

2  
НОМЕР

БОИЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

On-line версия журнала на сайте

<http://www.elmag.uran.ru>

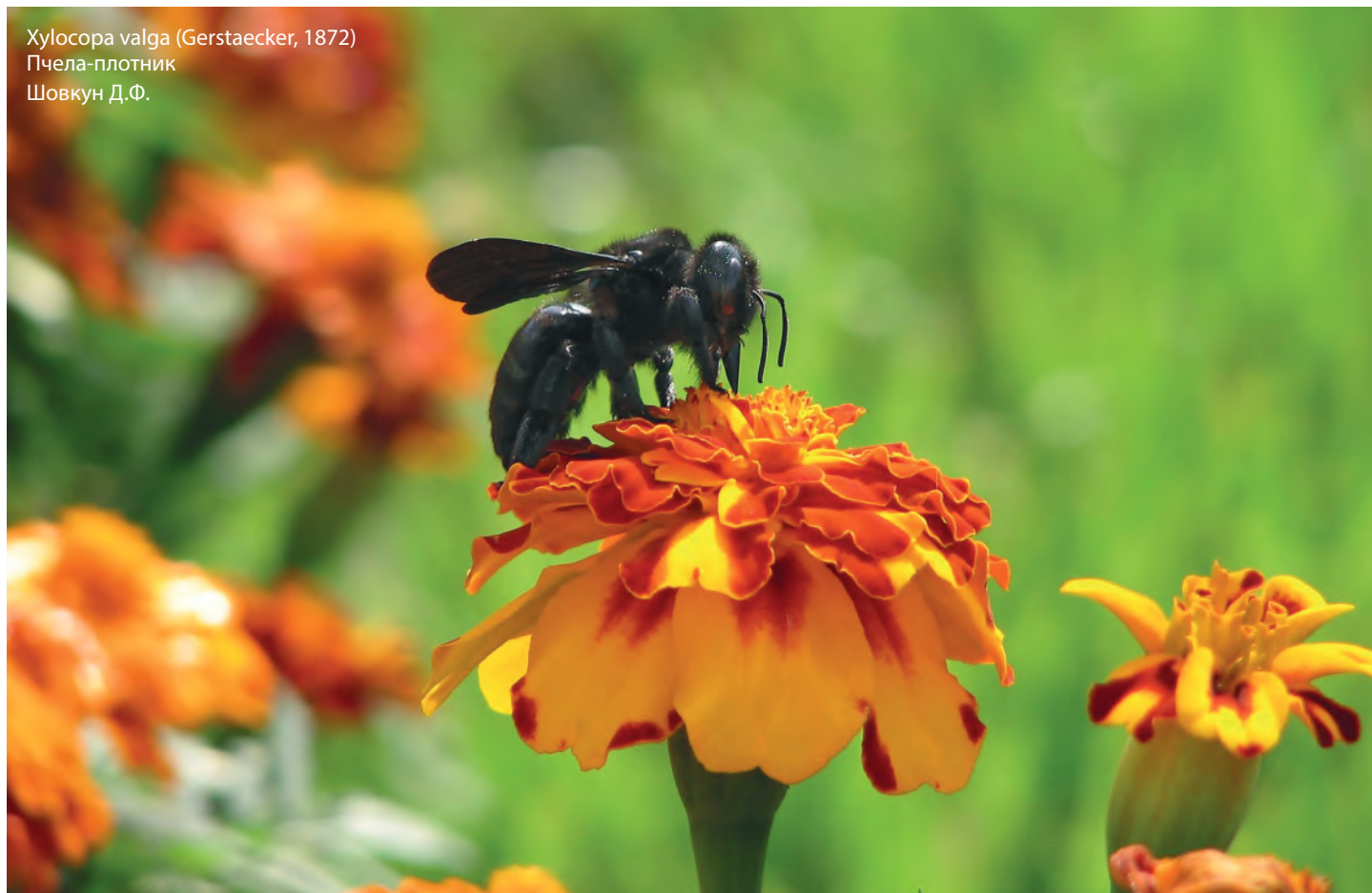
# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

*Xylocopa valga* (Gerstaecker, 1872)

Пчела-плотник

Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ

ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2019

УДК: 615.331:616-006.04+57.047

*Н.В. Немцева<sup>1,2</sup>, Э.И. Мамедова<sup>2</sup>, Е.К. Немцева<sup>2</sup>*

## **ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИТОВ ЦИАНОБАКТЕРИЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

<sup>1</sup> Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

<sup>2</sup> Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия

Представлен обзор имеющихся в научной литературе материалов, касающихся противоопухолевой активности некоторых линейных и циклических пептидов, депсипептидов как метаболитов цианобактерий. Цианобактерии являются перспективными, но все еще мало исследованными, природными ресурсами – источниками множества новых природных соединений. Предпринята попытка проанализировать противоонкогенные эффекты метаболитов, связанные с ингибированием клеточного цикла в клетках человека и животных, повреждением в них митохондрий, изменением в протеазных каскадах и другими механизмами. Обращается внимание, что высокая степень химического разнообразия вторичных метаболитов цианобактерий может стать источником перспективных направлений, обеспечивающих разработку и практическое использование новых фармацевтических препаратов для борьбы с онкологическими заболеваниями.

*Ключевые слова:* цианобактерии, вторичные метаболиты, пептиды, депсипептиды, противоопухолевые эффекты.

---

---

*N.V. Nemtseva<sup>1,2</sup>, E.I. Mamedova<sup>2</sup>, E.K. Nemtseva<sup>2</sup>*

## **ANTITUMOR ACTIVITY OF SOME METABOLITES OF CYANOBACTERIA AND THE PROSPECTS OF THEIR APPLICATIONS IN ONCOLOGY**

<sup>1</sup> Orenburg Federal Research Center, UB RAS (Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, UB RAS), Orenburg, Russia

<sup>2</sup> Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia

A review of materials available in the scientific literature concerning the antitumor activity of certain linear and cyclic peptides, depsipeptides from cyanobacterial metabolites is presented. A cyanobacterium is promising, but still not enough studied, natural resource - the source of many new natural compounds. An attempt was made to analyze the antitumor effects of metabolites associated with cell cycle inhibition in human and animal cells, with mitochondrial damage in them, changes in protease cascades. Attention is paid on a high degree of chemical diversity of cyanobacterial secondary metabolites can be a source of the new researches on practical use of new drugs to combat cancer.

*Key words:* cyanobacteria, secondary metabolites, peptides, depsipeptides, antitumor effects.

## **Введение**

Цианобактерии – фотоавтотрофные микроорганизмы, известные своими множественными экологическими функциями. Они относятся к древнейшим кислородным фотосинтезирующим прокариотам, при участии которых создана атмосфера Земли [61]. Однако, при своем цветении в пресных водоемах они, напротив, способны истощать кислород, вызывая массовую гибель биоты [2].

Являясь в водных экосистемах продуцентами [18, 83], цианобактерии составляют основу пищевой сети. С другой стороны, эти микроорганизмы, конкурируя за питательные вещества, способны «вытеснять» другие фитопланктонные организмы.

Цианобактерии известны как продуценты токсинов, патологическое действие которых на человека и животных, достаточно подробно обсуждено в ряде обзоров [3-5, 9, 25, 84]. Некоторые исследователи заостряют внимание на тератогенном и канцерогенном действии цианотоксинов [39, 42]. В то же время накапливается все больше сведений об эффектах метаболитов цианобактерий, направленных на противоопухолевую защиту клеток животных и человека [63, 84].

Большинство активных метаболитов были выделены из нитевидных или колониальных форм, которые по сравнению со свободноживущими одноклеточными цианобактериями, обычно, содержат в геномах большее количество биосинтетических кластеров генов [19, 60, 70].

По воздействию на живые организмы различают биотоксины и цитотоксины. В то время как биотоксины способны убивать многоклеточные организмы, цитотоксины способны вызывать гибель отдельных клеток или одноклеточных организмов [9]. Подобный эффект привлекает исследователей в плане поиска новых противоопухолевых соединений для адресной доставки в клетки опухолевого ряда.

Цианобактерии имеют широкий спектр ферментов, ответственных за метилирование, окисление и другие изменения, описанные рядом авторов [45, 83], приводящие к разнообразию природных соединений, включая линейные и циклические пептиды, а также депсипептиды [25, 69], характеризующиеся антионкогенной активностью.

В настоящем обзоре предпринята попытка анализа имеющихся в научной литературе материалов, касающихся данных соединений.

Для оценки эффективности экстрактов или природных соединений в качестве противоопухолевых агентов, как правило, используется несколько параметров: анализ пролиферации клеток *in vitro* в МТТ/MTS тесте, ингибирование клеточного цикла, дисфункция и/или окислительное повреждение митохондрий, а также изменение в протеазных каскадах, семействе белков Bcl-2, активности киназы, динамике мембранного натриевого канала [27].

Одним из противоопухолевых эффектов цианобактериальных природных метаболитов является остановка клеточного цикла, лежащего в основе роста и деления клеток. Некоторые вещества способны нарушать нормальное функционирование этого сложного механизма. Одно из повреждений связано с подавлением динамики микротрубочек. Относительно новым классом ингибиторов работы микротрубочек являются циклические депсипептиды – криптофицины. Химическая структура криптофицина включает четыре ключевых фрагмента: из фенилооктеновой кислоты (единица А) и L-лейковой кислоты (единица D) и двух аминокислот – 3-хлор-O-метил-D-тирозина (единица В) и метил L-аланина (звено С), связанные в циклическую последовательность ABCD [31]. Выделено около двадцати шести форм криптофицинов.

Основной Криптофицин-1 впервые выделен из цианобактерии *Nostoc* sp. ATCC 53787 как противогрибковое средство [66]. Позднее у Криптофицина-1, изолированного из другой цианобактерии *Nostoc* sp. GSV 224, был обнаружен эффект нарушения динамики тубулина, приводящий к деполимеризации микротрубочек [36, 53, 71]. Это вызывало остановку митотической активности опухолевых клеток в фазе G1/M, обеспечивая остановку клеточной пролиферации. Имеются сведения, что Криптофицин-1 путем участия в гиперфосфорилировании Bcl-2 способен приводить к запуску программируемой гибели в некоторых типах злокачественных клеток мыши и человека [13, 19].

Первое поколение криптофицинов отличалось нестабильностью. В качестве второго поколения кандидатов с антионкогенной активностью рассматривались полусинтетические Криптофицины – 5, 8, 52, 55, 249 и 309. Криптофицины-5 и -8 демонстрировали улучшенный эффект по сравнению с Криптофицином-1. Однако по некоторым сведениям, эти соединения оказались не настолько стабильными, чтобы стать кандидатами для клинических испытаний. У более стабильных аналогов (Криптофицины-52 и -55) выявлен широкий спектр активности против опухолей как мыши, так и человека. Криптофицин-52 прошел клинические испытания, в которых выявлена про-

тивоопухолеваая активность этого соединения в отношении немелкоклеточно-го рака легких [29]. Однако клинические испытания были остановлены из-за его высокой нейротоксичности.

Хотя Кристофицин-52 потерпел неудачу, тем не менее, этот класс соединений не утратил своей практической значимости. По имеющимся данным, другие аналоги (Кристофицин-249 и -309) характеризуются улучшенной водной растворимостью и химической стабильностью [48]. Кристофицин-309 представляет собой глицинатный эфир хлоргидрина Кристофицина-296. Представлены материалы, свидетельствующие, что действие Кристофицина-309 у животных с опухолями превосходит все известные аналоги кристофицинов. Поиск в этом направлении продолжается. В частности, удалось получить преимущество самой низкой дозы, что позволяет избежать токсичности. Кроме того, вызывает определенный оптимизм эффективность этого соединения против опухолей со множественной лекарственной устойчивостью [17].

Из цианобактерии *Calothrix* sp. изолирован циклический депсипептид – Калотрипсин А. Аналогичный метаболит также был получен из цианобактерии *Nostoc* sp. [16]. Выявлена цитотоксическая активность Калотрипсина А в наномолярных концентрациях на модели раковых клеток человека линии HeLa. С помощью проточной цитометрии, электронной микроскопии и анализа фрагментации ДНК выявлена способность данного соединения в зависимости от времени и концентрации вызывать апоптоз раковых клеток человека [22]. Предполагают, что эффективность Калотрипсина А в уничтожении клеток связана с его кольцевой структурой, которая имеет характеристики ДНК-интеркалятора. Как известно, ДНК-интеркалятор, встраиваясь между основаниями ДНК, тем самым блокирует репликацию ДНК в быстрорастущих раковых клетках [8]. В результате повреждения внутриклеточной ДНК, по мнению ряда исследователей, Калотрипсин А способен вызывать остановку клеточного цикла в фазе G2/M [22].

Линейные депсипептиды доластатинны первоначально были выделены в небольшом количестве из крупного слизняка *Dolabella auricularia* (Морского зайца). В дальнейшем установлено, что доластатин является метаболитом симбиотической цианобактерии, что подтверждено его прямой изоляцией от *Symploca* sp. 26 [32]. Доластатин 10 – пентапептид, содержащий четыре уникальные аминокислоты: долавалин, долаизолейцин, долапролин и долафенин

[63]. Установлено, что в клетках млекопитающих доластатин связывается с тубулином на ризоксин-связывающем сайте, влияя на сборку микротрубочек. Это способствует остановке клеточного цикла в фазе G2/M и нарушает деление клеток митозом [16]. Также представлены сведения, что доластатин, способствуя апоптозу, индуцирует фосфорилирование Bcl-2 в некоторых типах злокачественных клеток. Наибольшая активность против рака молочной железы и печени, солидных опухолей и некоторых лейкозов выявлена у доластатин-10 и 15 [78]. Получен более сильный ингибирующий эффект на клеточные линии рака яичника и толстой кишки человека, по сравнению с паклитакселом или винбластином [32]. Многообещающие результаты доклинических испытаний Доластатин-10 мотивировали проведение его клинической оценки. К сожалению, в клинических испытаниях на людях Доластатин-10 не дал достаточно успешных результатов, его испытания прогрессировали лишь до фазы II. Тем не менее, он послужил исходным соединением для ряда структурно связанных клинических кандидатов, к которым относят ауристин PE (син. – соблидотин, TZT-1027); доластатин-15 – депсипетид из *Dolabella auricularia*; ILX651 (син. – тасидотин) как дериват доластатин-15; а также LU103793 (син. – цематодин) как производное доластатин-15 [78].

Представляют интерес современные исследования, касающиеся использования новых подходов доставки лекарственных препаратов в лечении онкологических заболеваний. Одним из перспективных классов селективных систем лекарственной доставки для лечения онкологических заболеваний являются конъюгаты антитело-лекарственное средство [44]. Обычно они состоят из трех частей: антитело (блок селективного нацеливания), лекарственное средство (цитотоксический агент) и, связывающий их, химический линкер. Антитело направляет антигены на больные клетки, после чего весь комплекс интернализуется эндоцитозом. Оказавшись внутри клетки, химический линкер расщепляется, цитотоксическое вещество высвобождается, и, свободно взаимодействуя с предполагаемой мишенью, вызывает апоптоз. Применение современных подходов позволило выяснить, что доластатин, являясь высокоэффективными цитотоксическими агентами, могут быть доставлены в клетку в составе подобных комплексов [44].

Одним из таких препаратов является брентуксимаб ведотин, разработанный компанией Seattle Genetics (USA). Он получил одобрение FDA для лечения лимфомы Ходжкина, а также анапластической крупноклеточной

лимфомы. Кроме того, в настоящее время ведется оценка потенциальной возможности использования брентуксимаба-ведотина в сочетании с другими видами химиотерапии для лечения лейкемии [35, 46]. Представлены сведения, что три аналога доластатина-10 в составе конъюгата антитело-лекарственного средства: глембатумумаб-ведотин, SGN75 и ASG5ME, находятся в клинической стадии разработки, в качестве противоопухолевых препаратов.

Из морской цианобактерии *Symploca* sp. клон VP452 выделен гомолог доластатина – Симпlostатин-3, действующий разрушающе на микротрубочки. Симпlostатин-3 отличается от Доластатина-10 только С-терминальной единицей, где долафениновая единица замещена остатком 3-фениллактической кислоты. По сообщению исследователей значения IC50 цитотоксичности Симпlostатина-3 *in vitro* в отношении линий опухолевых клеток человека лежат в диапазоне от 3,9 до 10,3 нМ. Его действие на микротрубочки проявляется в более высокой концентрации, чем у Доластатина-10, при более слабой цитотоксичности *in vitro* [47].

В противоположность доластатинам 10 и 15, нацеленным на тубулин, мишенью доластатина-11 является актин. По данным ряда исследователей, указанное соединение вызывает быстрое изменение формы клеток, ретракцию цитоплазмы и образование двуядерных клеток [15].

Подобный феномен вполне объясним, поскольку актиновый цитоскелет играет важную роль в определении формы клеток, адгезии и прогрессии клеточного цикла [86]. По данным ряда исследователей [43, 87], ремоделирование координации актина может приводить к исполнению ареста контрольной точки клеточного цикла G2/M, что имеет решающее значение для вступления в митоз. Т. Yamagishi с соавт. (2011) показано, что при начальной стадии митоза обычно полимеризованный F-актин исчезает [82]. Напротив, гиперактивация, либо неправильная локализация полимеризации актина способствует замедлению или ингибированию цитокинеза с образованием двуядерных или многоядерных клеток, свидетельствуя об аресте на стадии цитокинеза [15, 51].

В раковых клетках структурные и функциональные нарушения актинового цитоскелета коррелируют с более высокой скоростью пролиферации и неконтролируемым ростом. Следовательно, небольшие молекулы, действующие на актиновый цитоскелет опухолевых клеток, ингибируя деление и пролиферацию, представляют особую терапевтическую ценность [55]. Имеются сведения, что доластатин-11 останавливал цитокинез клеток, вызывая

быструю и массивную перестройку клеточной сети актиновых филаментов [52]. Аналогично доластатину 11 действуют и другие антипролиферативные циклодепсипептиды, изолированные от иных цианобактерий. Было очищено несколько аналогов Доластатина-11: маджускламид-С67 и лингбиястатинны 1 и 3, 68, 69. Показано, что эти соединения вызывают сходные морфологические эффекты, приводящие к нарушениям актинового цитоскелета [53, 63].

Несколькими группами исследователей независимо друг от друга от цианобактерий родов *Symploca* и *Schizothrix* был изолирован модифицированный линейный пептид галлинамид А [63]. По некоторым данным, этот пептид в клетках HeLa вызывает остановку клеточного цикла в фазе G2, что так же связано с эффектом разрушения микротрубочек [64].

Митохондрии выполняют важные функции в клетках, вмешательство в их нормальное поведение может быть решающим в плане определения дальнейшей судьбы клетки. Дисфункция этих органелл нарушает окислительно-восстановительную способность клеточного потенциала, дисфункцию дыхательной цепи и образование активных форм кислорода. Митохондриальная дисфункция вызывает индукцию стрессовых реакций, приводя к повреждению митохондриальных белков, липидов и митохондриальной ДНК, вызывая необратимые повреждения других клеточных структур, и, как следствие, гибель клетки [21, 57].

В настоящее время растет интерес к изучению действия цитотоксических циклических депсипептидов в пико-нано-молярном диапазоне, в частности аурилида и родственных ему соединений (лагунамиды). Аурилиды В и С изолированы группой исследователей из морской цианобактерии *Lyngbya majuscula* [38]. Их действие аналогично Аурилиду А, полученному из морского зайца *Dolabella auricularia* [72, 81]. Исследования S. Sato с соавт. (2011) показали, что аурилид является мощным ингибитором митохондриального фосфорилирования, что в конечном итоге индуцирует апоптоз. Имеются сообщения, что в клетках HeLa, обработанных этим метаболитом, при микроскопии обнаруживалась фрагментация митохондрий [65].

Известны эффекты метаболитов цианобактерий, связанные с изменением в протеазных каскадах. Мощным ингибитором семейств протеинфосфатаз PP1 и PP2A является циклический пептид микроцистин. Микроцистин был впервые выделен из цианобактерии *Microcystis aeruginosa* [56]. Микроцистины, как и нодулярины, – конечные продукты очень древнего вторичного ме-



таболического пути, в котором принимают участие поликетид-синтазы и нерибосомальные пептидсинтазы [58]. В настоящее время описано около 100 структурных вариантов микроцистинов. Они обычно состоят из 3-амино-9-метокси-2,6,8-триметил-10-фенил-4,6-декадиеновой кислоты (Адда), изосвязанной глутаминовой кислоты, NMe-дегидроаланина (Mdha) или -аминомасляной кислоты (Mdhb), D-аланина, вариабельной L-аминокислоты, изосвязанной D-аспарагиновой или метиласпарагиновой кислот и вариабельной L-аминокислоты, связанной с амином Адда. Наиболее распространены варианты -LR, -RR, и -YR, которые могут присутствовать одновременно или по отдельности. Наиболее токсичен вариант -LR [3, 4, 58].

Как известно, фосфорилирование внутриклеточных белков является ключевым механизмом в регуляции передачи сигнала киназного пути. Ферменты, которые катализируют фосфорилирование белка, являются медиаторами сигнальных каскадов, активирующих несколько путей, включая управление делением и гибелью клеток. Следует отметить, что специфическая токсичность микроцистинов у человека ограничена печеночной экспрессией полипептидных транспортеров OATP1B1, OATP1B3 и OATP1A2, опосредующих поглощение клетками микроцистинов. Потенциальную активность токсинов микроцистина в раковых клетках до настоящего времени было трудно исследовать из-за отсутствия сведений об экспрессии данных транспортеров в большинстве клеточных линий опухолей. Продолжение исследований стало возможным благодаря появившимся доказательствам присутствия этих транспортеров в опухолевых клетках. С помощью вестерн-блот анализа выявлена экспрессия как OATP1B1, так и OATP1B3 в ряде клеточных линий, созданных из печени, толстой кишки и поджелудочной железы [11, 26, 37]. Данное открытие обеспечило возможность исследования микроцистинов в качестве потенциальных противораковых агентов. Их биологические эффекты включают внутриклеточное ингибирование каталитической субъединицы протеинфосфатазы 1 (PP1) и PP2, истощение глутатиона и генерацию активных форм кислорода (ROS), что способствует повреждению клеток [77, 85].

В исследованиях *in vivo* на эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC) показано, что различные концентрации микроцистина – LR способны активировать каспазу 3/9, повышать уровень митохондриальных АФК, а также снижать мембранный потенциал в митохондриях, приводя, в конечном итоге, к гибели клетки [80].

Структурно родственные пептиды получены от планктонных цианопрокариот, относящихся к родам *Anabaena*, *Anabaenopsis*, *Nostoc* и *Oscillatoria* [1, 2, 14]. Имеются сведения о выявлении значительной и селективной антипролиферативной активности у экстрактов, выделенных от Балтийских штаммов цианобактерий *Pseudanabaena* sp., *Pseudanabaena* cf. *galeata* и *Microcystis aeruginosa* [2]. На клеточных линиях карциномы шейки матки человека (HeLa), а также инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы (MCF-7) выявлен антиканцерогенный механизм этих экстрактов. Он основан на ингибировании киназы КТ1, являющейся ключевым ферментом сигнального пути НИЗК/АКТ, что, в конечном итоге, приводит клетки к гибели [31].

Как известно, деградация 80-90% внутриклеточных белков происходит при участии протеасомы. Для того чтобы белок-мишень расщепился протеасомой, он должен быть помечен путём присоединения к нему маленького белка убиквитина. Реакция присоединения убиквитина катализируется убиквитинлигазами. Для этих ферментов присоединение первой молекулы убиквитина к белку служит сигналом для дальнейшего присоединения молекул убиквитина. В результате к белку присоединяется полиубиквитиновая цепь, которая связывается с протеасомой и обеспечивает расщепление белка-мишени. Этот процесс получил название «убиквитин-зависимая деградация белка» [23]. Вместе с тем, известны и «неканонические» функции, используя которые протеасома не только может разрушать белки убиквитин-независимым способом, но и регулировать их функции. В последнем случае белок не гидролизуется до коротких пептидов, а подвергается ограниченному протеолизу (процессингу) [10].

Из цианобактерий изолированы низкомолекулярные ингибиторы клеточной протеасомы. К ним относятся Кармафицины А и В, выделенные от *Symploca* sp. из Карибского бассейна. Было установлено, что чистые Кармафицины А и В ингибируют субъединицу  $\beta 5$  (химотрипсиноподобную активность) протеасомы *S. cerevisiae* 20S в низком наномолярном диапазоне. Показано, что кармафицины активны в отношении солидных опухолей, таких как аденокарциномы легкого и рака толстой кишки [59].

Каспазы, представляют собой семейство цистеиновых аспартатпротеаз, действующих в качестве центральных исполнителей апоптоза. В зависимости от точки входа в апоптотический процесс каспазы могут быть представлены в качестве инициаторов либо эффекторов. В каскаде событий, запускающих

и контролирующую программируемую гибель клеток, инициирующие каспазы 8, 9, 10 активируют эффекторные каспазы 3, 6, 7 [7,35].

Некоторые цианобактерии, в том числе и морские, продуцируют несколько соединений, способных вызывать изменения в каскадах каспаз, приводя клетки к гибели.

В отношении апоптоза, вызываемого природными метаболитами, каспаза-3 является наиболее изученной. Имеются данные, что активность каспазы-3 повышается в результате воздействия симплогостатина 1 [34, 52]. Описано, что Кристофицин-1 вызывает апоптоз в клетках яичника человека. Активация каспазы-3 ранее наблюдалась как ответ на доластатин 10 и 15 [20]. Кристофицин-52 индуцировал апоптоз, зависящий как от активации каспазы-3, так и от активации каспазы-1 [28, 79].

Среди линейных депептидов известно несколько вариантов эругинозинов, продуцируемых цианобактериями рода *Microcystis*, изолированных из различных водоемов [1, 6, 40]. Эругинозины являются продуктом нерибосомального синтеза [30]. В химической структуре для них характерно наличие Choi-фрагмента, за счет которого эругинозины отличаются от спумигинов [6, 76]. Имеются сведения, что эругинозины способны ингибировать сериновые протеазы в раковых клетках определенных линий [40].

Натриевые каналы представляют собой трансмембранные ионные каналы, обнаруженные на нейронных и мышечных клетках, участвуют в быстрой электрической сигнализации через приток ионов натрия. Мощным активатором натриевых каналов являются койбамиды. Койбамид – метилстабилизированный циклический депептид с боковой цепью лариата является мощным и эффективным цитотоксином, индуцирующим регулирующую передачу сигналов гибели клеток через апоптоз или альтернативные (неапоптотические) пути в соответствии с конкретным типом раковых клеток. Он экстрагирован из морской цианобактерии *Leptolyngbya* sp., обнаруженной в морском заповеднике Национального парка Coiba Панамы. Рядом исследователей зафиксирована, предшествующая гибели клетки под действием койбамида А, ранняя mTOR-независимая макроаутофагия (аутофагия) [50]. Подобный ответ не требуется для гибели клеток, но и не может спасти клетки, постоянно подвергающиеся воздействию этого цианобактериального метаболита в культуре. На примере клеток эндотелия пупочной вены человека (HUVEC) показано, что Койбамид А значительно ингибирует миграцию и инвазию ра-

ковых клеток, а также в субтоксичных концентрациях проявляет мощную антиангиогенную активность. Скрининговые исследования *in vitro* с опухолевыми клетками человека выявили дифференциальную активность против многих клеточных линий и гистологическую селективность для некоторых типов злокачественных клеток, таких как опухоли ЦНС, молочных желез, яичника и толстой кишки [41].

Лимитирующим фактором применения коибамида А является его токсичность, что приводит к ограничению дозы. По мнению некоторых исследователей, решение проблемы улучшения токсического профиля этого необычного соединения может лежать в плоскости разработки целевой доставки или поиска новых подходов лекарственной химиотерапии [67].

### **Заключение**

Онкопатология на сегодняшний день являются одной из основных причин высокого уровня заболеваемости, потери трудоспособности и смертности населения во всем мире, уступая по численности лишь сердечно-сосудистым заболеваниям и травмам.

Злокачественные опухоли связаны с неконтролируемой клеточной пролиферацией, приводящей к большим патологическим изменениям и метастазированию в другие органы и ткани [11]. Актуальным вопросом является поиск эффективных противоопухолевых препаратов. Многие известные терапевтически активные современные препараты способны увеличить продолжительность жизни пациентов, однако качество их жизни может быть поставлено под угрозу существенными побочными эффектами этих средств. Это побудило ряд ученых к поиску эффективных и одновременно менее токсичных для пациента противоопухолевых препаратов [33].

В настоящее время химиотерапия является одной из самых важных процедур, доступных для лечения рака и других заболеваний. Однако ее терапевтическая эффективность варьирует, а возможные побочные эффекты из-за серьезной угрозы жизни снижают эффективность лечения [49]. Кроме того, не следует забывать о развитии лекарственно-устойчивых раковых клеток. Некоторые лекарственные средства могут иметь ограниченное применение в силу присутствия лекарственно-устойчивых раковых клеток, либо в силу высокой ценовой политики [54].

Цианобактерии являются перспективными микроорганизмами для новых биотехнологий, но раскрытие их потенциала требует радикального ре-

инжиниринга и применения передовых методов синтетической биологии. В последние годы увеличивается количество доступных устройств и стратегий для модификации вторичных метаболитов цианобактерий, включая достижения в разработке генетических промоторов, сайтов связывания рибосом, рибосвитчей, репортерных белков и т.п., благодаря которым был выявлен широкий спектр ценных соединений [62].

Химическое разнообразие природных метаболитов цианобактерий является источником для разработки лекарств, особенно в области онкологии. Было подсчитано, что в мире с 1980 по 2010 гг. 75% лекарственных соединений получены напрямую из натуральных продуктов, либо на основе их модификации [54]. Многие из метаболитов, источником которых являются цианобактерии минерализованных континентальных и морских водоемов, развивались как защитные механизмы в высококонкурентной среде [73-75].

Вторичные метаболиты цианобактерий биосинтезируются различными путями, особенно нерибосомным пептидом синтетазы или поликетидсинтетазы, и проявляют широкий спектр биологических эффектов, включая противораковую, антибактериальную, противовирусную и протеазную активности. Польза природных соединений в качестве лекарственных средств объясняется приобретением в процессе эволюции биомолекулами способности специфически связываться с определенными биологическими мишенями, проявляя высокую селективность по отношению к человеческим аналогам этих мишеней. Это создает значительные преимущества перед синтетическими средствами. Исходя из этого, высокая степень химического разнообразия вторичных метаболитов цианобактерий может стать источником новых направлений, обеспечивающих разработку и практическое использование новых фармацевтических препаратов [68].

Открытие и получение нового лекарства – длительный и дорогой процесс. По оценкам специалистов этот процесс может занимать от 15 до 20 лет и потребовать значительных капиталовложений. В частности, имеются сведения, что для того, чтобы новый химический объект был представлен на рынке в качестве нового препарата, необходимо 400-1800 миллионов евро [12]. Подобная ситуация способствует сохранению дефицита новых лекарств, доступных для борьбы с онкологическими заболеваниями. Поэтому поиск менее дорогостоящего способа производства лекарств, которые были бы признаны эффективными, а также разработка новых способов адресной доставки

препарата сохраняют свою актуальность [25].

Применение противоопухолевых препаратов из метаболитов цианобактерий способно улучшить ситуацию в противораковой терапии. Не взирая на то, что ряд соединений из цианобактерий токсичен, их исследование продолжается. Интерес к метаболитам цианобактерий сохраняется, хотя исследователи сталкиваются со значительными трудностями, как это произошло с Кристофицинами. Несмотря на трудности, связанные с выделением и синтезом натуральных продуктов, успешная идентификация их мишеней может способствовать развитию исследований в области базовой клеточной биологии и биомедицины [39].

Таким образом, цианобактерии являются перспективным, но все еще мало исследованным, природным ресурсом – источником множества новых природных соединений, в том числе с противоопухолевой активностью.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Белых О.И., Фёдорова, Кузьмин А.В., Тихонова И.В., Тимошкин О.А., Сороковикова Е.Г. Обнаружение микроцистинов в цианобактериальных обрастаниях различных субстратов прибрежной зоны озера Байкал. Вестн. Моск. ун-та. Сер. 16. Биология. 2017. 72(4): 262-269.
2. Болатхан К., Акмуханова Н.Р., Заядан А.К., Синетова М.А., Лось Д.А. Выделение и характеристика токсичных цианобактерий из различных источников. Биотехнология. 2016. 12(3): 57- 66.
3. Волошко Л.Н., Плющ А.В., Титова Н.Н. Токсины цианобактерий (Cyanobacteria, Cyanophyta). Альгология. 2008. 18(1): 3-21.
4. Волошко Л.Н., Пиневиц А.В. Разнообразие токсинов цианобактерий. Астраханский вестник экологического образования. 2014. 27(1): 68-80.
5. Волошко Л.Н. Токсины и другие биологически активные вещества, синтезируемые цианобактериями в водоемах Ленинградской области. Астраханский вестник экологического образования. 2016. 35(1): 28-35.
6. Ивачева М.А., Тихонова И.В., Кузьмин А.В., Сороковикова Е.Г., Потапов С.А., Краснопеев А.Ю., Чойдаш Б., Белых О.И. Цианобактерии озера Байкал – продуценты эругинозинов. Вопросы современной альгологии. 2018. 16(1) (URL: <http://algology.ru/1251>)
7. Лыжко Н.А. Молекулярно-генетические механизмы инициации, промоции и прогрессии опухолей. Российский биотерапевтический журнал. 2017. 6(4): 7-17.
8. Морошкина Е. Б. Интеркаляция как способ связывания биологически активных соединений с двуспиральной ДНК. Вестник СПбГУ. Сер. 4. 2011. (4): 114-123.
9. Поляк Ю.М., Сухаревич В.И. Токсигенные цианобактерии: распространение, регуляция синтеза токсинов, способы их деструкции. Вода: химия и экология. 2017. 11-12: 125-139.
10. Сорокин А. В., Ким Е. Р., Овчинников Л. П. Протеасомная система деградации и процессинга белков. Успехи биологической химии. 2009. 49: 3-76.
11. Abe T., Unno M., Onogawa T., Tokui T., Kondo T.N., Nakagomi R., Adachi H., Fujiwara K., Okabe M., Suzuki T., Nunoki K., Sato E., Kakyo M., Nishio T., Sugita J., Asano N., Tanemoto M., Seki M., Date F., Ono K., Kondo Y., Shiiba K., Suzuki M., Ohtani H., Shimosegawa T., Iinuma K., Nagura H., Ito S., Matsuno S. LST-2, a human liver-specific organic anion transporter, determines methotrexate sensitivity in gastrointestinal

- cancers. *Gastroenterology*. 2001. 20(7): 1689-99.
12. Adams C. P., Brantner V. V. Estimating the cost of new drug development: is it really \$802 million? *Health Affairs*. 2006. 25(2): 420-428.
  13. Al-Awar R.S. Biological evaluation of cryptophycin 52 fragment Analogues: effect of the multidrug resistance ATP binding cassette transporters on anti tumor activity / R.S. Al-Awar, T.H. Corbett, J.E. Ray, L. Polin, J.H. Kennedy, M.M. Wagner, D.C. Williams. *Mol. Cancer Ther.* 2004. 3(9): 1061-1067.
  14. Al-Sultan E.Y.A. The Isolation, the purification and the identification of hepatotoxin Microcystin-LR from two cyanobacterial species and studying biological activity on some aquatic organisms. *J. Basrah Res. (Sci.)*. 2011. 37: 39-57.
  15. Bai R., Verdier-Pinard P., Gangwar S., Stessman C.C., McClure K.J., Sausville E.A., Pettit G.R., Bates R.B., Hamel E. Dolastatin 11, a marine depsipeptide, arrests cells at cytokinesis and induces hyperpolymerization of purified actin. *Mol Pharmacol*. 2001. 59(3): 462-469.
  16. Bolatkhan K., Akmukhanova N. R., Zayadan B. K., Sadvakasova A. K., Sinetova M. A., Los D. A. Isolation and Characterization of Toxic Cyanobacteria from Different Natural Sources. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2017. 53(7): 754-760.
  17. Borbély A., Figueras E., Martins A., Esposito S., Auciello G., Monteagudo E., Di Marco A., Summa V., Cordella P., Perego R., Kemker I., Frese M., Gallinari P., Steinkühler C., Sewald N. Synthesis and Biological Evaluation of RGD–Cryptophycin Conjugates for Targeted Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2019. 11(4): 151-163.
  18. Bule M.H., Ahmed I., Maqbool F., Bilal M., Iqbal H.M.N. Microalgae as a source of high-value bioactive compounds. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2018. 1(10): 197-216.
  19. Calteau A., Fewer D.P., Latifi A., Coursin T., Laurent T., Jokela J., Kerfeld C.A., Sivonen K., Piel J., Gugger M. Phylum wide comparative genomics unravel the diversity of secondary metabolism in Cyanobacteria. *BMC Genomics*. 2014. 15: 977-921. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-15-977>
  20. Catassi, A.; Cesario, A.; Arzani, D.; Menichini, P.; Alama, A.; Bruzzo, C.; Imperatori, A.; Rotolo, N.; Granone, P.; Russo, P. Characterization of apoptosis induced by marine natural products in non small cell lung cancer A549 cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2006. 63:2377–2386.
  21. Chandel N. S. Mitochondria as signaling organelles. *BMC Biology*. 2014. 12: 34. <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/12/34>.
  22. Chen X., Smith G. D., Waring P. Human cancer cell (Jurkat) killing by the cyanobacterial metabolite calothrixin A. *Journal of Applied Phycology*. 2003. 15: 269-277.
  23. Ciechanover A. The ubiquitin proteolytic system and pathogenesis of human diseases: a novel platform for mechanism-based drug targeting. *Biochem Soc Trans*. 2003. 31(2): 474-481.
  24. Codd G.A., Lindsay J., Young F.M., Morrison L.F., Metcalf J. Harmful cyanobacteria from mass mortalities to managements /J. Huisman, H.C.P. Malthijis, P.M. Visser (Eds.) *Harmful Cyanobacteria*, Springer, Netherlands, 2005: 1-23.
  25. Costa M., Costa-Rodrigues J., Fernandes M. H., Barros P., Vasconcelos V., Martins R. Marine Cyanobacteria Compounds with Anticancer Properties: A Review on the Implication of Apoptosis. *Mar. Drugs*. 2012. 10: 2181-2207.
  26. Cui Y., König J., Nies A.T., Pfannschmidt M, Hergt M, Franke W.W., Alt W., Moll R., Keppler D. Detection of the human organic anion transporters SLC21A6 (OATP2) and SLC21A8 (OATP8) in liver and hepatocellular carcinoma. *Lab. Invest.*, 2003. 83(4): 527-38.
  27. Dewi I.C., Falaise C., Hellio C., Bourgougnon N., Mouget J.-L. Anticancer, antiviral, Antibacterial and Antifungal Properties in Microalgae. In book: *Microalgae in Health and Disease Prevention*. 2018. Chapter 12: 235-261.
  28. Drew L., Fine R.L., Do T.N., Douglas G.P. Petrylak D.P. The novel antimicrotubule agent cryptophycin 52 (LY355703) induces apoptosis via multiple pathways in human prostate cancer cells. *Clin. Cancer Res*. 2002. 8: 3922-3932.

29. Edelman M.J. Gandara D. R., Hausner P., Israel V., Thornton D., DeSanto J., Doyle L. A. Phase 2 study of cryptophycin 52 ( LY355703) in patients previously treated with platinum based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003. 39: 197-199.
30. Elkobi-Peer S., Singh R.K., Mohapatra T.M., Tiwari S.P., Carmeli S. Aeruginosins from a *Microcystis* sp. Bloom Material Collected in Varanasi, India. *Nat. Prod*. 2013. 76: 1187-1190.
31. Felczykowska A., Pawlik A., Mazur-Marzec H., Torunska-Sitarz A., Narajczyk M., Richert M., Wegrzyn G., Herman-Antosiewicz A. Selective inhibition of cancer cells' proliferation by compounds included in extracts from Baltic Sea cyanobacteria. *Toxicon*. 2015. 108: 1-10.
32. Fennell B. J., Carolan S., Pettit G. R., Bell A. Effects of the antimitotic natural product dolastatin 10, and related peptides, on the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003. 51(4): 833-841.
33. Figueras E., Martins A., Borbély A., Le Joncour V., Cordella P., Perego R., Modena D., Paganini P., Esposito S., Auciello G., Frese M., Gallinari P., Laakkonen P., Steinkühler C., Sewald N. Octreotide Conjugates for Tumor Targeting and Imaging. *Pharmaceutics*. 2019. 11: 220-134.
34. Fuentes-Prior P., Salvesen G. S. The protein structures that shape caspase activity, specificity, activation and inhibition. *Biochem. J*. 2004. 384: 201-232.
35. Gerwick, W.H. and Moore B.S. Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology. *Chem. Biol*. 2012. 19: 85-98.
36. Golakoti T., Ohtani I., Patterson G.M.L., Moore R.E., Corbett T.H., Valeriote F.A., Demchik L. Total structures of cryptophycins, potent antitumor depsipeptides from the blue-green alga NOSTOC sp. Strain GSV 224. *J. Am. Chem. Soc*. 1994. 116: 4729-4737.
37. Hagenbuch B., Meier P.J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers. Arch*. 2004. 447: 653-665.
38. Han B., Gross H., Goeger D.E., Mooberry S.I., Gerwick W.H. Aurilides B and C, cancer cell toxins from a Papua New Guinea collection of the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *J.Nat. Prod*. 2006. 69: 572-575.
39. Haque F., Banayan S., Yee J., Chiang Y.W. Extraction and applications of cyanotoxins and other cyanobacterial secondary metabolites. *Chemosphere*. 2017. 183: 164-175.
40. Hasan-Amer R., Carmeli S. Inhibitors of Serine Proteases from a *Microcystis* sp. Bloom Material Collected from Timurim Reservoir, Israel. *Mar. Drugs*. 2017. 15: 371-385.
41. Hau A.M., Greenwood J.A., Löhr C.V., Serrill J.D., Proteau P.J., Ganley I.G., McPhail K.L., Ishmael J.E., Coibamide a induces mTOR-independent autophagy and cell death in human glioblastoma cells. *PLoS One*. 2013. 8 (6): e65250.
42. Hitzfeld B. C., Hoger S. J., Dietrich D. R. Cyanobacterial Toxins: Removal during Drinking Water Treatment, and Human Risk Assessment. *Environmental Health Perspectives*. 2000. 108(1): 113-122.
43. Hsu, F.F., Lin, T.Y., Chen, J.Y., and Shieh, S.Y. (2010). p53-Mediated transactivation of LIMK2b links actin dynamics to cell cycle checkpoint control. *Oncogene*. 2010. 29: 2864-2876.
44. Johansson M. P., Maaheimo H., Ekholm F. S. New insight on the structural features of the cytotoxic auristatins MMAE and MMAF revealed by combined NMR spectroscopy and quantum chemical modeling. *Scientific Reports*. 2017. 7: 15920.
45. Jones, A.C.; Monroe, E.A.; Eisman, E.B.; Gerwick, L.; Sherman, D.H.; Gerwick, W.H. The unique mechanistic transformations involved in the biosynthesis of modular natural products from marine cyanobacteria. *Nat. Prod. Rep*. 2010. 27: 1048-1065.
46. Kratschmer C., Levy M. Targeted Delivery of Auristatin-Modified Toxins to Pancreatic Cancer Using Aptamers. *Molecular Therapy: Nucleic Acids*. 2018. 10: 227-236.
47. Leusch H., Yoshida W.Y., Moore R.E., Paul V.J., Mooberry S.L., Corbett T.H. Symplostatin



- 3, a New Dolastatin 10 Analogue from the Marine Cyanobacterium *Symploca* sp. VP452. *J. Nat. Prod.* 2002. 65: 16-20.
48. Liang J., Moore R.E., Moher E.D., Munroe J.E., Al-awar R.S., Hay D.A., Varie D.L., Zhang T.Y., Aikins J.A., Martinelli M.J., Shih C., Ray J.E., Gibson L.L., Vasudevan V., Polin L., White K., Kushner J., Simpson C., Pugh S., Corbett T.H. Cryptophycins-309, 249 and other cryptophycin analogs: preclinical efficacy studies with mouse and human tumors. *Invest. New Drugs.* 2005. 23(3): 213-24.
49. Malhotra V., Perry, M.C. Classical chemotherapy: Mechanisms, toxicities and the therapeutic window. *Cancer Biol. Ther.* 2003. 2: 1-3.
50. Medina R.A., Goeger D.E., Hills P., Mooberry S.L., Huang N., Romero L.I., Ortega-Barría E., Gerwick W.H., McPhail K.L. Coibamide A, a potent antiproliferative cyclic depsipeptide from the Panamanian marine cyanobacterium *Leptolyngbya* sp. *J. Am. Chem. Soc.* 2008. 130(20): 6324-6329.
51. Moulding D.A., Blundell M.P., Spiller D.G., White M.R., Cory G.O., Calle Y., Kempski H., Sinclair J., Ancliff PJ, Kinnon C., Jones G.E., Thrasher A.J. Unregulated actin polymerization by WASp causes defects of mitosis and cytokinesis in X-linked neutropenia. *J. Exp. Med.*, 2007. 204(9): 2213-24.
52. Mooberry, S.L.; Leal, R.M.; Tinley, T.L.; Luesch, H.; Moore, R.E.; Corbett, T.H. The molecular pharmacology of symplostatin 1: A new antimitotic dolastatin 10 analog. *Int. J. Cancer.* 2003. 104: 512-521.
53. Moore R.E. Cyclic peptides and depsipeptides from cyanobacteria: a review. *J. Ind. Microbiol.* 1996. 16 (2): 134-143.
54. Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.* 2016. 79(3): 629-61.
55. Oda T., Crane Z.D., Dicus C.W., Sufi B.A., Bates R.B. Dolastatin 11 connects two long-pitch strands in F-actin to stabilize microfilaments. *J. Mol. Biol.*, 2003. 328(2):319-324.
56. Okino T., Murakami M., Haraguchi R., Munekata H., Matsuda H., Yamaguchi K. Micropeptins A and B, plasmin and trypsin inhibitors from the blue-green alga *Microcystis aeruginosa*. *Tetra hedron Lett.* 1993. 34(50): 8131-8134.
57. Paradies, G.; Petrosillo, G.; Paradies, V.; Ruggiero, F.M. Mitochondrial dysfunction in brain aging: role of oxidative stress and cardiolipin. *Neurochem. Int.* 2011. 58: 447-457.
58. Pearson, L.; Mihali, T.; Moffitt, M.; Kellmann, R.; Neilen, B. On the chemistry, toxicology and genetics of the cyanobacterial toxins, microcystins, nodularin, saxitoxin and cylindrospermopsin. *Mar. Drugs.* 2010. 8: 1650-1680.
59. Pereira A. R., Kalea A.J., Fenleyb A. T., Byruma T., Debonsia H.M., Gilsonb M. K., Valerioted F. A., Moorea B. S., Gerwicka W.H. The Carmaphycins: new proteasome inhibitors exhibiting an  $\alpha,\beta$ -epoxyketone warhead from a marine cyanobacterium. *Chembiochem.* 2012. 13(6): 810-817.
60. Peter A. P., Lakshmanan K., Mohandass S., Varadharaj S., Thilagar S., Kareem K. A. A., Dharmar P., Gopalakrishnan S., Lakshmanan U. Cyanobacterial KnowledgeBase (CKB), a Compendium of Cyanobacterial Genomes and Proteomes. *PLoS One.* 2015. 10(8): e0136262.
61. Rasmussen B., Fletcher I. R., Brocks J. J., Kilburn M. R. Reassessing the first appearance of eukaryotes and cyanobacteria. *Nature.* 2008. 455(7216): 1101-1104.
62. Rizwan M., Mujtab G., Memon S. A., Lee K., Rashid N. Exploring the potential of microalgae for new biotechnology applications and beyond: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews.* 2018. 92: 394-404.
63. Salvador-Reyes L.A., Luesch H. Biological targets and mechanisms of action of natural products from marine cyanobacteria. *Nat. Prod. Rep.* 2015. 32(3): 478-503.
64. Sathasivam R., Radhakrishnan R., Hashem A., Abd\_Allah E. F. Microalgae metabolites: A rich source for food and medicine. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2019. 26: 709-722.
65. Sato S., Murata A., Orihara T., Shirakawa T., Suenaga K., Kigoshi H., Uesugi M. Marine natural product aurilide activates the OPA1-mediated apoptosis by binding to prohibitin.

- Chem. & Biol. 2011. 18: 131-139.
66. Schwartz R.E., C.F. Hirsch, D.F. Sesin, J.E. Flor, M. Chartrain, R.E., Fromtling, G.H. Harris, M.J. Salvatore, J.M. Liesch, K. Yudin. Pharmaceuticals from cultured algae. *J. Ind Microbiol.* 1990. 5: 113-124.
  67. Serrill J. D., Wan X., Hau A. M., Jang H. S., Coleman D. J., Indra A. K., Alani A.W. G., McPhail K. L., Ishmael J. E. Coibamide A, a natural lariat depsipeptide, inhibits VEGFA/VEGFR2 expression and suppresses tumor growth in glioblastoma xenografts. *Invest. New. Drugs.* 2016. 34: 24-40.
  68. Singh R., Parihar P., Singh M., Bajguz A., Kumar J., Singh S., Singh V.P., Prasad S.M. Uncovering Potential Applications of Cyanobacteria and Algal Metabolites in Biology, Agriculture and Medicine: Current Status and Future Prospects. *Front Microbiol.* 2017. 8: 00515.
  69. Sisay, M.T.; Hautmann, S.; Mehner, C.; Konig, G.M.; Bajorath, J.; Gutschow, M. Inhibition of human leukocyte elastase by brunsvicamides A–C: Cyanobacterial cyclic peptides. *ChemMedChem.* 2009. 4: 1425-1429.
  70. Smetana S., Sandmann M., Rohn S., Pleissner D., Heinz V. Autotrophic and heterotrophic microalgae and cyanobacteria cultivation for food and feed: life cycle assessment. *Biore-source Technology.* 2017. 245: 162-170.
  71. Smith C.D., Zhang X., Mooberry S.L., Patterson G.M.L., Moore R.E. Cryptophycin, a new microtubule depolymerizing agent from Cyanobacteria. *Cancer Res.* 1994. 54: 3779-3784.
  72. Suenaga, K., Mutou, T., Shibata, T., Itoh, T., Kigoshi, H. and Yamada, K. Isolation and stereostructure of aurilide, a novel cyclodepsipeptide from the Japanese sea hare *Dolabella auricularia*. *Tetrahedron Lett.* 1996. 37: 6771- 6774.
  73. Tan L.T. Bioaktive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery. *Phytochem.* 2007. 68(7): 954-979.
  74. Tan L.T. Marine cyanobacteria: a treasure trove of bioactive secondary metabolites for drug discovery. *Stud. Nat. Prod. Chem.* 2012. 36: 67-110.
  75. Tan L.T. Pharmaceutical agents from filamentous marine cyanobacteria. *Drug Discovery-Today.* 2013. 18(17/18): 863-871.
  76. Trost B.M., Kaneko T., Andersen N.G., Tappertzhofen C., Fahr B. Total Synthesis of Aeruginosin 98B. *American Chemical Society.* 2012. 134: 18944-18947.
  77. Uzair B., Tabassum S., Rasheed M., Rehman S.F. Exploring marine cyanobacteria for lead compounds of pharmaceutical importance. *Sci. World J.* 2012: 179782.
  78. Vijayakumar S., Menakha M. Pharmaceutical applications of cyanobacteria – A review. *Journal of Acute Medicine*, (2015.): 15-23. (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221155871500028X>)
  79. Wagner M.M., Paul D.C., Shih C., Jordan M.A., Wilson L., Williams D.C. In vitro pharmacology of cryptophycin 52 (LY355703) in human tumor cell lines. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1999. 43(2): 115-125.
  80. Wang Q., Liu Y., Guo J., Lin S., Wang Y., Yin T., Gregersen H., Hu T., Wang G. Microcystin-LR induces angiodysplasia and vascular dysfunction through promoting cell apoptosis by the mitochondrial signaling pathway. *Chemosphere.* 2019. 218: 438-448.
  81. Yamada K., Ojika M., Kigoshi H., Suenaga K. Cytotoxic substances from two species of Japanese sea hares: chemistry and bioactivity. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 86. 2010. 86: 176-189.
  82. Yamagishi T., Kawai H. Cytoskeleton organization during the cell cycle in two stramenopile microalgae, *Ochromonas danica* (Chrysophyceae) and *Heterosigma akashiwo* (Raphidophyceae), with special reference to F-actin organization and its role in cytokinesis. *Protist.* 2011. 163: 686-700.
  83. Yan N., Fan C., Chen Y. et al. The Potential for Microalgae as Bioreactors to Produce Pharmaceuticals. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. 17(6): 962-986.
  84. Zanchett G., Oliveira-Filho E. C. Cyanobacteria and Cyanotoxins: From Impacts on Aquatic Ecosystems and Human Health to Anticarcinogenic Effects. *Toxins.* 2013. 5: 1896-1917.

85. Zhang M., Yu S., Wang J., Pang H., Zhao W., He X. Antitumor effect of membrane-type PBLs in HepG2 hepatocarcinoma bearing KM mice. *Biomedical Research*. 2017. 28 (15): 6791-6795.
86. Zheng J., Cheng S., Feng D., He J. EBP50 phosphorylation by Cdc2/Cyclin B kinase affects actin cytoskeleton reorganization and regulates functions of human breast cancer cell line MDA-MB-231 Chaoyuan Sun. *Molecules and Cells*. 2013. 36(1): 47-54.
87. Zhuang C., Tang H., Dissanaik S., Cobos E., Tao Y., Dai Z. CDK1-mediated phosphorylation of Abi1 attenuates Bcr-Abl-induced F-actin assembly and tyrosine phosphorylation of WAVE complex during mitosis. *J. Biol. Chem*. 2011. 286: 38614-38626.

*Поступила 28.06.2019*

*(Контактная информация: Немцева Наталья Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией водной микробиологии ИКВС УрО РАН; профессор кафедры биологии Оренбургского государственного медицинского университета; адрес: Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11; моб. тел. 8-903-398-78-11; e-mail: [nvnemtseva@gmail.com](mailto:nvnemtseva@gmail.com);*

*Мамедова Эльмира Имановна – студентка 5 курса лечебного факультета Оренбургского государственного медицинского университета; адрес: 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, 6; моб. тел. 8-905-882-89-83; e-mail: [elmira83mamedova@gmail.com](mailto:elmira83mamedova@gmail.com);*

*Немцева Екатерина Константиновна – студентка 5 курса лечебного факультета Оренбургского государственного медицинского университета; адрес: 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, 6; моб. тел. 8-903-392-78-56; e-mail: [k8nemtseva@gmail.com](mailto:k8nemtseva@gmail.com))*

---

---

## LITERATURA

1. Belykh O.I., Fedorova, Kuzmin A.V., Tikhonova I.V., Timoshkin O.A., Sorokovikova E.G. Detection of microcystins in cyanobacterial fouling of various substrates of the coastal zone of Lake Baikal. *Vestn. Mosk. un-that. ser 16. Biology*, 2017. 72 (4): 262–269.
2. Bolatkhan K., Akmukhanova N.R., Zayad A.K., Sinetova M.A., Los D.A. Isolation and characterization of toxic cyanobacteria from various sources. *Biotechnology*, 2016. 12 (3): 57-66.
3. Voloshko L.N., Ivy A.V., Titova N.N. Toxins of cyanobacteria (Cyanobacteria, Cyanophyta). *Algology*, 2008.18 (1): 3-21.
4. Voloshko L.N., Pinevich A.V. A variety of cyanobacterial toxins. *Astrakhan Journal of Environmental Education*, 2014. 27 (1): 68-80.
5. Voloshko L.N. Toxins and other biologically active substances synthesized by cyanobacteria in water bodies of the Leningrad Region. *Astrakhan Journal of Environmental Education*, 2016. 35 (1): 28-35.
6. Ivacheva M.A., Tikhonova I.V., Kuzmin A.V., Sorokovikova E.G., Potapov S.A., Krasnopeev A.Yu., Choydash B., Belykh O.I. Cyanobacteria of Lake Baikal – Producers of the Era-Ginozin // *Questions of Modern Algology*, 2018. 16 (1), URL: <http://algology.ru/1251>
7. Lyzhko N.A. Molecular genetic mechanisms of initiation, promotion and progression of tumors. *Russian Biotherapeutic Journal*, 2017. 6 (4): 7-17.
8. Moroshkina, E. B. Intercalation as a method of binding biologically active compounds to double-stranded DNA. *Bulletin of St. Petersburg State University. Ser. 4*, 2011. (4): 114-123.
9. Polyak Yu.M., Sukharevich V.I. Toxigenic cyanobacteria: distribution, regulation of the synthesis of toxins, methods of their destruction. *Water: chemistry and ecology*. 2017. (11-12): 125-139.
10. Sorokin A. V., Kim E. R., Ovchinnikov L. P. The proteasomic system of protein degradation and processing. *Advances in biological chemistry*, 2009, 49: 3-76.
11. Abd El-Hack M.E., Abdelnour S., Alagawany M., Abdo M., Sakr M.A., Khafaga A.F.,

- Mahgoub S.A., Elnesr S.S., Gebriel M.G. Microalgae in modern cancer therapy: Current knowledge. *Biomed. Pharmacother.*, 2019.111: 42-50.
12. Abe T., Unno M., Onogawa T., Tokui T., Kondo T.N., Nakagomi R., Adachi H., Fujiwara K., Okabe M., Suzuki T., Nunoki K., Sato E., Kakyo M., Nishio T., Sugita J., Asano N., Tanemoto M., Seki M., Date F., Ono K., Kondo Y., Shiiba K., Suzuki M., Ohtani H., Shimosegawa T., Iinuma K., Nagura H., Ito S., Matsuno S. LST-2, a human liver-specific organic anion transporter, determines methotrexate sensitivity in gastrointestinal cancers. *Gastroenterology*, 2001. 20(7): 1689–99.
  13. Adams C. P., Brantner V. V. Estimating the cost of new drug development: is it really \$802 million? *Health Affairs*, 2006. 25(2): 420–428.
  14. Al-Awar R.S. Biological evaluation of cryptophycin 52 fragment Analogues: effect of the multidrug resistance ATP binding cassette tetra-spanning transporters on anti tumor activity / R.S. Al-Awar, T.H. Corbett, J.E. Ray, L. Polin, J.H. Kennedy, M.M. Wagner, D.C. Williams. *Mol. Cancer Ther.*, 2004. 3(9):1061-1067.
  15. Al-Sultan E.Y.A. The Isolation, the purification and the identification of hepatotoxin Microcystin-LR from two cyanobacterial species and studying biological activity on some aquatic organisms. *J. Basrah Res. (Sci.)*, 2011.37:39—57.
  16. Bai R., Verdier-Pinard P., Gangwar S., Stessman C.C., McClure K.J., Sausville E.A., Pettit G.R., Bates R.B., Hamel E. Dolastatin 11, a marine depsipeptide, arrests cells at cytokinesis and induces hyperpolymerization of purified actin. *Mol Pharmacol.*, 2001.59(3):462-469.
  17. Bolatkhan K., Akmukhanova N. R., Zayadan B. K., Sadvakasova A. K., Sinetova M. A., Los D. A. Isolation and Characterization of Toxic Cyanobacteria from Different Natural Sources. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 2017. 53(7):754–760.
  18. Borbély A., Figueras E., Martins A., Esposito S., Auciello G., Monteagudo E., Di Marco A., Summa V., Cordella P., Perego R., Kemker I., Frese M., Gallinari P., Steinkühler C., Sewald N. Synthesis and Biological Evaluation of RGD–Cryptophycin Conjugates for Targeted Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 2019. 11(4):151-163.
  19. Bule M.H., Ahmed I., Maqbool F., Bilal M., Iqbal H.M.N. Microalgae as a source of high-value bioactive compounds. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2018. 1(10):197-216.
  20. Calteau A., Fewer D.P., Latifi A., Coursin T., Laurent T., Jokela J., Kerfeld C.A., Sivonen K., Piel J., Gugger M. Phylum wide comparative genomics unravel the diversity of secondary metabolism in Cyanobacteria. *BMC Genomics*, 2014. 15:977-921. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-15-977>
  21. Catassi, A.; Cesario, A.; Arzani, D.; Menichini, P.; Alama, A.; Bruzzo, C.; Imperatori, A.; Rotolo, N.; Granone, P.; Russo, P. Characterization of apoptosis induced by marine natural products in non small cell lung cancer A549 cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2006. 63:2377–2386.
  22. Chandel N. S. Mitochondria as signaling organelles. *BMC Biology*, 2014. 12:34. <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/12/34>
  23. Chen X., Smith G. D., Waring P. Human cancer cell (Jurkat) killing by the cyanobacterial metabolite calothrixin A. *Journal of Applied Phycology*, 2003. 15:269–277.
  24. Ciechanover A. The ubiquitin proteolytic system and pathogenesis of human diseases: a novel platform for mechanism-based drug targeting. *Biochem Soc Trans.*, 2003. 31(2):474-481.
  25. Codd G.A., Lindsay J., Young F.M., Morrison L.F., Metcalf J. Harmful cyanobacteria from mass mortalities to managements /J. Huisman, H.C.P. Malthijis, P.M. Visser (Eds.) *Harmful Cyanobacteria*, Springer, Netherlands, 2005: 1-23.
  26. Costa M., Costa-Rodrigues J., Fernandes M. H., Barros P., Vasconcelos V., Martins R. Marine Cyanobacteria Compounds with Anticancer Properties: A Review on the Implication of Apoptosis. *Mar. Drugs*, 2012. 10:2181-2207.
  27. Cui Y., König J., Nies A.T., Pfannschmidt M., Hergt M., Franke W.W., Alt W., Moll R., Keppler D. Detection of the human organic anion transporters SLC21A6 (OATP2) and SLC21A8 (OATP8) in liver and hepatocellular carcinoma. *Lab. Invest.*, 2003.83(4):527–38.

28. Dewi I.C., Falaise C., Hellio C., Bourgougnon N., Mouget J.-L. Anticancer, antiviral, Antibacterial and Antifungal Properties in Microalgae. In book: *Microalgae in Health and Disease Prevention*, 2018. Chapter 12:235-261.
29. Drew L., Fine R.L., Do T.N., Douglas G.P. Petrylak D.P. The novel antimicrotubule agent cryptophycin 52 (LY355703) induces apoptosis via multiple pathways in human prostate cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, 2002. 8:3922–3932.
30. Edelman M.J. Gandara D. R., Hausner P., Israel V., Thornton D., DeSanto J., Doyle L. A. Phase 2 study of cryptophycin 52 ( LY355703) in patients previously treated with platinum based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2003. 39:197-199.
31. Elkobi-Peer S., Singh R.K., Mohapatra T.M., Tiwari S.P., Carmeli S. Aeruginosins from a *Microcystis* sp. Bloom Material Collected in Varanasi, India. *Nat. Prod.*, 2013. 76:1187–1190.
32. Felczykowska A., Pawlik A., Mazur-Marzec H., Torunska-Sitarz A., Narajczyk M., Richert M., Wegrzyn G., Herman-Antosiewicz A. Selective inhibition of cancer cells' proliferation by compounds included in extracts from Baltic Sea cyanobacteria. *Toxicon.*, 2015. 108:1-10.
33. Fennell B. J., Carolan S., Pettit G. R., Bell A. Effects of the antimitotic natural product dolastatin 10, and related peptides, on the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003. 51(4):833–841.
34. Figueras E., Martins A., Borbély A., Le Joncour V., Cordella P., Perego R., Modena D., Paganini P., Esposito S., Auciello G., Frese M., Gallinari P., Laakkonen P., Steinkühler C., Sewald N. Octreotide Conjugates for Tumor Targeting and Imaging. *Pharmaceutics*, 2019. 11: 220-134.
35. Fuentes-Prior P., Salvesen G. S. The protein structures that shape caspase activity, specificity, activation and inhibition. *Biochem. J.*, 2004. 384:201–232.
36. Gerwick, W.H. and Moore B.S. Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology. *Chem. Biol.*, 2012. 19:85–98.
37. Golakoti T., Ohtani I., Patterson G.M.L., Moore R.E., Corbett T.H., Valeriote F.A., Demchik L. Total structures of cryptophycins, potent antitumor depsipeptides from the blue-green alga NOSTOC sp. Strain GSV 224. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994.116: 4729–4737.
38. Hagenbuch B., Meier P.J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers. Arch.*, 2004. 447:653–665.
39. Han, B., Gross, H., Goeger, D.E., Mooberry, S.I. and Gerwick, W.H. (2006) Aurilides B and C, cancer cell toxins from a Papua New Guinea collection of the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *J.Nat. Prod.*, 2006. 69:572-575.
40. Haque F., Banayan S., Yee J., Chiang Y.W. Extraction and applications of cyanotoxins and other cyanobacterial secondary metabolites. *Chemosphere*, 2017.183:164-175.
41. Hasan-Amer R., Carmeli S. Inhibitors of Serine Proteases from a *Microcystis* sp. Bloom Material Collected from Timurim Reservoir, Israel. *Mar. Drugs*, 2017. 15:371-385.
42. Hau A.M., Greenwood J.A., Löhr C.V., Serrill J.D., Proteau P.J., Ganley I.G., McPhail K.L., Ishmael J.E., Coibamide a induces mTOR-independent autophagy and cell death in human glioblastoma cells. *PLoS One*, 2013. 8 (6):e65250.
43. Hitzfeld B. C., Hoger S. J., Dietrich D. R. Cyanobacterial Toxins: Removal during Drinking Water Treatment, and Human Risk Assessment. *Environmental Health Perspectives*, 2000. 108(1): 113–122.
44. Hsu, F.F., Lin, T.Y., Chen, J.Y., and Shieh, S.Y. (2010). p53-Mediated transactivation of LIMK2b links actin dynamics to cell cycle checkpoint control. *Oncogene*, 2010. 29: 2864–2876.
45. Johansson M. P., Maaheimo H., Ekholm F. S. New insight on the structural features of the cytotoxic auristatins MMAE and MMAF revealed by combined NMR spectroscopy and quantum chemical modeling. *Scientific Reports*, 2017. 7: 15920

46. Jones, A.C.; Monroe, E.A.; Eisman, E.B.; Gerwick, L.; Sherman, D.H.; Gerwick, W.H. The unique mechanistic transformations involved in the biosynthesis of modular natural products from marine cyanobacteria. *Nat. Prod. Rep.*, 2010. 27:1048–1065.
47. Kratschmer C., Levy M. Targeted Delivery of Auristatin-Modified Toxins to Pancreatic Cancer Using Aptamers. *Molecular Therapy: Nucleic Acids*, 2018. 10:227-236.
48. Leusch H., Yoshida W.Y., Moore R.E., Paul V.J., Mooberry S.L., Corbett T.H. Symplostatin 3, a New Dolastatin 10 Analogue from the Marine Cyanobacterium *Symploca* sp. VP452. *J. Nat. Prod.*, 2002. 65:16-20.
49. Liang J., Moore R.E., Moher E.D., Munroe J.E., Al-awar R.S., Hay D.A., Varie D.L., Zhang T.Y., Aikins J.A., Martinelli M.J., Shih C., Ray J.E., Gibson L.L., Vasudevan V., Polin L., White K., Kushner J., Simpson C., Pugh S., Corbett T.H. Cryptophycins-309, 249 and other cryptophycin analogs: preclinical efficacy studies with mouse and human tumors. *Invest. New Drugs.*, 2005. 23(3):213-24.
50. Malhotra V., Perry, M.C. Classical chemotherapy: Mechanisms, toxicities and the therapeutic window. *Cancer Biol. Ther.*, 2003. 2:1–3.
51. Medina R.A., Goeger D.E., Hills P., Mooberry S.L., Huang N., Romero L.I., Ortega-Barría E., Gerwick W.H., McPhail K.L. Coibamide A, a potent antiproliferative cyclic depsipeptide from the Panamanian marine cyanobacterium *Leptolyngbya* sp. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008.130(20):6324-6329.
52. Moulding D.A., Blundell M.P., Spiller D.G., White M.R., Cory G.O., Calle Y., Kempski H., Sinclair J., Ancliff PJ, Kinnon C., Jones G.E., Thrasher A.J. Unregulated actin polymerization by WASp causes defects of mitosis and cytokinesis in X-linked neutropenia. *J. Exp. Med.*, 2007.204(9):2213-24.
53. Mooberry, S.L.; Leal, R.M.; Tinley, T.L.; Luesch, H.; Moore, R.E.; Corbett, T.H. The molecular pharmacology of symplostatin 1: A new antimitotic dolastatin 10 analog. *Int. J. Cancer*, 2003. 104:512–521.
54. Moore R.E. Cyclic peptides and depsipeptides from cyanobacteria: a review. *J.Ind. Microbiol.*, 1996. 16 (2):134–143.
55. Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.*, 2016. 79(3):629-61.
56. Oda T., Crane Z.D., Dicus C.W., Sufi B.A., Bates R.B. Dolastatin 11 connects two long-pitch strands in F-actin to stabilize microfilaments. *J. Mol. Biol.*, 2003. 328(2):319-324.
57. Okino T., Murakami M., Haraguchi R., Munekata H., Matsuda H., Yamaguchi K. Micropeptins A and B, plasmin and trypsin inhibitors from the blue-green alga *Microcystis aeruginosa*. *Tetra hedron Lett.*,1993. 34(50):8131—8134.
58. Paradies, G.; Petrosillo, G.; Paradies, V.; Ruggiero, F.M. Mitochondrial dysfunction in brain aging: role of oxidative stress and cardiolipin. *Neurochem. Int.*, 2011. 58:447–457.
59. Pearson, L.; Mihali, T.; Moffitt, M.; Kellmann, R.; Neilen, B. On the chemistry, toxicology and genetics of the cyanobacterial toxins, microcystins, nodularin, saxitoxin and cylindrospermopsin. *Mar. Drugs*, 2010. 8:1650–1680.
60. Pereira A. R., Kalea A.J., Fenleyb A. T., Byruma T., Debonsia H.M., Gilsonb M. K., Valerioted F. A., Moorea B. S., Gerwicka W.H. The Carmaphycins: new proteasome inhibitors exhibiting an  $\alpha,\beta$ -epoxyketone warhead from a marine cyanobacterium. *Chembiochem.*, 2012.13(6):810–817.
61. Peter A. P., Lakshmanan K., Mohandass S., Varadharaj S., Thilagar S., Kareem K. A. A., Dharmar P., Gopalakrishnan S., Lakshmanan U. Cyanobacterial KnowledgeBase (CKB), a Compendium of Cyanobacterial Genomes and Proteomes. *PLoS One*, 2015. 10(8): e0136262.
62. Rasmussen B., Fletcher I. R., Brocks J. J., Kilburn M. R. Reassessing the first appearance of eukaryotes and cyanobacteria. *Nature*, 2008. 455(7216):1101–1104.
63. Rizwan M., Mujtab G., Memon S. A., Lee K., Rashid N. Exploring the potential of microalgae for new biotechnology applications and beyond: A review. *Renewable and Sustainable*



- Energy Reviews, 2018. 92:394–404.
64. Salvador-Reyes L.A., Luesch H. Biological targets and mechanisms of action of natural products from marine cyanobacteria. *Nat. Prod. Rep.*, 2015. 32(3):478-503.
  65. Sathasivam R., Radhakrishnan R., Hashem A., Abd\_Allah E. F. Microalgae metabolites: A rich source for food and medicine. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2019. 26:709–722.
  66. Sato S., Murata A., Orihara T., Shirakawa T., Suenaga K., Kigoshi H., Uesugi M. Marine natural product aurilide activates the OPA1-mediated apoptosis by binding to prohibitin. *Chem. & Biol.*, 2011.18:131–139.
  67. Schwartz R.E., C.F. Hirsch, D.F. Sesin, J.E. Flor, M. Chartrain, R.E., Fromtling, G.H. Harris, M.J. Salvatore, J.M. Liesch, K. Yudin. Pharmaceuticals from cultured algae. *J. Ind Microbiol.*, 1990. 5:113-124.
  68. Serrill J. D., Wan X., Hau A. M., Jang H. S., Coleman D. J., Indra A. K., Alani A.W. G., McPhail K. L., Ishmael J. E. Coibamide A, a natural lariat depsipeptide, inhibits VEGFA/VEGFR2 expression and suppresses tumor growth in glioblastoma xenografts. *Invest. New. Drugs.*, 2016. 34:24–40.
  69. Singh R., Parihar P., Singh M., Bajguz A., Kumar J., Singh S., Singh V.P., Prasad S.M. Uncovering Potential Applications of Cyanobacteria and Algal Metabolites in Biology, Agriculture and Medicine: Current Status and Future Prospects. *Front Microbiol.*, 2017.8:00515.
  70. Sisay, M.T.; Hautmann, S.; Mehner, C.; Konig, G.M.; Bajorath, J.; Gutschow, M. Inhibition of human leukocyte elastase by brunsvicamides A–C: Cyanobacterial cyclic peptides. *ChemMedChem.*, 2009. 4:1425–1429.
  71. Smetana S., Sandmann M., Rohn S., Pleissner D., Heinz V. Autotrophic and heterotrophic microalgae and cyanobacteria cultivation for food and feed: life cycle assessment. *Biore-source Technology*, 2017. 245:162–170.
  72. Smith C.D., Zhang X., Mooberry S.L., Patterson G.M.L., Moore R.E. Cryptophycin, a new microtubule depolymerizing agent from Cyanobacteria. *Cancer Res.*, 1994. 54:3779-3784.
  73. Suenaga, K., Mutou, T., Shibata, T., Itoh, T., Kigoshi, H. and Yamada, K. Isolation and stereostructure of aurilide, a novel cyclodepsipeptide from the Japanese sea hare *Dolabella auricularia*. *Tetrahedron Lett.*, 1996. 37:6771- 6774.
  74. Tan L.T. Bioaktive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery. *Phytochem.*, 2007. 68(7):954–979.
  75. Tan L.T. Marine cyanobacteria: a treasure trove of bioactive secondary metabolites for drug discovery. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, 2012. 36:67–110.
  76. Tan L.T. Pharmaceutical agents from filamentous marine cyanobacteria. *Drug Discovery-Today*, 2013. 18(17/18):863-871.
  77. Trost B.M., Kaneko T., Andersen N.G., Tappertzhofen C., Fahr B. Total Synthesis of Aeruginosin 98B. *American Chemical Society*, 2012. 134:18944–18947.
  78. Uzair B., Tabassum S., Rasheed M., Rehman S.F. Exploring marine cyanobacteria for lead compounds of pharmaceutical importance. *Sci. World J.*, 2012, 2012: 179782.
  79. Vijayakumar S., Menakha M. Pharmaceutical applications of cyanobacteria – A review. *Journal of Acute Medicine*. 2015. 5(1): 15-23. (URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221155871500028X>)
  80. Wagner M.M., Paul D.C., Shih C., Jordan M.A., Wilson L., Williams D.C. In vitro pharmacology of cryptophycin 52 (LY355703) in human tumor cell lines. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1999. 43(2):115-125.
  81. Wang Q., Liu Y., Guo J., Lin S., Wang Y., Yin T., Gregersen H., Hu T., Wang G. Microcystin-LR induces angiodysplasia and vascular dysfunction through promoting cell apoptosis by the mitochondrial signaling pathway. *Chemosphere*, 2019. 218:438-448.
  82. Yamada K., Ojika M., Kigoshi H., Suenaga K. Cytotoxic substances from two species of Japanese sea hares: chemistry and bioactivity. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 86, 2010. 86: 176: 189.
  83. Yamagishi, T., Kawai, H. Cytoskeleton organization during the cell cycle in two strame-

- nopile microalgae, *Ochromonas danica* (Chrysophyceae) and *Heterosigma akashiwo* (Raphidophyceae), with special reference to F-actin organization and its role in cytokinesis. *Protist.* 2011.163: 686-700.
84. Yan N., Fan C., Chen Y. et al. The Potential for Microalgae as Bioreactors to Produce Pharmaceuticals. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016. 17(6): 962 – 986.
85. Zanchett G., Oliveira-Filho E. C. Cyanobacteria and Cyanotoxins: From Impacts on Aquatic Ecosystems and Human Health to Anticarcinogenic Effects. *Toxins*, 2013. 5:1896-1917.
86. Zhang M., Yu S., Wang J., Pang H., Zhao W., He X. Antitumor effect of membrane-type PBLs in HepG2 hepatocarcinoma bearing KM mice. *Biomedical Research*, 2017. 28 (15): 6791-6795.
87. Zheng J., Cheng S., Feng D., He J. EBP50 phosphorylation by Cdc2/Cyclin B kinase affects actin cytoskeleton reorganization and regulates functions of human breast cancer cell line MDA-MB-231 Chaoyuan Sun. *Molecules and Cells*, 2013. 36(1): 47-54.
88. Zhuang, C., Tang, H., Dissanaik, S., Cobos, E., Tao, Y., and Dai, Z. (2011). CDK1-mediated phosphorylation of Abl attenuates Bcr-Abl-induced F-actin assembly and tyrosine phosphorylation of WAVE complex during mitosis. *J. Biol. Chem.* 286: 38614-38626.

**Образец ссылки на статью:**

Немцева Н.В., Мамедова Э.И., Немцева Е.К. Противоопухолевая активность некоторых метаболитов цианобактерий и перспективы их практического использования. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* 2019. 2: 18с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-2/Articles/NVN-2019-2.pdf>).

**DOI: 10.24411/2304-9081-2019-12002.**