

УДК 615.332.038

НАПРАВЛЕННАЯ ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ ПЕПТИДНОЙ ГРУППЫ

И.Г. Смирнова, Ж.П. Трифонова, Г.С. Катруха*

(кафедра химии природных соединений; e-mail: sig@genebee.msu.su)

Представлены результаты направленной химической модификации антибиотиков двух химических групп – антибиотика пептид-пептидолактона А-128 (неотеломицина) и гликопептида ристомицина А. Установлена корреляция между их строением и физико-химическими и биологическими свойствами.

*Посвящается памяти нашего учителя – профессора
Алексея Борисовича Силаева*

Антибиотики пептидной группы широко распространены в природе. Они образуются микроорганизмами, микроскопическими и базидиальными грибами, могут быть выделены из животных, насекомых, растений и лишайников. В настоящее время описано свыше 43 000 природных биологически активных веществ, из которых около 4500 составляют антибиотики-полипептиды и производные аминокислот [1].

Антибиотики-полипептиды представляют собой особую группу разнообразных по химическому составу и типу строения молекул веществ. Они во многих отношениях отличаются от пептидов нормального метаболизма животных, гормонов полипептидной природы и пептидных лекарственных препаратов, выделенных из белков [2–4]. Наиболее важная особенность пептидных антибиотиков заключается в проявлении ими направленной бактериостатической или бактерицидной активности в отношении определенных микроорганизмов, а также в цитотоксическом действии на некоторые виды опухолевых клеток. Следует отметить, что антибиотики имеют точную мишень в бактериальной клетке, при взаимодействии с которой нарушаются метаболические процессы, и клетка либо гибнет, либо останавливается в развитии. Точное взаимодействие с мишенью определяется составом, строением и конформацией молекулы антибиотика. Для выяснения роли отдельных участков молекулы антибиотика в проявлении им антимикробной активности используют либо направленную химическую модификацию входящих в его состав аминокислот, либо замену аминокислотных остатков в полипептидной цепи [4–6].

Настоящая работа обобщает данные, полученные нами в ходе направленной химической модификации двух отечественных антибиотиков – гликопептида ристомицина А [7, 8] и антибиотика-пептидолактона А-128-ОП, полученного из неотеломицинового комплекса [9, 10]. Цель проведенных исследований – изучение зависимости между строением антибиотика и его биологическим действием на микро- и макроорганизмы. Мы попытались выяснить роль функциональных групп и отдельных участков молекулы на антибактериальную активность.

Антибиотик неотеломицин выделен в 1966 г. из штамма-продуцента актиномицета № 128 в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи [9]. Было показано, что неотеломицин мало токсичен и обладает высокой активностью в отношении грамположительных бактерий, в том числе устойчивых к пенициллинам, тетрациклинам и стрептомицину [11]. В нашей лаборатории неотеломицин был разделен на два компонента – антибиотики А-128-ОП и А-128-П [10], аминокислотный состав и химическое строение которых было установлено Ж.П. Трифоновой и С.Н. Маевской (рис. 1) [12–16].

Антибиотик А-128-ОП представляет собой дипептид-нонапептидолактон и содержит ряд небелковых аминокислот (aThr, trans-3HyP, α,β -Trp, β -MeTrp, erythro- β -HyLe, cis-3HyP). Его уникальность состоит в том, что N-концевая аспарагиновая кислота ацилирует серин, находящийся во втором положении с N-конца, не своей (α -), а β -карбоксильной группой. Кроме того, в составе этого антибиотика обнаружены три аминокислоты -ряда.

*ГУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе РАМН.

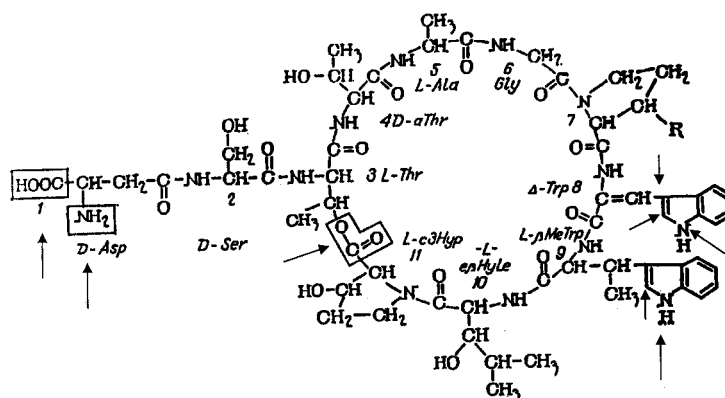


Рис. 1. Антибиотик А-128-ОП (R=ОН) и А-128-П (R=Н) [16]. Стрелками показаны центры направленной химической модификации

Как видно из структуры антибиотика А-128-ОП, в его молекуле имеется несколько функциональных групп (α -NH₂- и α -COOH-), два индольных кольца и сложно-эфирная группировка. Для выяснения их роли в проявлении антимикробной активности мы провели направленную строго избирательную химическую модификацию антибиотика А-128-ОП по указанным группам. По аминной группе А-128-ОП были получены N-Cbz-, N-Bz-, N-ns-, N-Ас-, N-nsp-, N-Suc-, N-2,4-пр- и N-СМ-производные [2, 3, 17]. Кроме того, путем двустадийной реакции дезаминирования антибиотика проведена замена α -NH₂-группы на ОН-группу и получено новое производное антибиотика, в котором аминогруппу серина ацилирует яблочная кислота. По β -карбоксовой группе аспарагиновой кислоты реакцией с СН₃ОН/НСl получен метиловый эфир антибиотика А-128-ОП. При обработке антибиотика 0,1 н. NaOH происходит гидролиз сложноэфирной связи и образуется неактивная линейная кислота антибиотика [2, 3].

Роль остатков α,β -Тгр и β -МеТгр в проявлении антимикробной активности А-128-ОП мы изучали с помощью специфических реагентов — НСООН/НСl [18], 2-нитрофенилсульфенилхлорида [19] и 2-окси-5-нитробензилбромида [20, 21]. Эти реагенты модифицируют соответственно 1-е, 2-е и 3-е положения индольного кольца. Предварительно была показана возможность такой модификации на модельных пептидах α,β - Δ Тгр [22, 23]. При взаимодействии этих реагентов с А-128-ОП получены производные, содержащие по одному заместителю в каждом из двух индольных остатков [24]. Очевидно, двойная связь α,β - Δ Тгр-8 и ограниченная подвижность полипептидной цепи циклопептидолактона А-128-ОП препятствуют (в отличие от пептидов нормального триптофана) образованию большего числа продуктов модификации.

Все полученные производные антибиотика А-128-ОП достаточно полно охарактеризованы, и их антимикробная активность исследована методом серийных разведений в жидкой среде с применением ряда тест-организмов [3, 4, 25, 26]. Одновременно в продуктах модификации А-128-ОП определяли с помощью методов ДОВ, КД и УФ-спектроскопии степень изменения конформации молекулы антибиотика. Установлено, что А-128-ОП имеет характерный спектр КД в области поглощения его хромофоров — остатков α,β - Δ Тгр и β -МеТгр, создающих «гидрофобный центр» молекулы антибиотика [27–30]. Раскрытие лактонного цикла антибиотика сопровождается потерей эффекта Коттона (при $\lambda = 335$ нм), нарушением конформации молекулы и падением антибактериальной активности [27].

Уменьшение амплитуды эффекта Коттона при 337 нм и сдвиг максимума положительного экстремума к 258 нм наблюдается и в случае производных по 1-му и 3-му положениям индольных колец остатков триптофанов α,β - Δ Тгр и β -МеТгр. В спектре КД bis-Ind²-Nps-A-128-ОП появляется отрицательный экстремум в области 270 нм. Все эти факты свидетельствуют об ослаблении (как и в случае А-128-ОП-кислоты) стекинг-взаимодействия между остатками триптофанов, что приводит к нарушению конформации циклической части молекулы антибиотика. Значительное уменьшение антимикробной активности в рассмотренных производных А-128-ОП по остаткам триптофанов и полное ее отсутствие у А-128-ОП-кислоты указывают на важную роль циклолактоновой структуры антибиотика и его «гидрофобного ядра» из остатков α,β - Δ Тгр, β -МеТгр и erythro- β -HyLe в проявлении антибиотиком биологического действия [27, 31].

Второй важный в биологическом отношении участок молекулы антибиотика А-128-ОП определен в результате химической модификации аминогруппы

N-концевого дипептида. Было установлено, что кривые ДОВ антибиотика и его N-производные практически идентичны друг другу в исследуемом интервале длин волн [17, 25, 26]. Следовательно, модификация аминогруппы существенно не влияет на изменение конформации молекулы антибиотика. В то же время уменьшение антимикробной активности производных и особенно N-ацетильного и дезамино-A-128-ОП свидетельствует об участии α -NH₂-группы в общем механизме действия антибиотика на микробную клетку.

Необходимо отметить, что введение кислых группировок в молекулу А-128-ОП резко уменьшает биологическую активность производных антибиотика, а гидрофобных — снижает лишь в 2–3 раза. Очевидно, в первом случае затрудняется сорбция производных антибиотика отрицательно заряженной поверхностью грамположительных бактерий, а во втором — происходит стерическая блокада близлежащей α -COOH-группы N-концевой аспарагиновой кислоты. Известно также, что увеличение гидрофобных свойств молекулы антибиотика может приводить к изменению механизма и спектра действия его производного [32, 33]. Такое изменение наблюдалось в нашем случае для N-бензоильного производного А-128-ОП (N-Bz-A-128-ОП). Кроме того, как показали наши опыты с развивающимися эмбрионами морского ежа, производные N-Cbz- и N-Bz-A-128-ОП имеют достаточно низкую токсичность, что свидетельствует о возможности и перспективности получения на основе модификации аминогруппы антибиотика новых биологически активных препаратов [34].

Модификация свободной α -COOH-группы N-концевой аспарагиновой кислоты также вызывает падение активности антибиотика. Однако здесь, как и в случае N-Cbz-, N-ns-, N-2,4-np- производных антибиотика, весьма заметно проявляются различия в чувствительности тест-микробов к действию одного и того же производного. Не исключено, что указанные производные А-128-ОП в дальнейшем окажутся полезными «инструментами» в изучении особенностей клеточного строения некоторых микроорганизмов. Здесь следует отметить N-ns-производное, обладающее высокой флуоресценцией. Его комплекс с клеточными структурами может быть легко идентифицирован с помощью УФ-облучения.

Таким образом, в результате проведения направленной химической модификации антибиотика А-128-ОП установлена важная биологическая роль его сложноэфирной связи, образующей циклопептидолактонную структуру, а также α -аминной группы и «гидрофобного ядра» из остатков ароматических аминокислот и эритро- β -оксилайцина. Сохранение циклической структуры молекулы антибиотика является

необходимым условием его функционирования как антимикробного агента [34].

Полученные результаты приводят нас к выводу о том, что сложноэфирная связь в антибиотиках группы пептидолактонов, полиенов и макролидов является тем важнейшим звеном в молекуле, с помощью которого продуцент регулирует степень активности антибиотика в клетке, разрывая или замыкая в необходимых случаях всего одну химическую связь. Этот вывод подтверждается выделением из некоторых микроорганизмов специфических ферментов — *пептидолактоназ*, гидролизующих сложноэфирную связь в антибиотиках-циклопептидолактонах [35–37]. Вероятно, их присутствием можно объяснить быстрое привыкание некоторых бактерий к этим антибиотикам. Вполне возможно, что для повышения устойчивости антибиотика в клетке микроорганизма целесообразно синтезировать их аналоги либо с пептидной (вместо сложноэфирной) связью, либо с объемными заместителями в районе лактонной связи для создания стерических препятствий при взаимодействии фермента с субстратом. Такие аналоги могут быть также ингибиторами лактоназ, снижать их активность в клетке, а значит и резистентность бактерий к антибиотикам, содержащим лактонное кольцо.

Антибиотик ристомидин А (рис. 2) относится к важнейшей группе антибиотиков — антибиотикам-далбагептидам, которые являются специфическими ингибиторами синтеза пептидогликана бактериальной стенки [4, 38–41]. Антибиотики этой группы обладают высокой бактерицидной активностью в отношении ряда инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами с множественной лекарственной

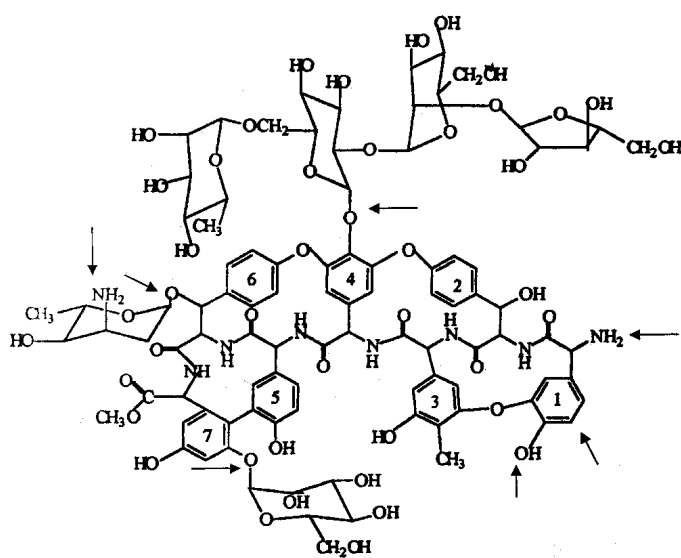


Рис. 2. Ристомидин А [65]. Стрелками показаны центры направленной химической модификации

устойчивостью [42–44]. Характерной особенностью ристомицина А является также его способность индуцировать агрегацию тромбоцитов плазмы крови в присутствии фактора VIII Виллебранда [45]. Агглютинирующая способность ристомицина А ограничивает его широкое применение в медицине, поскольку требуется продолжительное внутривенное введение и строгий контроль за концентрацией антибиотика в плазме крови.

При исследовании строения и роли функциональных групп ристомицина А в проявлении им биологической активности нас интересовали в первую очередь вопросы изменения (увеличения) его антимикробной активности и снижение агрегационной способности при взаимодействии с элементами крови. С целью выяснения влияния углеводного состава ристомицина А на степень агрегации тромбоцитов плазмы крови человека нами были получены и охарактеризованы безуглеводный фрагмент антибиотика – агликон и производные ристомицина А с меньшим содержанием углеводов [46–48]. В ходе работы нами были найдены условия специфического отщепления арабинозы в тетрасахариде антибиотика, а также условия одновременного отщепления как арабинозы, так и маннозы-2, которая связана с актиноидиновой кислотой. Результаты по агрегации тромбоцитов полученными производными ристомицина А, представлены в таблице.

Полученные данные убедительно свидетельствуют о важной роли арабинозы в проявлении ристомицином А способности индуцировать агрегацию тромбоцитов. Некоторый вклад в агрегацию вносит и манноза-2, так как ее удаление вместе с арабинозой

(3-я строка таблицы) полностью снимает агрегацию. Увеличение основных свойств ристомицина А путем аминоацилирования его фенольных групп [соединение $(-O-COCH_2NH_2)_3$ –ристомицин А] лишь частично снимает способность антибиотика индуцировать агрегацию тромбоцитов плазмы крови доноров. Повышение кислотных свойств антибиотика путем сукцинилирования его аминогрупп [соединение $[-NH-CO(CH_2)_2COOH]_2$ – ристомицин А] резко снижает степень агрегации тромбоцитов. Представленные данные могут служить основой для получения производных ристомицина А с высокой антибактериальной активностью, и в то же время лишенных отрицательного свойства – индуцирования агрегации тромбоцитов плазмы крови.

Для дальнейшего выяснения роли аминных групп ристомицина А методом избирательной химической модификации были синтезированы разные N-ацильные производные антибиотика. Чтобы избежать образования O-ацетильных производных, реакцию N-ацетилирования ристомицина А проводили уксусным ангидридом в 70%-м водном метаноле. N-сукцильные производные синтезировали реакцией янтарного ангидрида с антибиотиком при pH 8,5. В обоих случаях были выделены как N-моно-, так и N,N'-диацильные производные ристомицина А [49].

Интересно получение N-ацильных производных антибиотика с высокомолекулярными жирными кислотами, поскольку известно, что многие антибиотики-полипептиды содержат остатки монокарбоновых жирных кислот C_8-C_{12} и являются мембраноактивными соединениями [50]. Известно, что введение в молекулу гликопептидов гидрофобных радикалов определен-

Зависимость степени агрегации тромбоцитов плазмы крови доноров от углеводного состава антибиотика ристомицина А

Исследуемое соединение	Углеводный состав						Степень агрегации тромбоцитов, %
	рамноза	ристокзамин	глюкоза	манноза-1	манноза-2	арабиноза	
Ристомицин А	+	+	+	+	+	+	75,9
Ристомицин А + 3,5 н. HCl/MeOH, 20°C	+	+	+	+	+	–	23,4
Ристомицин А + 0,1 н. HCl, 37° С	+	+	+	+	–	–	0,0
Агликон ристомицина А	–	–	–	–	–	–	0,0
Ристомицин В	+	+	+	–	+	–	0,0
(O-Gly) ₃ –ристомицин А	+	+	+	+	+	+	56,0
(N-Suc) ₂ –ристомицин А	+	+	+	+	+	+	10,0

Примечание. (+) – углевод присутствует; (–) – углевод отсутствует; (O-Gly)₃ – $(-O-COCH_2NH_2)_3$; (N-Suc)₂ – $[-NH-CO(CH_2)_2COOH]_2$.

ного размера вызывает не только преодоление резистентности, но и расширение спектра действия антибиотика [32, 44, 51]. Поэтому нами была изучена возможность получения ацильных производных по свободным аминогруппам ристомицина А с использованием активированных пентафторфениловых эфиров жирных кислот с различным числом углеродных атомов – энантовой ($C_6H_{13}COOH$), миристиновой ($C_{13}H_{27}COOH$) и пальмитиновой ($C_{15}H_{31}COOH$) кислот. В зависимости от количества вводимого в реакцию активированного эфира наблюдалось образование либо ди- N, N' -ацильного производного антибиотика, либо смеси моно- N -, ди- N, N' -ацильных производных и свободного ристомицина А, которые разделяли методами хроматографии на силикагеле. Было показано, что полученные моно- N -ацильные производные монокарбоновых кислот обладают антибактериальной активностью в отношении тест-организма *Bacillus subtilis* ATCC 6633, причем наибольшую активность имеет моно- N -энантил-ристомицин А [52]. Практически неактивны полученные ди- N, N' -ацильные производные моно- и дикарбоновых кислот, возможно, вследствие их плохой растворимости в испытанных водно-органических средах, а также из-за резкого изменения суммарного заряда молекулы антибиотика [49, 53].

Интересно отметить, что удаление α - NH_2 -группы от агликона на $COCH_2$ -звено, которое мы получили в результате аминоацилирования антибиотика с использованием активированных эфиров глицина и L-изолейцина, не приводит к резкому падению антибактериальной активности: моно- N -L-изолейцил-ристомицин А в два раза более активен, чем моно- N -ацетильное производное антибиотика [54].

Из полученных данных следует, что ацилирование (аминоацилирование) одной или обеих NH_2 -групп с образованием основных (или нейтральных) по заряду молекул производных ристомицина А снижает его антимикробную активность в 1,5–50 раз, однако МПК этих препаратов остается еще высокой (0,4–10,0 мкг/мл). Введение же двух сукцинильных остатков (N, N' -дисукцинил-ристомицин А), изменяющих заряд молекулы с +2 на –2, делает вещество полностью неактивным. Можно полагать, что в последнем случае резко уменьшается возможность производного связываться с отрицательно заряженной поверхностью бактерии и, следовательно, образовывать комплекс с дипептидом –Ala--Ala-ОН растущего пептидогликана бактериальной стенки. Нейтральные и основные производные ристомицина А не теряют эту способность, и их антибактериальная активность уменьшается, но полностью не исчезает. Надо отметить, что УФ- и КД-спектры полученных соединений и исходного антибиотика не имеют заметных

различий, что позволяет полагать, что в исследуемом интервале длин волн (220–320 нм) у производных сохраняется нативная конформация исходного антибиотика [49]. Очевидно, в антибиотике ристомицине А свободные NH_2 -группы играют вспомогательную роль: они способствуют первичному контакту антибиотика с бактериальной стенкой (стадия узнавания мишени), а значит, допустима их модификация нейтральными и основными реагентами. На следующем этапе действия антибиотика происходит образование прочного комплекса между пептидной частью (агликоном) антибиотика и фрагментом пептидогликана –Ala--Ala-ОН бактериальной стенки, что останавливает завершение ее построения и вызывает в конечном итоге гибель бактерии. Возможный механизм комплексобразования антибиотиков группы далбагептидов с дипептидом Ac- –Ala--Ala-ОН описан в ряде работ [55, 56], в которых показана определяющая роль в этом процессе агликона антибиотика. Действительно, агликон ристомицина, полученный нами с помощью разработанной оригинальной методики полного дегликозилирования антибиотика [46], обладает высокой антибактериальной активностью в отношении *Bacillus subtilis* ATCC 6633 и *Staphylococcus aureus* FA 209P [46]. Его аминоацилирование активированными эфирами глицина, L-лейцина, L-орнитина и β -аланина практически не снижает активность, т.е. удаление свободной аминогруппы на 2–3 углеродных атома не изменяет механизма действия активного центра молекулы ристомицина А [54].

С целью повышения растворимости агликона в водных растворах был получен моно- $O-SO_3H$ -эфир агликона ристомицина по фенольной группе ристомициновой кислоты [57]. O -сульфоэфиры фенолсодержащих аминокислот легко образуются при выдерживании агликона в концентрированной серной кислоте при низкой температуре ($-40^\circ C$). Было показано, что такая модификация практически не изменяет активность агликона, и, что важно, моно- $O-SO_3H$ -агликон не вызывает агрегацию тромбоцитов плазмы крови человека. Такое производное агликона ристомицина может быть перспективным препаратом медицинского назначения.

Интересные результаты были впервые получены в ходе модификации ристомицина А диазо-производными сульфаниловой и *n*-аминобензойной кислотами, при которой образуются соответственно моно-азо-*n*-сульфопенил- и моно-азо-*n*-карбоксипенил-производные ристомицина А по фенольному ядру ристомициновой кислоты [58, 59]. Эти производные обладают высокой антибактериальной активностью, но практически теряют способность индуцировать агрегацию тромбоцитов. Кроме того, возможность моди-

фикации антибиотика бифункциональными реагентами по ядру ристомициновой кислоты без снижения активности позволила нам получить новый класс биологически активных соединений – бис-антибиотики [60]. Для этого мы использовали активированный N-сукцинимидный эфир диазо-*n*-аминобензойной кислоты, который после азосочетания с ристозаминил-агликоном ристомицина способен ацилировать аминогруппы NH₂-содержащих антибиотиков. В результате реакции ацилирования с избытком антибиотика-основания канамицина А был получен ковалентный конъюгат “Ристозаминил-агликон ристомицина–канамицин А”, а в ходе реакции с полимиксином В – ковалентный конъюгат “Ристозаминил-агликон ристомицина–полимиксин В” [61]. Последний интересен также тем, что входящие в его состав антибиотики имеют разное антимикробное действие: ристомицин действует на грамположительные, а полимиксин В – на грамотрицательные бактерии. Изучение синтезированного конъюгата Ристозаминил-агликон ристомицина–Полимиксин В показало, что он интегрировал антибактериальные свойства ристомицина А и полимиксина В [62]. Конъюгат обладает широким спектром антимикробного действия и активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе многих патогенных клинических штаммов. В то же время у конъюгата не обнаружены или значительно ослаблены нежелательные свойства, характерные для ристомицина А (реакция осаждения тромбоцитов крови человека) и для полимиксина В (гемолиз эритроцитов крови человека). Это позволяет предположить, что конъюгат может представлять интерес в качестве эффективного лекарственного препарата, обладающего широким спектром антимикробного действия и слабой токсичностью.

Нами впервые был синтезирован бис-антибиотик “Ристомицин А–Ристомицин А” – новый препарат с двумя центрами активности, ковалентно связанный димер гликопептида [63]. В настоящее время установлено, что некоторые антибиотики гликопептидной группы (эремомоцин, LY264826) взаимодействуют с бактериальной клеткой в форме димера [64]. Димеры по сравнению с мономерами (антибиотики ванкомицин, агликон тейкопланина) образуют более прочный комплекс антибиотик-мишень, что приводит к увеличению антибактериальной активности. Для получения бис-ристомицина А мы использовали бифункциональные реагенты – (А) ди-N-сукцинимидный эфир пробковой кислоты (ацилирующий агент) и (Б) 4,4'-дифтор-3,3'-динитродифенилсульфон (арилирующий аминогруппы агент). Результаты определения антимикробной активности полученных бис-ристомицинов А показывают, что оба димера менее активны в отношении *Bacillus subtilis*, чем исходный антибиотик. Однако димер, в котором две молекулы ристомицина А соединены через остаток дикарбоновой пробковой кислоты, в 4 раза более активен, чем димер с бис-динитрофенил-сульфоновым мостиком. Очевидно, в первом случае, благодаря более протяженной и гибкой “связующей ножке”, в образовании комплекса с С-концевым пептидом -Ala--Ala-ОН растущего пептидогликана бактериальной стенки участвуют оба агликона бис-антибиотика. Во втором случае объемный ароматический “мостик” препятствует равноценному взаимодействию активных центров бис-антибиотика с бактериальной стенкой, что и уменьшает его активность. Работы по изучению физико-химических и биологических свойств бис-ристомицинов будут продолжены.

Список принятых в работе сокращений. Ala – аланин; Gly – глицин; aThr – Allo-треонин; trans-3HyP – trans-3-оксипролин; α,β-DTrp – α,β-дегидротриптофан; β-MeTrp – β-метилтриптофан; erythro-β-HyLe – erythro-β-оксилейцин; cis-3HyP – cis-3-оксипролин; N-Cbz – N-карбобензокси; N-Bz – N-бензоил; N-Dns – N-5-диметиламино-1-сульфонил; N-Ac – N-ацетил; N-Dnsp – N-3,5-динитросульфобензил; N-Suc – N-сукцинил; N-2,4-Dnp – N-2,4-динитрофенил; N-CM – N-карбоксиметил; КД – круговой дихроизм; ДОВ – дисперсия оптического вращения; Nps – 2-нитрофенилсульфенил; Ind – индол.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berdy J. // J. Antibiotics. 2005. **58**. P. 1.
2. Катруха Г.С. // Дис. ... докт. хим. наук. М., 1980.
3. Силаев А.Б., Катруха Г.С. // Антибиотики. 1977. **22**. С. 1031.
4. Антибиотики-полипептиды (структура, функция, биосинтез) (Монография / под ред. Н.С. Егорова) // М., 1985.
5. Силаев А.Б., Степанов В.М. // Докл. АН СССР. 1957. **112**. С. 297.
6. Степанов В.М., Силаев А.Б., Полин А.Н. // Антибиотики. 1958. № 5. С. 49.
7. Гаузе Г.Ф., Кудрина Е.С., Ухолова Р.С., Гаврилина Г.В. // Антибиотики. 1963. **8**. С. 387.
8. Ломакина Н.Н., Муравьева Л.И., Пушкаш М. // Антибиотики. 1968. **13**. С. 867.
9. Белова З.Н., Столпник В.Г. // Антибиотики. 1966. **11**. С. 21.
10. Силаев А.Б., Катруха Г.С., Трифонова Ж.П. и др. // Антибиотики. 1968. **13**. С. 13.
11. Столпник В.Г., Джексенбаев О.Ш. // Антибиотики. 1966. **11**. С. 1007.
12. Силаев А.Б., Катруха Г.С., Трифонова Ж.П. и др. // Антибиотики. 1967. **12**. С. 755.
13. Трифонова Ж.П., Катруха Г.С., Силаев А.Б., Ли Р.И. и др. // Химия природных соединений. 1970. №1. С. 130.
14. Трифонова Ж.П., Смирнова И.Г., Силаев А.Б., Катруха Г.С. // Химия природных соединений. 1971. № 6. С. 815.
15. Трифонова Ж.П., Катруха Г.С., Силаев А.Б. // Химия природных соединений. 1972. № 6. С. 790.
16. Катруха Г.С., Маевская С.Н., Силаев А.Б. // Биоорганическая химия. 1977. **3**. С. 422.

17. Смирнова И.Г., Катруха Г.С., Силаев А.Б. // Химия природных соединений. 1974. № 5. С. 632.
18. Previero A., Coletti-Previero V.A., Cavadore J.C. // Biochim. Biophys. Acta. 1967. **147**. P. 453.
19. Scoffone E., Fontana A., Rocci R. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1966. **25**. P. 170.
20. Koshland D.E., Jr., Karthanis Y.D., Lathman H.G. // J. Amer. Chem. Soc. 1964. **86**. P. 1448.
21. Horton H.R., Koshland D.E., Jr. // Methods in Enzymology. 1967. **11**. P. 556.
22. Бахра М., Катруха Г.С., Силаев А.Б. // Химия природных соединений. 1973. № 2. С. 280.
23. Катруха Г.С., Бахра М., Силаев А.Б., Смирнова И.Г., Маевская С.Н. // 3-й Всесоюз. симп. по химии пептидов и белков. Тез. докладов. Киев, 1974. С. 59.
24. Катруха Г.С., Смирнова И.Г., Силаев А.Б., Кузьменко Т.Е. // Химия природных соединений. 1974. № 5. С. 636.
25. Полин А.Н., Петрыкина З.М., Силаев А.Б. // Антибиотики. 1967. **17**. С. 305.
26. Петрыкина З.М., Полин А.Н., Силаев А.Б. // Антибиотики. 1967. **17**. С. 1072.
27. Романов В.В., Смирнова И.Г., Минаев В.Е., Силаев А.Б., Катруха Г.С. // Химия природных соединений. 1974. № 5. С. 640.
28. Смирнова И.Г., Катруха Г.С., Минаев В.Е., Сергеев Г.Б., Силаев А.Б., Бахра М. // Химия природных соединений. 1975. № 3. С. 438.
29. Смирнова И.Г., Катруха Г.С., Силаев А.Б., Романов В.В. // Всесоюз. симп. «Химия и биохимия белков и пептидов». Ташкент, 1976. С. 70.
30. Смирнова И.Г., Силаев А.Б., Минаев В.Е., Катруха Г.С. // 3-й Всесоюз. симп. по химии пептидов и белков. Тез. докл. Киев, 1974. С. 137.
31. Смирнова И.Г., Катруха Г.С., Романов В.В., Силаев А.Б. // 4-й Всесоюз. симп. по химии пептидов и белков. Тез. докл. Минск, 1977. С. 172.
32. Allen N.E., LeTourneau D.L., Hobbs J.N., Jr. // J. Antibiotics. 1997. **50**. P. 677.
33. Смирнова И.Г., Катруха Г.С., Денисова И.В. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2000. **41**. № 2. С. 75.
34. Силаев А.Б., Трифонова Ж.П., Смирнова (Снявская) И.Г., Бахра М.К., Полин А.Н., Петрыкина З.М. // Конф. межфакультетской лаборатории биоорганической химии МГУ. 1971. С. 149.
35. Perlman D., Mauger A.B., Weissbach H. // Antimicrob. Agents Chemother. 1967. P. 581.
36. Perlman D. // Appl. Microbiol. 1969. **18**. P. 272.
37. Perlman D. // Methods in Enzymology. 1975. **43**. Pp. 763, 767.
38. Sztaricskai F., Bogнар R. // Recent Development in the Chemistry of Natural Carbon Compounds / Eds. R.Bognar, Cs.Szantay. Budapest. 1984. **10**. P. 91.
39. Cavalleri B., Parrenti F. // Encyclopedia of Chem. Technology. 1992. **2**. P. 995.
40. Reynolds P.E. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1989. **8**. P. 943.
41. Тренш А.С. // Антибиотики и химиотерапия. 1997. **41**. С. 49.
42. Parrenti F., Cavalleri B. // Drugs Future. 1990. **15**. P. 57.
43. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) // Infect. Med. 1995. **12**. P. 619.
44. Nicas T.I., Zeckel M.L., Braun D.K. // Trends Microbiol. 1997. **5**. P. 240.
45. Рак К., Бода З., Старичкаш Ф. // Антибиотики. 1980. **25**. С. 595.
46. Кобрин М.Б., Федорова Г.Б., Катруха Г.С. // Антибиотики и химиотерапия. 1988. **33**. С. 331.
47. Трифонова Ж.П., Стурман Н.В., Желтова А.О., Катруха Г.С. // Антибиотики и химиотерапия. 1989. **33**. С. 846.
48. Лихачева Е.А., Плющ О.П., Катруха Г.С., Трифонова Ж.П., Стурман Н.В. // Гематология и трансфузиология. 1987. **32**. С. 56.
49. Катруха Г.С., Смирнова И.Г., Трифонова Ж.П., Смянова Г.И., Федорова Г.Б. // Антибиотики и химиотерапия. 1986. **31**. С. 588.
50. Молекулярные основы действия антибиотиков / Пер. с англ. под ред. Г.Ф. Гаузе. М., 1975.
51. Schwalbe R.S., McIntosh A.C., Oaiyumi S. et al. // Antimicrob. Agents Chemoter. 1996. **40**. P. 2416.
52. Денисова И.В., Смирнова И.Г., Бердникова Т.Ф., Катруха Г.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 1998. **39**. С. 352.
53. Katrukha G.S., Silaev A.B. // Chem. Pept. Proteins. Berlin, 1986. P. 289.
54. Kобрin M.B., Katrukha G.S., Fedorova G.B. // J. of Antibiotics. 1989. **42**. P. 1441.
55. Perkins H.R., Nioeto M. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1974. **235**. P. 348.
56. Тренш А.С., Олсуфьева Е.Н. // Биоорг. химия. 1997. **23**. С. 851.
57. Трифонова Ж.П., Стурман Н.В., Катруха Г.С., Макаров В.А. // Авт. св. СССР. 1990. № 1640985.
58. Трифонова Ж.П., Стурман Н.В., Катруха Г.С., Петрыкина З.М. // Всесоюз. симп. по химии пептидов. Тез. докл. Юрмала, 1990. С. 111.
59. Стурман Н.В. // Автореф. Дис. ... канд. хим. наук. М., 1991.
60. Катруха Г.С., Трифонова Ж.П., Силаев А.Б. // Всесоюз. симп. по химии белков и пептидов. Тез. докл. Таллин, 1987. С. 190.
61. Катруха Г.С., Трифонова Ж.П., Стурман Н.В., Петрыкина З.М., Катаев А.Д., Полин А.Н. // Авт. св. СССР. 1991. № 1678007.
62. Полин А.Н., Петрыкина З.М., Катруха Г.С. // Антибиотики и химиотерапия. 1997. **42**. С. 24.
63. Трифонова Ж.П., Стурман Н.В., Катруха Г.С., Федорова Г.Б. // Антибиотики и химиотерапия. 1988. **33**. С. 814.
64. Beauregard D.A., Williams D.H. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1995. **39**. P. 781.
65. Ломакина Н.Н., Катруха Г.С., Бражникова М.Г., Силаев А.Б., Трифонова Ж.П., Диарра Б. // Антибиотики. 1988. **27**. С. 8.

Поступила в редакцию 01.03.06

ADDRESSED CHEMICAL MODIFICATION OF PEPTIDE GROUP ANTIBIOTICS

Smirnov I.G., Trifonova Zh.P., Katrukha G.S.

There are results of directional chemical modification of two chemical groups of antibiotics — antibiotic peptide-peptidolactone A-128 (Neotelomycin) and glycopeptide antibiotic Ristomycin A. Relation between their structure and physico-chemical and biological properties is established.