



ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.281:578.828

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА ПРЕПАРАТОВ, ПОДАВЛЯЮЩИХ РАЗВИТИЕ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА, СРЕДИ ПРИРОДНЫХ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИБИОТИКОВ

Преображенская М. Н.

*Всесоюзный научно-исследовательский институт по изысканию новых
антибиотиков Академии медицинских наук СССР, Москва*

Рассмотрены перспективы поиска среди природных и полусинтетических антибиотиков ингибиторов важнейших этапов репликативного цикла вируса иммунодефицита человека. Обсуждены ингибиторы адсорбции вируса на клетке-мишени, обратной транскрипции, образования вирусных мРНК и трансляции вирусных белков и ингибиторы процессинга вирусных гликопротеинов.

Поиск препаратов, подавляющих развитие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), начался всего несколько лет назад. В настоящее время для медицинского применения разрешен 2',3'-дидезокси-3'-азидотимидин (азидотимидин), который при длительном курсе лечения дает определенный клинический эффект: восстановление части функций иммунной системы, снижение смертности и уменьшение частоты оппортунистических инфекций. Имеется большое число работ по изучению дидезокси-пуклеозидов, родственных азидотимидину. Одновременно ведется поиск средств против СПИД в других группах веществ. Несколько препаратов различных классов, в том числе ранее применявшиеся по другим показаниям, разрешены для клинических испытаний при СПИД. В настоящем обзоре рассматриваются перспективы поиска препаратов, подавляющих развитие ВИЧ, среди антибиотиков, некоторых других природных соединений и их производных.

1. Возможные мишени терапевтического действия препаратов против ВИЧ

Этапы репликативного цикла ВИЧ, которые можно рассматривать как мишени химиотерапевтических препаратов [1-3]:

- 1) адсорбция вируса на клетке-мишени,
- 2) проникновение в клетку и «раздевание» вируса,
- 3) синтез вирусной ДНК с участием обратной транскриптазы (ревертазы) ВИЧ,
- 4) деградация вирусной РНК в гибриде РНК — ДНК с участием РНКазы Н и дупликация провирусной ДНК,
- 5) образование циклической формы ДНК и интеграция провирусной ДНК в геном клетки с участием эндонуклеазы (интегразы),

Принятые сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВИЧ-I — вирус иммунодефицита человека типа I, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, AMV — вирус птичьего миелобластома, HSV-2 — вирус простого герпеса типа 2, D_{50} — дозировка, ED_{50} — 50%-ная эффективная доза, ID_{50} — 50%-ная ингибирующая доза, IC_{50} — 50%-ная ингибирующая концентрация.

- 6) транскрипция вирусного генома в мРНК и трансляция вирусных белков, в том числе белков TAT и TRS/ART,
- 7) созревание вирусных белков (протеолиз, миристилирование, гликозилирование), сборка вирусных частиц,
- 8) отпочковывание (баддинг) новых вирусных частиц.

Первым этапом развития вирусной инфекции является связывание вируса с его рецептором на клетке-мишени гликопротеином CD4. Лиганды, которые связываются с биологическими рецепторами, но не активируют их, используются как конкурентные ингибиторы взаимодействия лиганда с рецептором. В некоторых случаях возможно использование даже фрагментов рецептора как конкурентных ингибиторов взаимодействия лиганд — рецептор. Так, белок, близкий CD4, полученный генно-инженерным методом, вступает во взаимодействие с гликопротеинами оболочки ВИЧ, подавляет связывание вируса с клетками и ингибирует таким образом развитие вирусной инфекции [4]. Рецепторы могут быть блокированы также антителами (к клеткам T4 или к CD4) или некоторыми химическими веществами.

Известны соединения, способные изменять липидный состав поверхности вируса или клетки-мишени и таким образом уменьшать инфекционность вируса. По-видимому, такие препараты могут воздействовать одновременно на этапы 1, 2 и 7, т. е. вещества, изменяющие при сборке вирусной частицы состав ее оболочки, влияют на адсорбцию вируса и проникновение его в клетку-мишень.

После попадания вируса в клетку наступает стадия его «раздевания» и освобождения в цитоплазме димера, состоящего из двух субъединиц геномной РНК ВИЧ; воздействие на процесс «раздевания» также может привести к подавлению развития ВИЧ.

Важной мишенью противоретровирусных препаратов является обратная транскриптаза (ревертаза; РНК-зависимая ДНК-полимераза, КФ 2.7.7.49) ВИЧ. Использование ингибиторов этого фермента для лечения больных ВИЧ основывается на том, что репликация вируса продолжается в течение болезни и ингибирование этапа синтеза вирусной ДНК, осуществляемого ревертазой, позволит иммунной системе регенерироваться или по крайней мере остановит ее деструкцию. Именно на поиске ингибиторов ревертазы ВИЧ сосредоточены основные усилия исследователей, и здесь получены первые обнадеживающие результаты.

Ретровирусная ДНК-полимераза обладает также активностью РНКазы Н, которая специфически расщепляет РНК в РНК — ДНК-гибриде, при этом образуется (+)-цепь ДНК, а затем двуспиральная ДНК. Интересно, что ревертаза ВИЧ не обладает редакторской («proof-reading») активностью. Это приводит к тому, что ошибки синтеза ДНК на РНК-матрице не исправляются и увеличивается число вариантов вируса (ВИЧ-1). Ревертаза ВИЧ-1 является наименее точной (допускает большое количество ошибок) из всех известных обратных транскриптаз ретровирусов, и это отчасти объясняет наблюдаемую высокую изменчивость вируса, позволяющую мутантам избежать атаки иммунной системы организма [5]. Имеются данные о специфичности ингибиторов ревертазы в отношении ферментов различного происхождения. Например, некоторые ингибиторы ревертазы воздействуют на фермент AMV и не ингибируют ревертазу ВИЧ. Соединения, ингибирующие ревертазу ВИЧ, как правило, ингибируют и ревертазу AMV [6].

ДНК ВИЧ превращается в циклическую форму и затем может встраиваться в геном клетки под действием эндонуклеазы (интегразы); этот процесс также может быть мишенью химиотерапевтических агентов.

Следующие этапы — транскрипция вирусного генома с образованием мРНК и трансляция вирусных белков. При этом в числе других синтезируются трансактивирующие белки — белок TAT (активирует транскрипцию и трансляцию, присоединяясь к важной регуляторной последовательности на 5'-конце вирусной мРНК) и TRS/ART (трансрегулятор сплайсинга вирусной РНК и антирепрессор трансактиватора). Мутанты ВИЧ, дефектные по TAT или TRS/ART, не способны к репликации.

Заключительный этап репликативного цикла ВИЧ — созревание (процессинг) вирусных белков под действием протеиназ (кодируются геномом ВИЧ), а также миристилирующих и гликозилирующих ферментов. Созревание вирусных белков — важная мишень возможных химиотерапевтических агентов. Выход вирусных частиц (отпочковывание, баддинг) может ингибироваться интерферонами (интерфероногенами). Противоретровирусное действие интерферонов в настоящем обзоре не обсуждается.

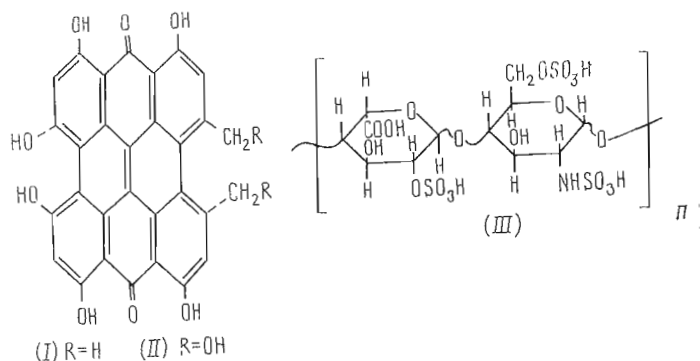
Рассмотрим более детально классы веществ, воздействующих на этапы развития ВИЧ.

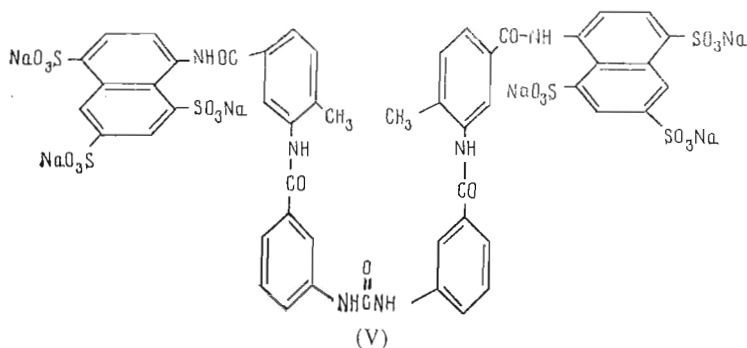
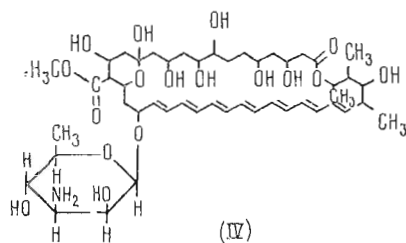
2. Адсорбция вируса на клетке-мишени и проникновение в клетку

Терапевтический эффект могло бы дать подавление взаимодействия белка оболочки вируса gp120 с клеточным рецептором CD4, расположенным на поверхности Т-лимфоцитов, а также некоторых других жизненно важных клеток. Получены водорастворимые образцы CD4, которые блокируют инфекционность вируса в клеточных культурах [7]. Водорастворимый белок, родственный рецептору CD4, полученный методом геной инженерии, оказался мощным ингибитором репликации ВИЧ-1 *in vitro*; получен терапевтический эффект при введении растворимого CD4 обезьянам-резус, инфицированным вирусом иммунодефицита макака [4].

В культуре Т-клеток человека развитие ВИЧ блокируется октапептидом Ala-Ser-Thr-Thr-Thr-Asn-Tyr-Thr, называемым пептидом Т. Предполагается, что он предотвращает взаимодействие вирусного гликопротеина gp120 с клеточным рецептором CD4. Данные о клинических испытаниях пептида Т противоречивы. По-видимому, выраженной активности в клинике не выявлено [3, 8, 9].

Ароматические полициклические дионы гиперидин (I) и псевдогиперидин (II) выделены из растения семейства Nymphaeaceae (зверобоя) [10]. Препараты подавляют развитие ретровирусных инфекций — лейкоза Френда, радиационного лейкоза. Они проходят через гематоэнцефалический барьер и не являются ингибиторами ревертазы ретровирусов. В связи с вопросом о механизме их действия представляет интерес публикация о противовирусных агентах, способных разместиться в гидрофобной щели восьмидесятилетнего белкового β-слоя капсидного белка некоторых вирусов [11]. Такие вещества могут оказаться ингибиторами серологически различающихся групп вирусов, поскольку взаимодействуют с наиболее консервативной частью капсидного белка. К таким белкам относится и p24 ВИЧ. После попадания препарата в гидрофобную щель белка последний становится малоподвижным и неспособным к раздеванию. Для прогнозирования размера и основных параметров таких ингибиторов могут быть использованы расчетные методы [12].





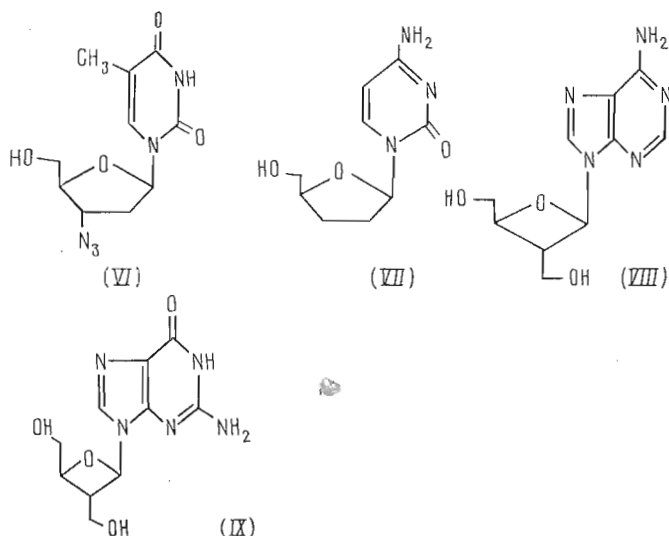
Репликацию ВИЧ подавляют полианионные вещества — полиакриловая и полиметакриловая кислоты, декстрансульфат, полистиролсульфат и др. [3]. Пр продемонстрирована высокая селективная способность сульфатированных декстрана и гепарина (III) ингибировать репликацию ВИЧ в клетках МТ-4. Для сульфатированных декстрана ($M \sim 5000$) и гепарина ($M \sim 15\,000$) ED_{50} в отношении ВИЧ составляет ~ 1 мкМ, а для клеток они не токсичны даже в концентрации 1 мМ. При терапевтическом индексе выше 10^3 (соотношение цитотоксической и предотвращающей вирусную трансформацию концентраций) эти соединения наиболее селективны из известных ингибиторов ВИЧ. В 1986 г. ДеКлерк высказал предположение, что адсорбция вируса может быть мишенью действия сульфатированных полисахаридов [13]. Ревертаза ВИЧ ингибируется этими веществами в значительно более высоких концентрациях [3, 14, 15]. По мнению ДеКлерка, появилась возможность новой стратегии создания препаратов против ВИЧ, позволяющей варьировать размеры полимерной молекулы, природу сахарного остатка, распределение и количество отрицательно заряженных групп [3].

Водорастворимый метиловый эфир амфотерицина В (IV) подавляет размножение ВИЧ-1 в культуре клеток в концентрации 1–10 мкг/мл, он цитотоксичен в концентрации 25 мкг/мл [16]. Возможный механизм действия препарата — связывание с холестерином, вымывание его из оболочки вируса или клеточной мембраны и, таким образом, предотвращение проникновения вируса в клетку. Это очень ценное свойство соединения (IV), по-видимому, лежит также в основе его способности потенцировать действие некоторых противоопухолевых веществ (например, доксорубина (XIX)) или снимать резистентность к противоопухолевым препаратам за счет повышения их способности проникать через мембраны [17].

Подобный механизм действия предполагается для препарата из куриного желтка AL-721 [18, 19], который представляет собой смесь нейтральных глицеридов, фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в соотношении 7:2:1. В высоких концентрациях AL-721 снижает инфекционность ВИЧ (для клеток человека PBL $ED_{50} = 100$ мкг/мл). По требованию больных СПИД препарат разрешен для продажи в США как пищевая добавка. Для того чтобы обеспечить необходимую концентрацию препарата в плазме крови, нужны дозы 10–15 г в день. Определенных данных о результатах клинических испытаний пока нет, хотя, по-видимому, можно считать, что AL-721 несколько уменьшает пролиферацию ВИЧ [3].

3. Ингибиторы обратной транскрипции

Обратная транскриптаза ретровирусов — уникальный вирусный фермент, отличающийся от ДНК-зависимых ДНК-полимераз клетки. Он привлекает наибольшее внимание исследователей и с самого начала работ в этой области стал кандидатом № 1 среди возможных мишеней для средств против ретровирусов. Первыми препаратами такого типа, подавляющими репликацию ВИЧ в культуре клеток, были полианионные красители: сурамин (V) (ингибирует ревертазу при $ID_{50}=20$ мкг/мл) [2, 3, 20], краситель Эванс голубой и ауринтрикарбоновая кислота. Возможно, эти соединения воздействуют также на процесс адсорбции вируса [2, 3]. Интерес к ним в значительной степени вытеснен азидотимидином (VI) и его аналогами.



Азидотимидин (VI) — в настоящее время наиболее важный и известный ингибитор ревертазы ВИЧ, препарат против СПИД, разрешенный к применению во многих странах. Его вводят в дозах ~ 250 мг (3,5 мг/кг) перорально каждые 4 ч или 2,5 мг/кг внутривенно через 4 ч длительное время (6 и более недель). Представляют интерес и другие аналоги субстратов биосинтеза ДНК — ингибиторы ревертазы ВИЧ, прежде всего различные 2',3'-дидезоксинуклеозиды, например 2',3'-дидезоксицитидин (VII). Эти дезоксинуклеозиды под действием клеточных киназ ((VI) — под действием тимидинкиназы) образуют 5'-моно-, ди- и -трифосфаты и встраиваются в ДНК, вызывая обрыв цепи и ингибируя синтез ДНК при катализе ревертазой ВИЧ. Геном ВИЧ не кодирует собственную тимидинкиназу (как это имеет место у вирусов типа герпеса), и поэтому выработка резистентности за счет мутации здесь произойти не может. ДНК-полимераза млекопитающих менее чувствительна к трифосфату азидотимидина, чем ревертаза ВИЧ [1–3]. Исследованию дидезоксинуклеозидов и их воздействия на ВИЧ посвящено много работ, и их подробное рассмотрение не входит в нашу задачу. Этому посвящен недавно опубликованный обзор [21].

Остановимся лишь на нуклеозиде-антибиотике оксетаноцине — 9-[(2R, 3R, 4S)-3,4-бисгидроксиметил-2-оксетанил]аденине (VIII) [22] и его аналогах, полученных из него путем химической трансформации [23]. Антибиотик (VIII) в концентрации 30 мкг/мл, не ингибирующей рост клеток MT-4, подавляет развитие ВИЧ-1. По-видимому, он образует соответствующий нуклеотид. Гуанозиновый аналог (IX) оказался высоко-

эффективным в отношении вируса герпеса типа 2 и цитомегаловируса человека. Ингибирование репликации этих вирусов связано с подавлением синтеза вирусной ДНК. Аналог (IX) активен и в отношении дефицитных по тимидинкиназе ТК-штаммов HSV-2 [23].

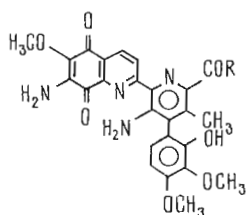
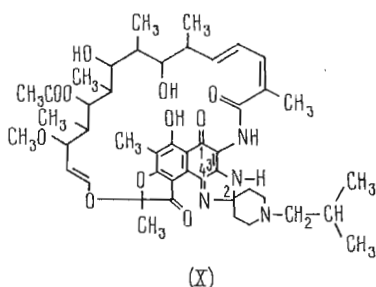
Большинство противоопухолевых антибиотиков, взаимодействуя с матрицей, подавляют ДНК-зависимые ДНК- или РНК-полимеразные реакции и/или топоизомеразы и вызывают разрывы в цепях нуклеиновых кислот [24]. Естественно, что эти соединения представляются весьма перспективными для поиска препаратов, воздействующих на 3, 4 и 5-й этапы развития вируса СПИД.

В связи с этим для большого числа антибиотиков была сопоставлена их цитотоксическая активность и способность ингибировать ревертазу AMV, ВИЧ и других ретровирусов. Оказалось, например, что блеомицины А₂, В₂ и родственные им антибиотики пепломицин, платомицин, талисомицин цитотоксичны в концентрации ниже 0,1 мкг/мл, а их способность ингибировать ревертазу проявляется в концентрациях 10–40 мкг/мл. Слишком токсичным оказался и оливомицин А. Однако около 150 антибиотиков (по данным 1987 г.) оказались перспективными для дальнейшего изучения [25, 26].

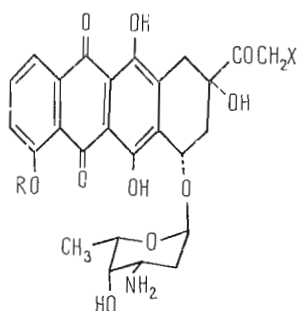
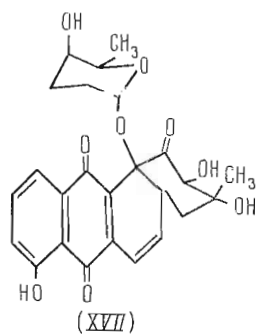
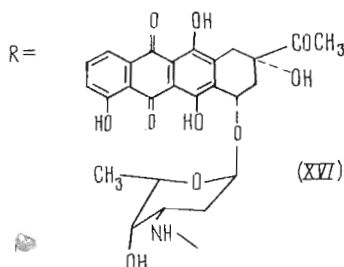
Среди полусинтетических антибиотиков класса рифамицинов соединения, способные ингибировать ревертазу ретровирусов, были обнаружены еще в середине 70-х годов, когда вскоре после открытия РНК-зависимой ДНК-полимеразы онкорнавирусов этот фермент рассматривался как возможная мишень химиотерапии рака [27]. Поскольку полусинтетические рифамицины применяются в медицинской практике, создались условия для проверки их на больных СПИД, пораженных, например, туберкулезом. Наиболее эффективным ингибитором ВИЧ в этом ряду является, по-видимому, рифабутин (X) [28]. Он действует на стадии пренициации полимеразной реакции, а возможно, и на других этапах. В культуре клеток в концентрации 1–0,5 мкг/мл он подавляет репродукцию ВИЧ более чем на 90%, не влияя на жизнедеятельность клеток. По сообщению ДеКлерка, препарат не подавляет цитопатогенность вируса, экспрессию вирусного антигена и активность ревертазы в условиях клиники [3].

В серии работ была исследована связь между структурой, противоопухолевой активностью и способностью ингибировать ревертазу ретровирусов в ряду производных антибиотика стрептомицина (брунеомицина) (XI). Брунеомицин (XI) производится промышленностью СССР и разрешен для лечения некоторых видов злокачественных новообразований [29]. Подавление брунеомицином (XI) ревертазы AMV было описано еще в 70-х годах [30]. Под действием антибиотика (XI) ингибирование на 50% ДНК-зависимой ДНК-полимеразы из тимуса теленка достигается в концентрации 160 мкг/мл, а ревертазы AMV — в концентрации 3 мкг/мл. Препарат токсичен для клеток лейкоза L5178у в концентрации 0,0025 мкг/мл [31]. Исследование кинетики ревертазного катализа в присутствии брунеомицина (XI) показало, что антибиотик — некокурентный ингибитор ревертазы, его ингибирующие свойства зависят от концентрации фермента и праймера, но не зависят от концентрации dTTP. Было высказано предположение, что брунеомицин (XI) образует комплекс с ревертазой на матрице-праймере, и активация фермента усиливается при увеличении концентрации матрицы [31, 32]. Антибиотик (XI) взаимодействует с SH-группой в активном центре фермента. Интересно, что в присутствии этого соединения подавляется активность и других ферментов (например, креатинамидогидролазы), содержащих в активном центре сульфгидрильную группу [33, 34].

Способностью ингибировать ревертазу ретровирусов обладают и некоторые 5,8-хисполихипиноны (фрагмент структуры брунеомицина (XI)), нафтохиноны, *о*- и *п*-бензохиноны, но далеко не все хиссонсодержащие антибиотики. Например, антибиотики митомицины и сафрамицин неактивны [30, 33, 35].



- $R=OH$ (XI)
 $R=OCH_3$ (XII)
 $R=NHNH_2$ (XIII)
 $R=NH_2$ (XIV)
 $R=NHCH_2COOH$ (XV)



- $R=CH_3, X=H$ (XVIII)
 $R=CH_3, X=OH$ (XIX)
 $R=H, X=H$ (XX)

С целью поиска аналогов брунеомидина (XI), сохранивших способность ингибировать ревертазу, но менее цитотоксичных, было исследовано большое количество хинолип- и изохинолинхинонов, но подавляющее большинство из них, будучи высокоактивными ингибиторами ревертазы AMV ($ID_{50}=1-3$ мкг/мл), сохранили и высокую цитотоксичность в отношении клеток L5178у ($ID_{50}=0,1-3$ мкг/мл) [35]. Авторы работы [36] при изучении 22 хинонов — аналогов хинолинхинонового ядра брунеомидина (XI) пришли к выводу, что существует количественная линейная зависимость между окислительно-восстановительными потенциалами этих соединений и их способностью деградировать ДНК *in vitro*. Однако, по данным япон-

ских исследователей, ингибирование ревертазы не определяется потенциалами одноэлектронного переноса хинонов и их способностью к генерации семихинонов [37, 38]. Они считают, что цитотоксичность и противоретровирусные свойства антибиотиков и хинонов нельзя предсказать, основываясь на данных об электрооакцепторной активности и потенциале одноэлектронного переноса [38]. Брунеомицин (XI) окисляет NADH в присутствии диафоразы, однако добавление NADH и диафоразы к ферментной системе не влияет на ингибирование ревертазы AMV. Хиноны, имеющие объемистые заместители, не ингибируют ревертазу. Авторы исследования полагают, что можно говорить о существовании кармана в ревертазе как AMV, так и ВИЧ, что и определяет специфичность хиноносодержащих антибиотиков, а также синтетических хинонов в отношении этого фермента [6, 31].

С целью создания более избирательных ингибиторов ревертазы ретровирусов были получены различные производные брунеомицина (XI) по карбоксильной группе [39]. Их можно разделить на четыре группы: А, В, С и D. К группе А относится сам брунеомицин (XI). Метилловый эфир брунеомицина (XII) входит в группу В — он подавляет рост клеток млекопитающих значительно слабее, чем антибиотик (XI) не является ингибитором ревертазы AMV и не тормозит рост клеток бактерий. К группе С относится гидразид брунеомицина (XIII), ингибирующий ревертазу AMV, умеренно подавляющий рост клеток млекопитающих и не обладающий антибактериальной активностью. К группе D принадлежат амид брунеомицина (XIV) и амиды его и некоторых аминокислот, например соединенные (XV). Эти производные не обладают выраженной антибактериальной и цитотоксической активностью, но сохраняют способность ингибировать ревертазу AMV в бесклеточных системах [39]. При испытаниях на инфицированных ВИЧ клетках эти соединения оказались малоактивными, по-видимому, из-за плохого транспорта через мембрану, что показано для амида (XV) [26, 34]. Недавно опубликованы данные сравнительного изучения ингибирования ревертазы ВИЧ и AMV различными антибиотиками [6]. Соединения, ингибирующие ревертазу ВИЧ, обычно активны и в отношении ревертазы AMV. Однако эфиры брунеомицина (например, (XII)), ингибируя ревертазу ВИЧ, не влияют на активность ревертазы AMV. В то же время β -диметиламиноэтиловый и γ -диметиламиноэтиловый эфиры брунеомицина оказались ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ и AMV. Амиды брунеомицина и аминокислот или диаминов ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{X} \times \text{N}(\text{CH}_3)_2$) подавляют ревертазы ВИЧ и AMV примерно одинаково [6].

Нами получена серия амидов брунеомицина, в том числе с высокоактивными антибиотиками антрациклинового ряда — даунорубицином (XVIII), доксорубицином (XIX) и карминомицином (XX) [амид карминомицина (XVI)] [40]. Оказалось, что терапевтический индекс (соотношение цитотоксической и противовирусной концентраций) для таких химерных производных при испытаниях на клетках, инфицированных ретровирусом саркомы Малона, не выше, чем для исходных антибиотиков (≥ 10).

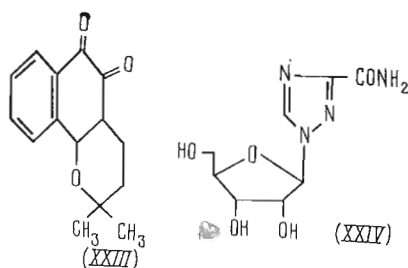
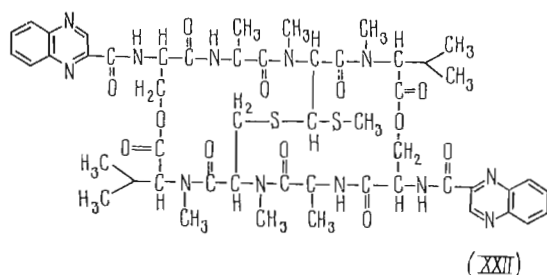
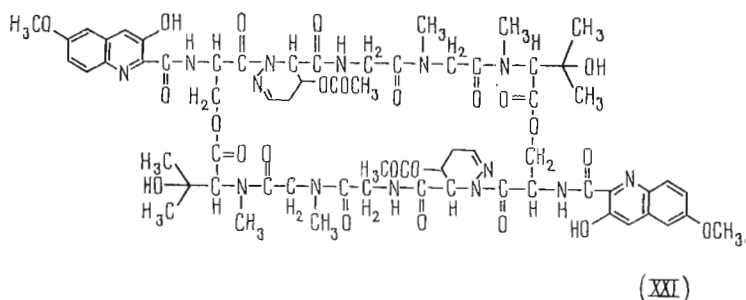
Близкими брунеомицину (XI) свойствами обладает сакномицин А (XVII) [41, 42]. Будучи более мощным акцептором электронов в системе NADH/диафораза, антибиотик (XVII) менее цитотоксичен и слабее ингибирует ревертазу ретровирусов (ВИЧ, AMV), чем брунеомицин (XI) [31]. Сакномицин А активен против ВИЧ в концентрации около 30 мкг/мл [6, 31]. Взаимодействие антибиотика с клеткой происходит в другом компартменте митохондрий по сравнению с брунеомицином (XI) [33].

Следует отметить, что ингибирование размножения ретровирусов такими антибиотиками, как брунеомицин (XI) или сакномицин А (XVII), может быть связано не только с их способностью подавлять ревертазную активность вирусного фермента. Пока что не изученным остается их воздействие на вирусную эндонуклеазу, РНКазу Н и интегразную активность, а также на транскрипцию и трансляцию вирусного генома.

Антрациклиновые противоопухолевые антибиотики даунорубицин (XVIII), доксорубицин (XIX) и карминомицин (XX) подавляют ревертазу ретровирусов. Доксорубицин (адриамицин) (XIX) в концентрации 40 мкг/мл подавляет ревертазу AMV на 70%, даунорубицин — на 56%. ID_{50} в отношении клеток L5178у для антибиотиков (XVIII) и (XIX) составляет 0,04 и 0,49 мкг/мл соответственно. Соединения (XVIII) и (XIX) подавляют отпочковывание (баддинг) частиц AMV в концентрации 0,1 мкг/мл. Другой известный противоопухолевый антибиотик класса антрациклинов — акладиномицин А менее активен [33]. По мнению японских авторов, хорошо изученный в качестве противоопухолевого препарата доксорубицин (XIX) может быть использован для лечения больных СПИД [43]. По данным венгерских ученых [44], из трех известных антрациклиновых антибиотиков (XVIII) — (XX) селективный эффект в отношении ревертазы вирусов лейкоза Раушера и лейкоза Френда наиболее выражен у карминомицина (XX). Предполагается, что это связано с большим родством карминомицина (XX) к вирусной РНК-, чем к ДНК-матрице, вследствие его большей липофильности. Терапевтический индекс (соотношение ID_{50} для ДНК-полимеразы из *E. coli* и ревертазы вируса лейкоза Раушера) для антибиотиков (XVIII) — (XX) составляет соответственно 5,0; 3,0 и 37,5. По данным работы [6], доксорубицин (XIX), активный в отношении ревертазы AMV, не ингибирует ревертазу ВИЧ. Следует иметь в виду, что подавление размножения ретровирусов этими антибиотиками может быть связано не только с ингибированием ревертазы, поскольку они влияют на активность многих ДНК-зависимых ферментов.

Во ВНИИ по изысканию новых антибиотиков АМН СССР Л. С. Поваровым и соавторами синтезировано большое число новых производных даунорубицина и карминомицина, модифицированных в положениях N-3' (замена NH_2 -группы на остаток диметилформамида, N-морфолина, 3-циан-N-морфолина и другие), 13-С-гидразоны, азины и несимметричные азины, а также антибиотики, модифицированные в положении 14 [45, 46]. Для представителей этих классов в Институте молекулярной биологии АН СССР Ш. Х. Минасян, Т. А. Розовской, М. К. Кухановой была сопоставлена их ингибирующая активность в отношении ДНК-полимераз различного типа и ревертазы AMV, а Е. А. Синягиной исследована способность подавлять трансформационно-деструктивное действие вируса саркомы Малони. Оказалось, что все изученные производные этого класса антрациклиновых антибиотиков обладают наиболее выраженной активностью в отношении ДНК-зависимой ДНК-полимеразы α из тимуса теленка, наименее выражена их активность в отношении ревертазы AMV, а ДНК-полимераза β из печени крыс и ДНК-полимераза из *E. coli* занимают промежуточное положение. Наиболее активны в отношении ревертазы AMV доксорубицин (XIX) и карминомицин (XX). При исследовании на клетках, инфицированных вирусом саркомы Малони, терапевтический индекс для всех изученных антрациклиновых антибиотиков, кроме карминомицина (XX), не превышал 10. Это подтверждает мнение венгерских авторов [44] о том, что карминомицин (XX) является кандидатом № 1 для клинического изучения при СПИД.

При скрининге противоопухолевых антибиотиков на ингибирование ревертаз различного происхождения была обнаружена активность у лузопептинов А (XXI), В и С, представляющих собой циклические декадепептиды, содержащие два хиполиновых хромофора [26]. Они ингибируют ревертазы ВИЧ и AMV. Интересно, что близкий лузопептидам бифункциональный интеркалятор эхиномицин (XXII), а также триостин А не ингибируют ревертазу AMV. Способность ингибировать этот фермент показана для некоторых других антибиотиков, в том числе яцимицина, колистина и эндурацидинов А и В, на ревертазу ВИЧ эти антибиотики не действуют [6, 36].



Следует упомянуть о веществе растительного происхождения — β -лапахоне (XXIII), в основе структуры которого лежит *o*-нафтохинон [47]. β -Лапахон (XXIII) и некоторые его аналоги подавляют ревертазу вируса лейкоза Раушера ($EC_{50} \approx 2$ мкг/мл) и AMV, ингибируют ДНК-полимеразу α и увеличивают продолжительность жизни мышей, зараженных вирусом саркомы Рауса [47].

Проводится скрининг новых антибиотиков в отношении их способности ингибировать ревертазы различного происхождения, в том числе ВИЧ. Так, выделены антибиотики ретростатин [48], полипептидные антибиотики ревистин и хромастин [6, 49].

4. Ингибиторы транскрипции вирусного генома, образования мРНК и трансляции вирусных белков

Синтетический нуклеозид рибавирина (виразол, советское название — рибамидил) — 1- β -D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (XXIV) — противовирусный препарат широкого спектра действия. Он проявляет некоторый эффект против ВИЧ в культуре клеток в концентрации 50 мкг/мл, т. е. когда уже сказывается его цитотоксическое действие [50]. По-видимому, противовирусная активность рибавирина (XXIV) связана с подавлением под действием его трифосфата 5'-каппинга вирусной мРНК, а также ее инициации и элонгации [51]. Он подавляет также биосинтез гуанозиновых нуклеотидов [52].

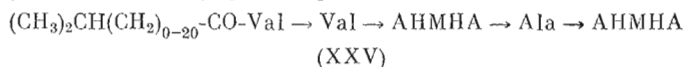
Клинические испытания рибавирина (XXIV) при СПИД дали противоречивые результаты [3]. Он оказался антагонистом противовирусного действия азидотимидина (VI) и других дидезоксинуклеозидов пиримидинового ряда, но синергистом противовирусного действия пуриновых дидезок-

синуклеозидов, что, по-видимому, связано с увеличением под его влиянием пула тиминовых и резким падением пула гуаниновых нуклеотидов [52].

Замечник и Стефенсон предложили для подавления вирусной инфекции использовать «гибридоны» — олигонуклеотиды длиной не менее 10 единиц, комплементарные части генома вируса [53]. В настоящее время этот подход интенсивно развивается, он получил название «антисмыслового». После блокирования участка генома олигонуклеотидом происходит расщепление соседних участков под действием РНКазы Н. Возможно, дуплекс проявляет также прямой стерический эффект, блокируя инициацию трансляции или препятствуя транслокации на рибосомах [54]. Было показано, что 14- и 28-членные олигодезокситионуклеотиды ингибируют репликацию ВИЧ в Т-клетках человека [3]. Оказалось, что «антисмысловой» характер олигодезоксинуклеотида не обязателен, поскольку активны олигомеры с тиофосфатными связями. Следует также помнить, что олигомерные фосфотриаты представляют собой смесь огромного числа диастереомеров по атомам Р (для 28-членного oligo(dC) возможно существование 2^{28} числа изомеров). Не исключено, что высокий противовирусный эффект этих полинуклеотидных соединений связан не только и не столько с блокированием участка генома, сколько с воздействием на другие этапы (например, адсорбцию).

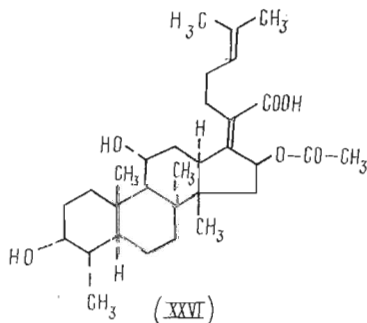
5. Ингибиторы процессинга гликопротеинов и сборки вирусных частиц

Белки gag и pol ВИЧ образуются из больших полипротеиновых предшественников путем посттрансляционного расщепления. При этом функционирует высокоспецифичная протеиназа, кодируемая геном вируса [55, 56]. Протеиназа ВИЧ содержит консервативную последовательность Asp-Thr-Gly-(Asp-Ser-Gly). Ингибиторы этого фермента могут блокировать созревание вируса и подавлять инфекционность вирусных частиц. Недавно показали, что хорошим ингибитором протеиназы ВИЧ является пепстатин А (XXV) ($\text{IC}_{50} = 7 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) [56–58].



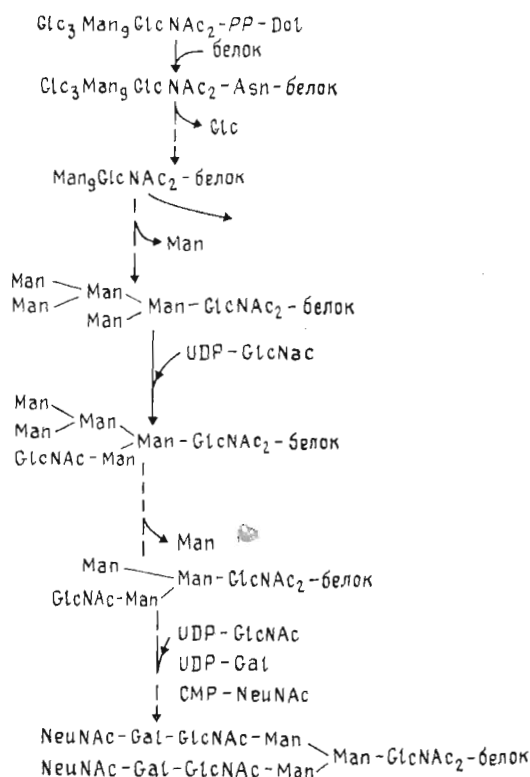
АНМНА — (3S, 4S)-4-амино-3-гидрокси-6-метилгептановая кислота.

Возможно, с ингибированием протеиназ связано действие на ВИЧ *in vitro* фузидиевой кислоты (XXVI) [59], которая в виде Na-соли разрешена в нашей стране как противомикробное средство [60]. Она действует на стадии ингибирования синтеза бактериальных белков и взаимодействия рибосом с тРНК. По последним сообщениям, соединение (XXVI) не представляет интереса как средство для лечения СПИД [3].



Другой важной мишенью действия препаратов против ВИЧ может быть этап миристилирования вирусных белков. Присоединение миристиновой кислоты к аминогруппе концевой остатка глицила необходимо для локализации белка на мембране, и от этого зависит отпочковывание вирусных частиц [61]. Ингибиторов этого этапа процессинга вирусных белков пока не обнаружено.

Сборке вирусных частиц предшествует многоступенчатый синтез гликопротеинов на основе вирусных белков. Нарушение процессинга гликопротеинов приводит к снижению способности ВИЧ присоединяться к рецептору CD4 вследствие изменения важного гликозилированного белка gp120 и трансмембранного белка gp41. Уменьшается инфекционность вирусов, их передача от клетки к клетке, подавляется слияние клеток с вирусами [62]. Биосинтезу N-связанных олигосахаридов и ингибиторам этого процесса посвящен ряд обзоров, например [63, 64]. Биосинтез гликопротеинов включает в себя большое число этапов (схема), и ингибирование каждого из них может влиять на конечный продукт.

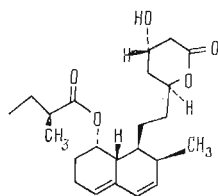


Биосинтез гликопротеина-нора идет путем многократного переноса сахаров с помощью пуклеозидифосфатмоносахаридов (UDP-GlcNAc, GDP-Man), а также Man-P-Dol, Glc-P-Dol на липидный переносчик долихилфосфат, при этом образуется олигосахаридолипид, который затем передает олигосахарид на белок.

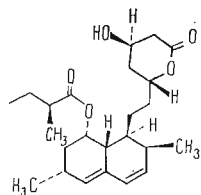
Блокирование синтеза важнейшего переносчика олигосахаридов долихилфосфата может привести к ингибированию гликозилирования белков. Долихилфосфат синтезируется той же последовательностью реакций, которая участвует в биосинтезе холестерина. В обоих случаях стадией, определяющей скорость процесса, является реакция с участием гидроксиметилглутарил-CoA-редуктазы. Ингибиторы этого фермента подавляют биосинтез холестерина, а также тормозят N-гликозилирование белков. К числу таких ингибиторов относятся известные антибиотики компактин (XXVII) и мевиполин (XXVIII). Таким образом, в одно русло могут слиться направленный поиск средств против атеросклероза и противовирусных препаратов.

Ингибирование переноса GlcNAc-1-P на долихилфосфат комплексом антибиотиков, называемым туникамицином (XXIX), может предотвратить гликозилирование белка. Туникамицин (XXIX) активен в отношении таких имеющих оболочку вирусов, как вирус лихорадки лесов Семлики, Синдбис, болезни Ньюкасла, лейкоза Раушера, саркомы Рауса, ротавирусов и некоторых других. Подавление синтеза гликопептидов приводит к

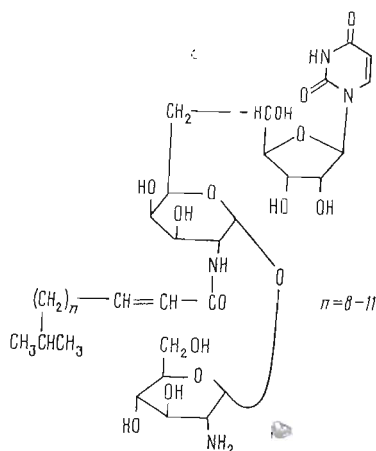
снижению инфекционности вирусов. Туникампины являются антиметаболитами UDP-GlcNAc. Антибиотик высокотоксичен, и возможность его применения для лечения СПИД кажется маловероятной.



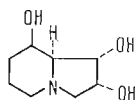
(XXVII)



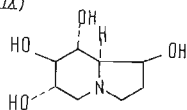
(XXVIII)



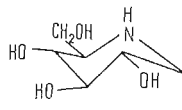
(XXX)



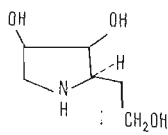
(XXXI)



(XXXII)



(XXXIII)



(XXXIV)

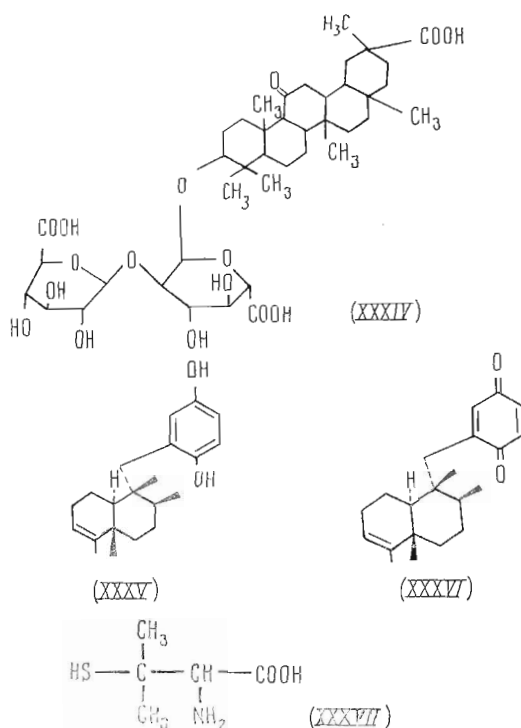
После переноса олигосахарида на белок олигосахаридная цепь должна претерпеть процессинг, при этом одни сахара удаляются, другие добавляются, и в результате образуется гибрид с высоким содержанием маннозы (схема). Процессинг блокируется некоторыми алкалоидами и антибиотиками — полигидроксированными производными октагидроиндолизина, пиперидина или пирролидина. Эти ингибиторы процессинга гликопротеинов, а именно ингибиторы гликозидаз, представляют большой интерес с точки зрения поиска средств против СПИД. В отличие от компактина или туникампина они не полностью предотвращают гликозилирование белков, но способствуют образованию гликопротеинов с измененной по сравнению с нормальной для вируса структурой [65].

Алкалоид свейсопин (XXX) — (1*S*,2*R*,8*R*,8*a**R*)-1,2,8-тригидроксооктагидроиндолизин является ингибитором α -маннозидазы. Он препятствует удалению остатков маннозы от олигосахаридных цепей после того, как модификация произошла. Другой алкалоид — кастаноспермин — (1*S*,6*S*,7*R*,8*R*,8*a**R*)-1,6,7,8-тетрагидрооктагидроиндолизин (XXXI) ингибирует

α -глюкозидазу I, а также глюкозидазу II и предотвращает таким образом удаление остатков глюкозы из N-связанного олигосахаридного кора. Под действием кастаноспермина уменьшается продукция новых вирусных частиц. Антибиотик мораполип (дезоксиноджиримицин) (XXXII), как и поджиримицин, — ингибитор α -глюкозидазы. К ингибиторам процессинга гликопротеинов, потенциальным противовирусным препаратам относятся также некоторые синтетические аналоги моносахаридов, например 1,4-дидезокси-1,4-иминоманнит (XXXIII), а также некоторые пирролидиновые алкалоиды, например (2*R*,5*R*)-дигидроксиметил-(3*R*,4*R*)-дигидроксипирролидин. Наиболее важная особенность структуры таких ингибиторов — наличие в кольце NH-группы вместо кислорода, причем шестичленная структура не обязательно более активна, чем пятичленная, важна также определенная ориентация гидроксильных групп [66]. В условиях *in vitro* ингибиторы гликозилирования активны в концентрациях 1–3 мМ, достижения которых возможно при ретровирусной инфекции в условиях *in vivo* [67]. Кроме того, показано, что свейсонин (XXX) подавляет развитие метастазов: в основе этого действия лежит его способность увеличивать пролиферацию специфических популяций клеток, определяющих иммунокомпетентность [68]. Свейсонин (XXX) повышает индуцированную митогеном продукцию белка IL-2 и экспрессию его рецептора. В отличие от него кастаноспермин, 1-дезоксиноджиримицин и другие ингибиторы глюкозидазы I, глюкозидазы II и маннозидазы I не проявляют иммуномодулирующего действия [69].

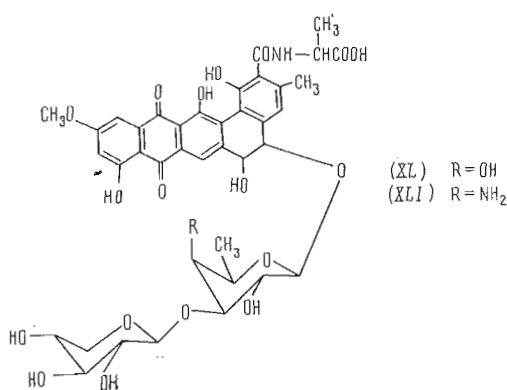
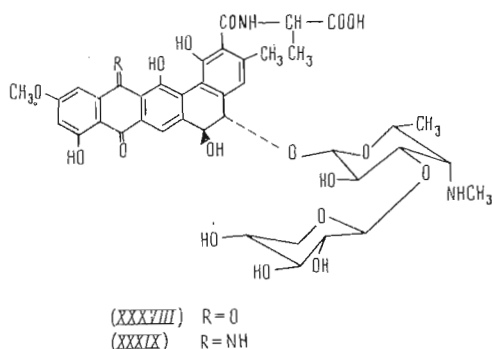
По мнению ДеКлерка, в качестве ингибиторов развития ВИЧ наибольший интерес могут представить ингибиторы последних этапов гликозилирования — присоединения N-ацетилгептамина кислоты (схема). Здесь может быть достигнута высокая эффективность и селективность [3].

Ингибиторами биосинтеза гликопротеинов являются также такие аналоги моносахаридов, как 2-дезоксиглюкоза (2dGlc) или D-глюкозамин, которые воздействуют на процесс после превращения в UDP-2dGlc или UDP-GlcN. Образование после этого Dol-PP-(GlcNAc)₂-2dGlc (или глюкозамина) приводит к обрыву цепи олигосахарида. 2-Дезоксиглюкоза блокирует инфекцию ВИЧ в высоких концентрациях — около 5 мМ [2], при этом отмечено подавление экспрессии вирусных гликопротеинов gp120 и gp41 [3, 5].



Следует упомянуть о препаратах, механизм действия которых пока не ясен. Глицерризин (XXXIV) выделен из солодки. Обращает на себя внимание полианионный характер этого диглюкуроида глицерритиновой кислоты [3]. При переходе к соответствующим О-сульфопродуктам активность в отношении ретровирусов повышается [70]. Сесквитерпеновый гидрохинон из морских губок аварол (XXXV) и соответствующий хинон аварон (XXXVI) подавляют репликацию ВИЧ в концентрации 0,1 мкг/мл. Они также стимулируют гуморальный иммунный ответ. Предполагается, что их действие связано с ингибированием образования микротрубочек цитоскелета при сборке частиц ВИЧ [3, 71].

Большой интерес вызвало сообщение о подавлении *D*-пеницилламином (XXXVII) репликации ВИЧ в концентрации 10–15 мкг/мл; препарат не токсичен для клеток в концентрации до 500 мкг/мл. Можно ли получить при его назначении клиническое улучшение, пока неясно. Высказывается предположение, что, будучи хелатирующим агентом, соединение (XXXVII) взаимодействует с ревертазой ВИЧ [3, 72].



Антрациклиновые антибиотики прадимидин А (XXXVIII) и его 13-иминопроизводное (XXXIX) подавляют репликацию ВИЧ в клетках МТ-4 в концентрации ~3,5 мкг/мл, для неинфицированных клеток они нетоксичны до 30 мкг/мл. Ревертаза AMV не ингибируется этими антибиотиками даже в концентрации ~100 мкг/мл. Авторы предполагают, что препараты действуют на этап адсорбции вируса [73]. Однако, поскольку известны антибиотики, подавляющие ревертазу ВИЧ и не действующие на ревертазу AMV [6], это предположение нуждается в проверке.

Недавно обнаружено подавление развития ВИЧ в культуре клеток МТ-4 под действием близких прадимидинам антибиотиков — бенаномидинов А (XL) и В (XLI). Для этих соединений ранее была описана противогрибковая активность. Антибиотики (XL) и (XLI) нетоксичны для мышей в дозах 600 и 100 мг/кг соответственно. Ингибирующая концентрация для ВИЧ 3–10 мкг/мл [74, 75].

Обнаружение соединений нового типа, активных в отношении ВИЧ, и выявление механизмов их действия очень важно потому, что это открывает новые пути поиска эффективных препаратов против ВИЧ, выявляет новые мишени лекарственной терапии.

Одна из проблем поиска средств против ВИЧ связана с отсутствием доступных моделей развития СПИД на экспериментальных животных. Организация широкого скрининга препаратов против ВИЧ и разработка удобных моделей для их экспериментального изучения — необходимые условия прогресса в этой области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mitsuya H., Broder S. // *Nature*. 1987. V. 325. № 6107. P. 773–778.
2. De Clercq E. // *Anticancer Res.* 1987. № 7. P. 1023–1038.
3. De Clercq E. // *Verhandelingen van de Koninklijke Akademie voor Geneeskunde van België*. 1988. V. L. № 2. B. 166–217.
4. Watanabe M., Reimann K., De Long P., Liu T., Fischer R., Letvin N. // *Nature*. 1989. V. 337. № 6204. P. 267–269.
5. Marx J. // *Science*. 1988. V. 241. P. 1039–1040.
6. Take Y., Inouye Y., Nakamura S., Allaudeen H., Kubo A. // *J. Antibiotics*. 1989. V. 42. № 1. P. 107–115.
7. Trauncker A., Luke W., Karjalainen K. // *Nature*. 1988. V. 331. № 6151. P. 84–86.
8. Pert C., Hill J., Ruff M., Berman R., Robey W., Arthur L., Ruscetti F., Farrar W. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1986. V. 83. № 23. P. 9254–9258.
9. Ruff M., Martin B., Ginns E., Farrar W., Pert C. // *FEBS Lett.* 1987. V. 211. № 1. P. 17–22.
10. Meruelo D., Lavie G., Lavie D. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1988. V. 85. № 14. P. 5230–5234.
11. Rossman M. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1988. V. 85. № 13. P. 4625–4628.
12. Badger J., Minor I., Kremer M. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1988. V. 85. № 10. P. 3304–3308.
13. De Clercq E. // *J. Med. Chem.* 1986. V. 29. № 4. P. 1561–1569.
14. Ito M., Baba M., Sato A., Pauwels R., De Clercq E., Shigeta S. // *Antiviral Res.* 1987. V. 7. № 2. P. 361–367.
15. Baba M., Pauwels R., Balzarini J., Arnold J., Desmyter J., De Clercq E. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1988. V. 85. № 16. P. 6132–6136.
16. Schaffner C., Plescia O., Pontani D., Sun D., Thornton A., Pandey R., Sarin P. // *Biochem. Pharmacol.* 1986. V. 35. № 8. P. 4110–4113.
17. Coune A. // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988. V. 24. № 2. P. 117–119.
18. Hirayama M. // *Nature*. 1988. V. 332. № 6104. P. 478.
19. Sarin P., Gallo R., Scheer D., Crews F., Lappa A. // *New Engl. J. Med.* 1985. V. 313. № 8. P. 1289–1290.
20. Ono K., Nakane H., Fukushima M. // *Eur. J. Biochem.* 1988. V. 172. № 3. P. 349–353.
21. Краевский А. А., Библашвили П. Ш., Кузнецова М. К., Райфельд Ю. Е. // *Хим.-фарм. журн.* 1988. Т. XXV. № 11. С. 1289–1302.
22. Hoshino H., Shimizu W., Shimada N., Takita T., Tamichi T. // *J. Antibiotics*. 1987. V. 40. № 7. P. 1077–1081.
23. Nishiyama Y., Yamamoto N., Takahashi K., Shimada N. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1988. № 7. P. 1053–1056.
24. Гаузе Г. Ф., Дудник Ю. В. Противопухольные антибиотики. М.: Медицина, 1987.
25. Nakashima H., Yamamoto N. // *J. Antibiotics*. 1987. V. 40. № 3. P. 396–399.
26. Inouye Y., Take Y., Nakamura S. // *J. Antibiotics*. 1987. V. 40. № 1. P. 100–105.
27. Yang S., Herrera F., Smith R., Reitz M., Lancini G., Ting R., Gallo R. // *J. Nat. Cancer Inst.* 1972. V. 49. № 1. P. 7–25.
28. Anand R. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1988. V. 32. № 5. P. 684–688.
29. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Т. 2. М.: Медицина, 1984. С. 461.
30. Rao K. // *Cancer Chemother. Rep.* 1974. Pt 2. V. 4. P. 11–17.
31. Hagi Y., Takemori E., Oogose K., Inouye Y., Nakamura S. // *J. Antibiotics*. 1988. V. 41. № 10. P. 1471–1478.
32. Okada H., Inouye Y., Nakamura S. // *J. Antibiotics*. 1987. V. 40. № 2. P. 230–235.
33. Take Y., Sawada M., Kunai H. // *J. Antibiotics*. 1986. V. 39. № 2. P. 557–563.
34. Take Y., Oogose K., Kubo T., Inouye Y., Nakamura S. // *J. Antibiotics*. 1987. V. 40. № 5. P. 679–684.
35. Inouye Y., Take Y., Oogose K., Kubo A., Nakamura S. // *J. Antibiotics*. 1987. V. 40. № 1. P. 105–109.
36. Shaikh I., Johnson F., Grollman A. // *J. Med. Chem.* 1986. V. 29. № 8. P. 1329–1340.
37. Oogose K., Hagi Y., Takemori E., Nakata E., Inouye Y., Nakamura S. // *J. Antibiotics*. 1987. V. 40. № 12. P. 1778–1781.
38. Inouye Y., Oogose K., Take Y., Kubo T., Nakamura S. // *J. Antibiotics*. 1987. V. 40. № 5. P. 702–705.
39. Okada H., Mukai H., Inouye Y., Nakamura S. // *J. Antibiotics*. 1986. V. 39. № 2. P. 306–308.
40. Толстиков В. В., Козлова Н. В., Ярцева И. В., Преображенская М. Н. // *Биоорг. химия*. 1989. Т. 15. № 2. С. 277–288.

41. Inouye Y., Okada H., Uno J. // J. Antibiotics. 1986. V. 39. № 4. P. 550-556.
42. Tanaka N., Okabe T., Tanaka H. // Jap. J. Cancer Res. 1986. V. 74. № 4. P. 324-326.
43. Nakashima H., Yamamoto N. // J. Antibiotics. 1987. V. 40. № 3. P. 396-399.
44. Bogdany L., Csanyi E. // Neoplasma. 1982. V. 29. № 1. P. 37-42.
45. Поваров Л. С. // Успехи биохимии. 1982. Т. 28. № 8. С. 225-244.
46. Олсуфьева Е. И., Александрова Л. Г., Розынов Б. В., Потанова Н. И., Рубашова Л. М. // Антибиотики и химиотерапия. 1988. № 10. С. 729-735.
47. Schaffner-Sabba K., Schmidt-Ruppin K., Wehrli W., Schuerch A., Wasley J. // J. Med. Chem. 1984. V. 27. № 8. P. 990-994.
48. Nishio M., Kuroda A., Suzuki M. // J. Antibiotics. 1983. V. 36. № 7. P. 761-769.
49. Inouye Y., Manabe N., Munai H. // J. Antibiotics. 1985. V. 38. № 4. P. 519-521.
50. McCormick J., Getchell J., Mitchell J., Hick S. // Lancet. 1984. V. 11. № 8416. P. 1367-1369.
51. Crumpacker C., Heagy J., Bublely G., Monroe J., Finberg R., Hussey J., Schnipper L., Lucey D. // Ann. Internal Med. 1987. V. 107. № 4. P. 664-674.
52. Преображенская М. Н., Мельник С. Я. // Итоги науки и техники. Биоорганическая химия. Т. 1. М.: ВИНТИ, 1984. С. 180-185.
53. Zamecnik P., Stephenson M. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1978. V. 75. № 1. P. 280-284.
54. Walder R., Walder J. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1988. V. 85. № 14. P. 5011-5015.
55. Dedouk C. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1988. V. 84. № 24. P. 8903-8906.
56. Seelmeier S., Schmidt H., Turk V., von der Helm K. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1988. V. 85. № 18. P. 6612-6616.
57. Miyano T., Tomiyasu M., Iizuka H., Tomisawa S., Takita T., Aoyagi T., Umezawa H. // J. Antibiotics. 1972. V. 25. № 8. P. 489-491.
58. Morishima H., Sawa T., Takita T., Aoyagi T., Takeuchi T., Umezawa H. // J. Antibiotics. 1974. V. 27. № 4. P. 267-273.
59. Barnes D. // Science. 1988. V. 238. P. 276.
60. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Т. 2. М.: Медицина, 1984. С. 261.
61. Towler D., Adams S., Eubanks S., Towerly D., Jackson-Machelsky E., Glaser L., Gordon J. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1987. V. 84. № 9. P. 2708-2712.
62. Walker B., Kowalski M., Weichun G., Kozarski K., Krieger M., Rosen C., Rohrschneider L., Haseltine N., Sodrosky J. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1987. V. 84. № 22. P. 8120-8124.
63. Elbein A. // Ann. Rev. Biochem. 1987. V. 56. P. 497-534.
64. Деревицкая В. А. // Биоорг. химия. 1988. Т. 14. № 12. С. 1605-1625.
65. Wall K., Pierce J., Elbein A. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1988. V. 85. № 18. P. 5644-5648.
66. Fleet G., Ramsden N., Molyneux R., Jakob G. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 29. P. 3603-3607.
67. Tyms A., Taylor D. // J. Antimicrobial Chemotherapy. 1988. V. 22. № 3. P. 271-273.
68. White S., Schmeitzer K., Humphries M., Olden K. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1988. V. 150. № 2. P. 615-625.
69. Bowlin T., Sunkar P. // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1988. V. 151. № 2. P. 859-864.
70. Nakashima H., Matsui T., Yoshida O., Isowa Y., Kido Y., Motoni Y., Ito M., Shigeta S., Mori T., Yamamoto N. // Jpn. J. Cancer Res. (Gann). 1987. V. 78. № 5. P. 767-771.
71. Muller W., Sobel C., Diehl-Siefert B., Maidhof A., Schroder H. // Biochem. Pharmacol. 1987. V. 36. № 8. P. 1486-1494.
72. Chandra P., Sarin P. // Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1986. V. 36. № 2. P. 184-186.
73. Tanabe H., Nakashima H., Yoshida O., Yamamoto N., Tenmyo O., Oki T. // J. Antibiotics. 1988. V. 41. № 11. P. 1708-1712.
74. Takeuchi T., Hara T., Naganawa H., Okada M., Hamada M., Umezawa H. // J. Antibiotics. 1988. V. 41. № 6. P. 807-811.
75. Hoshino H., Seki J., Takeuchi T. // J. Antibiotics. 1989. V. 42. № 2. P. 344-346.

Поступила в редакцию
27.II.1989

SEARCH FOR ANTI-HIV COMPOUNDS AMONG NATURAL AND SEMISYNTHETIC ANTIBIOTICS

PREOBRAZHENSKAYA M. N.

*Institute of New Antibiotics, Academy of Medical Sciences of the USSR,
Moscow*

Perspectives of search, among natural and semisynthetic antibiotics, for inhibitors of different stages of the human immunodeficiency virus replication are discussed. The compounds which inhibit the virus absorption, reverse transcription, viral mRNA synthesis, viral protein translation or viral glycoprotein processing are presented.