частых мутаций вируса [42]. В связи с этим происходит постоянный поиск более эффективных и менее токсичных препаратов с различными молекулярными мишенями в цикле вирусной репликации.

Вторичные метаболиты микробного происхождения дают в этом отношении определённый шанс. Проводится скрининг микроорганизмов на синтез веществ, ингибирующих внедрение вируса в клетку, а затем вирусной ДНК в геном хозяина путём специфических реакций рекомбинации.

Внедрение вируса в чувствительные клетки начинается со связывания вирусного гликопротеинового пакета gp120 с поверхностным рецептором — трансмембранным белком CCR5, расположенным на моноцитах, макрофагах и Т-клетках [42, 43]. Пакет gp120 высокогликозилирован, половина его молекулярной массы приходится на 13 гликанов смешанного типа и 11 гликанов маннозилированного типа. Ингибирование активности рецептора снижает возможность связывания вируса ВИЧ с клеткой и, следовательно, проникновения его в клетку.

Новый вторичный метаболит 213766 был выделен из ферментационной среды гриба *Chaetomium globosum* и ингибировал активность хемокин рецептора CCR5. Структура вещества установлена с помощью спектральных данных и представляет собой метиловый эфир тетрамовой кислоты. Вещество относится к многочисленному классу антибиотиков тетрамовой группы, в основе молекулы которых лежит структура тетрамовой кислоты (2,4-пирролидин-дион) [43—45]. Эти соединения активны против различных микроорганизмов, включая устойчивые микробные патогены, но, в отличие от метилового эфира тетрамовой кислоты и самой тетрамовой кислоты, не являются ингибиторами CCR5 рецептора. Метиловый эфир более сильный ингибитор CCR5, чем свободная тетрамовая кислота [45].

Из культуральной жидкости базидиомицета *Tyromyces chironesus* выделен сесквитерпен кадинан, его структура была установлена спектральными методами. Вещество представляет собой (4 β ,14-дигидрокси-6 α ,7 β H(10)-кадинен и проявляет значительную анти-ВИЧ активность — EC₅₀ 3,0 мкг/мл при селективности 25,4, цитопатический эффект измерен подсчётом образовавшихся мультиядерных клеток и составляет 76,9 мкг/мл [46].

Актинохивин (АН) — мощный анти-ВИЧ лектин, образуемый актиномицетом *Longispora albida*, представляет собой белок, содержащий 114 остатков аминокислот, скомпонованных в три tandemных повторности: 1—38, 39—76 и 77—114 (1,2 и 3 соответственно) [47, 48]. По ряду признаков АН относится к углеводсвязывающему семейству белков, вследствие чего каждая из последовательностей 1,2 и 3 связывается с высокоманнозилированным gp120 фрагментом ВИЧ-вируса, предотвращая его связывание с клеткой [49,50]. Для антивирусного эффекта важны аминокислотные остатки сегментов лектина: в сегменте 1 — Asp₁₅, Tyr₂₃, Leu₂₅, Asn₂₈ и Tyr₃₂, в сегменте 2 — Tyr₆₁, в сегменте 3 — Tyr₉₉. Ряд аминокислот в сегментах являются незаменимыми [47, 50].

Были сконструированы димеры АН по типу голова-хвост фузией двух молекул АН, в качестве связующего звена использовали фрагмент токсина рицина His-TEV-АН/РТВ(132—143). Димеры были получены препаративно с использованием системы экспрессии в *E.coli* и имели в 2—30 раз большую антивирусную активность, чем АН. Димер АН может быть кандидатом на внедрение в медицинскую практику как предотвращающий попадание вируса ВИЧ в клетку [48, 50].

Вирусный фермент интегразы является ключевым в метаболическом цикле вируса и репликации вируса в клетке хозяина. ДНК вируса ВИЧ внедряется в геном хозяина специальной реакцией рекомбинации, в которой вирусная интеграза играет основную роль. Многие синтетические и

природные ингибиторы интегразы показали лишь незначительную специфичность, но есть и удачные поиски ингибиторов интегразы среди вторичных метаболитов грибов.

Из культуральной жидкости *Penicillium* sp. FKI 1463 выделен ряд феноленонов, которые были испытаны в качестве ингибиторов активности интегразы. Несколько соединений, близких по структуре и относящихся к группе феноленонов, в различной степени ингибировали активность интегразы вируса ВИЧ и подавляли развитие этого вируса. Однако большинство соединений было цитотоксично. Один из выделенных феноленонов ингибировал ВИЧ-интегразу с $IC_{50}=10$ мкМ и был селективен (анти-ВИЧ $IC_{50}=1,7$ мкМ, цитотоксичность $IC_{50}=87$ мкМ) [51].

Аспохалазин был выделен из ферментационной среды почвенного гриба *Aspergillus flavipes*. Химическая структура вещества установлена анализом спектральных данных и сравнением с известными аспохалазинами. Вещество было активно против ВИЧ-интегразы с $IC_{50}=71,67$ мкМ [52]. Аспохалазины — грибные метаболиты, известные как цитохалазины, представляют собой макроциклические 11,14 или 14-членные системы, которые могут включать эфирную связь [52].

5.2. Другие вторичные метаболиты с антивирусным действием

Гелданамицин синтезируется *Streptomyces hygroscopicus* и является специфическим ингибитором HSp90 белка — клеточной мишени для противораковых агентов. Структурно антибиотик представляет собой бензохинон ансамицина. Соединение плохо растворимо в воде и токсично, однако химическое модифицирование молекулы позволило несколько снизить эти недостатки [53].

Гелданамицин интересен тем, что одновременно с противораковым действием он обладает

и противовирусной активностью. Антибиотик ингибирует *in vitro* и *in vivo* вирус герпеса типа 2 при различных условиях инфицирования вирусом, однако токсичность препарата сдерживает его применение на практике [54].

Производные гелданамицина, полученные замещением в положении 17 молекулы алифатической циклической группой или полярной фосфатной группой, обладают мощной активностью против вируса гепатита С [55].

Полиэфирный антибиотик CP-44161, первоначально описанный как антикокцидиальный препарат, также активен против вируса герпеса типов 1 и 2 *in vitro* и *in vivo*, а также против стригущего лишая [56, 57].

Заключение

Как видно из представленного материала, биологически активные вторичные метаболиты микроорганизмов способны регулировать жизненно важные процессы в животных клетках.

Многие метаболиты эффективны, малотоксичны, достаточно селективны, не вызывают иммунодепрессии, хорошо растворимы в воде и могли бы быть использованы в качестве лекарственных препаратов. Вещества образуют природный резерв для получения важных для терапевтической практики препаратов.

Кроме того, первичные химические структуры активных метаболитов являются природной подсказкой того, соединения какого типа предпочтительны для получения желаемого эффекта.

Работа по введению перспективных микробных метаболитов в практику требует времени и затрат, но необходимость развития этой отрасли исследований очевидна.

ЛИТЕРАТУРА

- Bérdy J. Bioactive microbial metabolites. Personal view. J Antibiot 2005; 58: 1: 1–26.
- Aminov R.I. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Environ Microbiol 2009; 11: 12: 2970–2988.
- Yamaguchi A., Komori T., Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. Endocrine Rev 2000; 21: 4: 393–411.
- Herath K.B., Jayasuriya H., Ondeyka J.G. et al. Isolation and structures of novel fungal metabolites as chemokine receptor (CCR2) antagonists. J Antibiot 2005; 58: 4: 686–694.
- Schreiber D., Jung M., Sandjo L.P. et al. 3'-Demethylhydromaldoxin and dihydromaldoxin, two anti-inflammatory diaryl ethers from a *Steganospora* species. J Antibiot 2012; 65: 9: 473–477.
- Rodan G.A., Martin T.J. Therapeutic approaches to bone diseases. Science 2000; 289: 1508–1514.
- Wu X., Ding S., Ding Q. et al. A small molecule with osteogenesis-inducing activity in multipotent mesenchymal progenitor cells. J Am Chem Soc 2002; 124: 49: 14520–14521.
- Sakamoto S., Kojima F., Igarashi M. et al. Decalpenic acid, a novel small molecule from *Penicillium verrucosum* CR37010, induces early osteoblastic markers in pluripotent mesenchymal cells. J Antibiot 2010; 63: 12: 703–708.
- Fucuda T., Uchida R., Ohte S. et al. Trichocyalides A and B, new inhibitors of alkaline phosphatase activity in bone morphogenetic protein-stimulated myoblasts, produced by *Trichoderma* sp. FKI-5513. J Antibiot 2012; 65: 11: 565–569.
- Harada H., Nakata T., Hirota-Takahata Y. et al. F-16438s, novel binding inhibitors of CD44 and hyaluronic acid. I. Establishment of an assay method and biological activity. J Antibiot 2006; 59: 12: 770–776.
- Hirota-Takahata Y., Harada H., Tanaka I. et al. F-16438s, novel binding inhibitors of CD44 and hyaluronic acid. II. Producing organism, fermentation, isolation, physico-chemical properties and structural elucidation. J Antibiot 2006; 59: 12: 777–784.
- Hirota-Takahata Y., Harada H., Tanaka I. et al. F-19848A, a novel inhibitor of hyaluronic acid binding to cellular receptor CD44. J Antibiot 2007; 60: 10: 633–639.
- Hosoe T., Sakai H., Ichikawa M. et al. Lepidepyrone, a new γ -pyrone derivative, from *Neolentinus lepideus*, inhibits hyaluronidase. J Antibiot 2007; 60: 6: 388–390.
- Harada H., Takahashi M. CD44-Dependent intracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2. J Biol Chem 2007; 282: 8: 5597–5607.
- Culty M., Nguyen H.A., Underhill C.B. The hyaluronan receptor (CD44) participates in the uptake and degradation of hyaluronan. J Cell Biol 1992; 116: 4: 1055–1062.

16. Nishida F., Mory Y., Isobe S. et al. Structures of deacetyl glykenins — A, B, and C, glycosidic antibiotics from *Basidiomycetes* sp. *Tetrahedron Lett* 1988; 29: 5287—5290.
17. Alexander B., Daniel J.R., Stephan B. et al. L-Ascorbic acid 6-hexadecanoate, a potent hyaluronidase inhibitor. *J Biol Chem* 2004; 279: 44: 45990—45997.
18. Matsuda D., Namatame I., Ohshiro T. et al. Anti-atherosclerotic activity of triacsin C, an acyl-CoA synthetase inhibitor. *J Antibiot* 2008; 61: 5: 318—321.
19. Namatame I., Tomoda H., Arai H. et al. Complete inhibition of mouse macrophage-derived foam cell formation by triacsin C. *J Biochem* 1999; 125: 2: 319—327.
20. Omura S., Tomoda H., Xu Q.M. et al. Triacsins, new inhibitors of acyl-CoA synthetase produced by *Streptomyces* sp. *J Antibiot* 1986; 39: 9: 1211—1218.
21. Yamazaki H., Kobayashi K., Matsuda D. et al. Pentacecilides, new inhibitors of lipid droplet formation in mouse macrophages, produced by *Penicillium cecidicola*. *J Antibiot* 2009; 62: 4: 195—200.
22. Ohshiro T., Matsuda D., Kazuhiro T. et al. New verticilides, inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase, produced by *Verticillium* sp. FKI 2679. *J Antibiot* 2012; 65: 5: 255—262.
23. Ohshiro T., Rudel L.L., Omura S., Tomoda H. Selectivity of microbial acyl-CoA: cholesterol acyltransferase inhibitors toward isozymes *J Antibiot* 2007; 60: 4: 43—51.
24. Sato B., Nakajima H., Fujita T. et al. FR177391, a new anti-hyperlipidemic agent from *Serratia*. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties, structure elucidation and biological activities. *J Antibiot* 2005; 58: 10: 634—639.
25. Inami M., Kawamura I., Tsujimoto S. et al. FR177391, a new anti-hyperlipidemic agent from *Serratia*. II. Pharmacological activity of FR177391. *J Antibiot* 2005; 58: 10: 640—647.
26. Kobayashi M., Sato K., Yoshimura S. et al. FR177391, a new anti-hyperlipidemic agent from *Serratia*. III. Microbial conversion of FR177391 and synthesis of FR177 derivatives for its target protein screening by chemical genetic approaches. *J Antibiot* 2005; 58: 10: 648—653.
27. Yamaoka M., Sato K., Kobayashi M. et al. FR177391, a new anti-hyperlipidemic agent from *Serratia*. IV. Target identification and validation by chemical genetic approaches. *J Antibiot* 2005; 58: 10: 654—652.
28. Ohtsu Y., Sasamura H., Shibata T. et al. The novel gluconeogenesis inhibitor FR225654 that originates from *Phoma* sp. No.00144. *J Antibiot* 2005; 58: 7: 452—455.
29. Gibbs J. B. Ras C-terminal processing enzymes — new drug targets? *Cell* 1991; 65: 1: 1—4.
30. Bos J.L. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49: 17: 4682—4689.
31. Barbacid M. Ras genes. *Ann Rev Biochem* 1987; 56: 779—827.
32. Iwasaki S., Omura S. Search for protein farnesyltransferase inhibitors of microbial origin: our strategy and results as well as the results obtained by other groups. *J Antibiot* 2007; 60: 1: 1—12.
33. Ayril-Kaloustian S., Salaski E.J. Protein farnesyltransferase inhibitors. *Curr Med Chem* 2002; 9: 10: 1003—1032.
34. Halushka P., Dy G.K., Adjei A.A. Farnesyltransferase inhibitors as anti-cancer agents. *Eur J Cancer* 2002; 38: 13: 1685—1700.
35. Magi S., Shitara T., Takemoto Y. et al. Novel derivatives of a clacino-mycin A block cancer cell migration through inhibition of farnesyltransferase. *J Antibiot* 2013; 66: 3: 165—170.
36. Arai Y., Inuma H., Ikeda Y. et al. Migracins A and B, new inhibitors of cancer cell migration, produced by *Streptomyces* sp. *J Antibiot* 2013; 66: 4: 225—230.
37. Okumura Y., Matsui T., Ogawa K. et al. Biochemical properties and primary structure of elastase inhibitor AFUEI from *Aspergillus fumigatus*. *J Med Microbiol* 2008; 57: 7: 803—808.
38. Ohno H., Yoshida M., Takahashi Y., Omura S. Improvement of the productivity of elasnin, a specific elastase inhibitor by *Streptomyces noboritoensis* KM-2753. *J Antibiot* 1980; 33: 5: 474—479.
39. Wiedow O., Schroder J.M., Gregory H. et al. Elafin: an elastase-specific inhibitor of human skin. Purification, characterization and complete amino acid sequence. *J Biol Chem* 1990; 265: 25: 14791—14795.
40. Umehara H., Aoyagi T., Okura A. et al. Letter: elastatinal, a new elastase inhibitor produced by actinomycetes. *J Antibiot* 1973; 26: 12: 787—789.
41. Okumura Y., Ogawa K., Nikai T. Elastase and elastase inhibitor from *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* and *Aspergillus niger*. *J Med Microbiol* 2004; 53: 5: 351—354.
42. Yang S-W., Mierzwa R., Terracciano J. et al. Sch 213766, a novel chemokine receptor CCR-5 inhibitor from *Chaetomium globosum*. *J Antibiot* 2007; 60: 8: 524—528.
43. Pillay D. Current patterns in the epidemiology of primary HIV drug resistance in North America and Europe. *Antiviral Therapy* 2004; 9: 5: 695—702.
44. Yang S-W., Mierzwa R., Terracciano J. et al. Chemokine receptor CCR-5 inhibitors produced by *Chaetomium globosum*. *J Nat Prod* 2006; 69: 7: 1025—1028.
45. Segeth M.P., Bonnefoy A., Bronstrup M. et al. Conioisetin, a novel tetramic acid antibiotic from *Coniochaeta ellipsoidea* DSM 13856. *J Antibiot* 2003; 56: 2: 114—122.
46. Liu D-Z., Wang F., Yang L-M. et al. A new cadinane sesquiterpene with significant anti-HIV-1 activity from the cultures of the basidiomycete *Tyromyces chironus*. *J Antibiot* 2007; 60: 5: 332—334.
47. Takahashi A., Inokoshi J., Tsunoda M. et al. Actinohivin: specific amino acid residues essential for anti-HIV activity. *J Antibiot* 2010; 63: 11: 661—665.
48. Hoorelbeke B., Huskens D., Féris G. et al. Actinohivin, a broadly neutralizing prokaryotic lectin, inhibits HIV-1 infection by specifically targeting high-mannose-type glycans on the gp120 envelope. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 8: 3287—3301.
49. Tanaka H., Chiba H., Inokoshi J. et al. Mechanism by which the lectin actinohivin blocks HIV infection of target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 37: 15633—15638.
50. Takahashi A., Inokoshi J., Hachiya A. et al. The high-mannose-type glycan binding lectin actinohivin: dimerization greatly improves anti-HIV activity. *J Antibiot* 2011; 64: 8: 551—557.
51. Shiomi K., Matsui R., Isozaki M. et al. Fungal phenalenones inhibit HIV-1 integrase. *J Antibiot* 2005; 58: 1: 65—68.
52. Rochfort S., Ford J., Ovenden S. et al. A novel aspochalasin with HIV 1 integrase inhibitory activity from *Aspergillus flavipes*. *J Antibiot* 2005; 58: 4: 279—283.
53. Liu X., Li J., Ni S. et al. A pair of sulfur-containing geldanamycin analogs, 19-S-methylgeldanamycin and 4,5-dihydro-19-S-methylgeldanamycin, from *Streptomyces hygroscopicus* 17997. *J Antibiot* 2011; 64: 7: 519—522.
54. Li Y-H., Lu Q-N., Wang H-Q. Geldanamycin, a ligand of heat shock protein 90, inhibits herpes simplex virus type 2 replication both *in vitro* and *in vivo*. *J Antibiot* 2011; 64: 12; 65: 10: 509—512.
55. Shan G-z., Peng Z-g., Li Y-h. et al. A novel class of geldanamycin derivatives as HCV replication inhibitors targeting on Hsp90: synthesis, structure-activity relationships and anti-HCV activity in GS4,3 replicon cells. *J Antibiot* 2011; 64: 12: 177—182.
56. Yamagishi Y., Ueno M., Ueno C. et al. Anti-herpes virus activity of polyether antibiotic CP-44161 *in vivo*. *J Antibiot* 2009; 62: 2: 95—98.
57. Yamagishi Y., Ueno C., Kato A. et al. Discovery of anti-varicella zoster virus activity of polyether antibiotic CP-44161. *J Antibiot* 2009; 62: 2: 89—93.