



УДК 547.96 : 541.69

ИОНОФОРНЫЕ СВОЙСТВА И МЕХАНИЗМ АНТИМИКРОБНОГО
ДЕЙСТВИЯ ВАЛИНОМИЦИНА, ЭННИАТИНОВ
И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

Горнева Г. А., Чумбуридзе Т. С., Фонина Л. А.,
Евстратов А. В., Рябова И. Д., Иванов В. Т.,
Обвинников Ю. А.

Институт биоорганической химии им М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва

Проведено сравнительное исследование действия антибиотиков-циклодепептидов: валиномицина, энниатина В, энантио-энниатинов А и С, боверицина, а также некоторых их синтетических аналогов, представляющих самостоятельный интерес по своим комплексообразующим свойствам и антимикробной активности. Изучена корреляция между способностью соединений образовывать комплексы с ионами калия, влиянием на калиевую проводимость бислойных липидных мембран, действием на транспорт K^+ в клетках бактерий и зависимостью антибактериальной активности от содержания калия в среде. В качестве бактериальных объектов использованы гликолизующий *Streptococcus faecalis* и дышащий *Micrococcus lysodeikticus*. Полученные данные свидетельствуют о том, что торможение роста микроорганизмов депептидами валиномицинового ряда является следствием их способности переносить ионы калия через цитоплазматические мембраны по электрохимическому градиенту. Подавление роста бактерий соединениями группы энниатинов связано не только с транспортом ионов калия, но и с другими, еще не установленными процессами.

Мембраноактивный антибиотик валиномицин нашел широкое применение для изучения механизма трансмембранного переноса ионов [1—3]. Многочисленные исследования показали, что это соединение, образуя положительно заряженные липофильные комплексы с ионами щелочных металлов (K^+ , Rb^+ , Cs^+), значительно увеличивает селективную проницаемость как искусственных, так и биологических мембран для этих ионов [4—7].

При изучении влияния валиномицина на транспорт калия в бактериальных клетках и на рост культур были обнаружены два принципиально разных проявления действия антибиотика [8—10]. В клетках бактерий, основным источником энергии у которых является гликолиз и, по-видимому, имеющих более низкую, чем у дышащих бактерий, трансмембранную разность потенциалов [8, 10], валиномицин индуцирует пассивный выход калия по градиенту концентрации. Потеря калия клетками наблюдается только на средах с низким содержанием этого иона и сопровождается остановкой роста культуры. В клетках дышащих микроорганизмов, имеющих значительно больший мембранный потенциал, валиномицин, напротив, вызывает усиление транспорта калия против градиента концентрации по градиенту электрического потенциала, причем бактериостатическое действие значительно сильнее проявляется при по-

вышении концентрации калия в среде. В этом случае торможение роста культуры, вероятно, связано с накоплением физиологически непереносимого количества внутриклеточного калия. Наряду с нарушением транспорта калия валиномицин вызывает увеличение внутриклеточного содержания натрия [10], изменение внутриклеточного pH [11], ингибирует транспорт некоторых аминокислот и сахаров [12—15]. Указанные эффекты, по-видимому, носят вторичный характер [1, 8, 10], и для обоих типов микроорганизмов можно предположить, что первичный и основной эффект валиномицина состоит в увеличении пассивной калиевой проницаемости цитоплазматической мембраны бактериальных клеток — так называемый ионофорный механизм действия.

Депсипептидные антибиотики энниатиновой группы также обладают способностью связывать в растворах ионы щелочных металлов, увеличивать ионную проводимость липидных мембран [1, 16—18], и подавлять рост достаточно большого числа микроорганизмов [2, 22]. Детали антимикробного действия энниатинов изучены менее подробно, чем валиномицина.

В настоящей работе предпринято дальнейшее исследование принципов антимикробного действия природных ионофорных антибиотиков и специально подобранных синтетических аналогов. Соединения сопоставлялись по их способности к комплексообразованию, в растворах, по влиянию на калиевую проводимость бислойных липидных мембран и на транспорт калия в бактериальных клетках, а также по зависимости антибиотической активности от концентрации калия в среде.

При выборе соединений мы основывались на ранее полученных [19—24] данных по их антимикробной активности и ионсвязывающей способности (табл. 1). В группе валиномицина, кроме самого антибиотика (I), были выбраны четыре его аналога: соединение (II), которое как по K^+ -связывающей способности, так и по антимикробным свойствам очень близко природному антибиотику; соединение (III), обладающее на порядок большей устойчивостью K^+ -комплексов, чем валиномицин, и близкое к последнему по антимикробным свойствам; соединение (IV), образующее практически такие же устойчивые комплексы с K^+ , как и валиномицин, но спектр антимикробного действия которого сужен и антибиотическая активность на порядок ниже, чем у валиномицина; аналог (V), не образующий комплексов с K^+ и не подавляющий роста микроорганизмов.

Из соединений группы энниатинов в нашем распоряжении имелись энниатин В, энантио-энниатины А и С и боверицин (ранее нами было показано, что энниатины А, В и С обладают одинаковыми ионсвязывающими и антимикробными свойствами с соответствующими энантио-аналогами). энантио-Энниатин А (VI), энниатин В (VII) и боверицин (IX) эффективно связывают ионы K^+ и Na^+ и обладают широким антимикробным спектром действия, в то время как энантио-энниатин С (VIII), будучи хорошим комплексоном, не подавляет в обычных условиях роста микроорганизмов. Кроме того, был взят аналог энниатина В — соединение (X), которое является плохим комплексоном, однако обладает антимикробной активностью, близкой к активности энниатина В. В качестве бактериальных объектов использовались типичные представители гликолизирующих и дышащих микроорганизмов: *Streptococcus faecalis*, в клетках которого, как уже упоминалось, валиномицин индуцирует пассивный выход калия, и *Micrococcus lysodeikticus*, у которого валиномицин индуцирует энергозависимый вход калия.

Исследование влияния выбранных нами соединений на проводимость бислойных липидных мембран (рис. 1) показало, что увеличивают проводимость только те циклодепсипептиды, которые образуют устойчивые комплексы с ионами калия, а именно (I) — (IV) и (VI) — (IX). Соединения (V) и (X) практически не влияют на проводимость мембран. Соединения (II) и (III), обладающие более высокими, чем валиномицин, кон-

Таблица 1

Антимикробная активность и устойчивость комплексов соединений (I) — (X)

Соединение	Минимальная концентрация (мкг/мл), подавляющая рост микроорганизмов										К, М ⁻¹ (этанол, 25°)		Литература
	St. aureus 209 P	St. aureus UV-3	Sar. lutea	S. faeca-	Bac. m-	Mycob. phle	E. coli B	Cand. albicans	K+				
									Na+	K+			
(I) $\overline{L(D-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv)}_3^I$	>5	0,4	0,4	0,3	>5	0,3	>5	0,3	20	2,2·10 ⁶	19		
(II) $\overline{L(D-Val-L-MeAla-L-Val-D-HyIv)}_3^I$	>5	0,4	0,3	0,3	>5	0,3	>5	0,3	150	>10 ⁷	20		
(III) $\overline{L(D-Ala-L-HyIv-L-Val-D-HyIv)}_3^I$	>5	0,4 2	0,4	0,3	>5	0,3	>5	0,3	<50	2,9·10 ⁶	21		
(IV) $\overline{L(D-Val-L-Lac-L-Val-D-L-nc)}_3^I$	>20	>20	2—3	>20	>20	>20	>20	>20	<50	2,3·10 ⁶	19		
(V) $\overline{L(L-Val-L-Lac-D-Val-D-HyIv)}_3^I$	>20	1,5	>20	>20	>20	>20	>20	>20	<50	<50	21		
(VI) $\overline{L(D-Melle-L-HyIv)}_3^I$	2—4	9—12	2	1—2	4—6	1—2	>50	4—6	2,9·10 ⁸	9,8·10 ³	22, 24		
(VII) $\overline{L(L-MeVal-D-HyIv)}_3^I$	18	9—12	9—12	18	25—37	9—12	>50	9—12	2,6·10 ⁸	6,5·10 ³	22, 24		
(VIII) $\overline{L(D-MeLeu-L-HyIv)}_3^I$	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	2,9·10 ⁸	4,9·10 ⁸	22, 24		
(IX) $\overline{L(L-MePhe-D-HyIv)}_3^I$	2—4	2—4	2	2—4	2—4	1—2	>25	9—12	3,0·10 ²	3,1·10 ⁸	23		
(X) $\overline{L(MeVal-HyIv)}_3^I$ LDLLDL	18	9—12	9—12	25—37	>50	9—12	>50	25—37	<50	100	22		

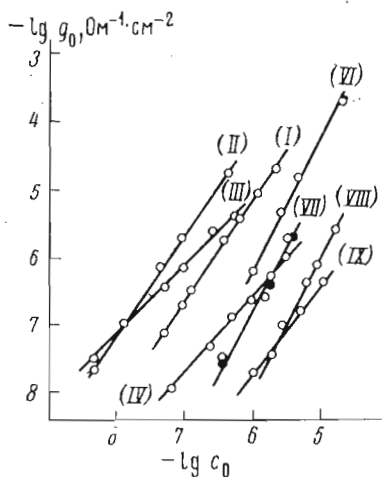


Рис. 1

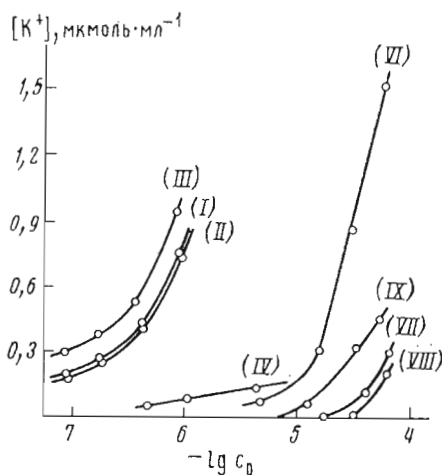


Рис. 2

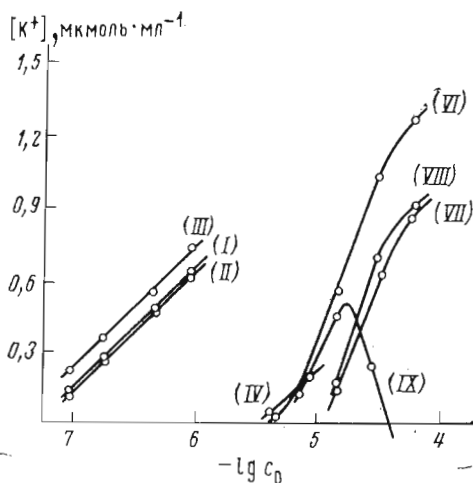


Рис. 3

Рис. 1. Зависимость проводимости (g_0) бислоиных липидных мембран от концентрации (c_0 , М) соединений валиномицинового (I) — (IV) и энниатинового (VI) — (IX) ряда в растворе 10^{-3} М KCl. Проводимости мембран в присутствии энниатина В (VII) (точки) и энантио-энниатина В (светлые кружки) совпадают

Рис. 2. Зависимость величины индуцированного выхода калия из клеток *S. faecalis* за первую минуту после добавления вещества от концентрации (c_0 , М) соединений валиномицинового (I) — (IV) и энниатинового (VI) — (IX) ряда.

Рис. 3. Зависимость величины индуцированного входа калия в клетки *M. lysodeikticus* от концентрации (c_0 , М) соединений валиномицинового (I) — (IV) и энниатинового (VI) — (IX) ряда

стантами комплексообразования (см. табл. 1), индуцируют большую проводимость мембран, чем природный антибиотик (I). Наклон кривой зависимости проводимости мембран от концентрации аналога (III) отличается от наклона кривой зависимости g_0 (c_0) валиномицина (I), что, по-видимому, связано с особенностями механизма трансмембранного переноса калия аналогом (III). Несмотря на сходство комплексообразующих свойств валиномицина и аналога (IV), проводимость липидных мембран, модифицированных этим аналогом, примерно на два порядка ниже проводимости мембран, модифицированных валиномицином. Вероятнее всего, это связано с меньшей гидрофобностью молекулы аналога (IV), отличающегося от природного антибиотика заменой трех изопропильных боковых групп на метильные группы.

Среди соединений энниатиновой группы также наблюдается хорошая корреляция между устойчивостью K^+ -комплексов и величиной индуцированной K^+ -проводимости бислоиных мембран (см. табл. 1 и рис. 1). Эффективность действия на проводимость бислоиных мембран падает в ряду: энантио-энниатин А (VI) > энниатин В (VII) > энантио-энниатин С (VIII) > боверидин (IX). Действие энантио-производных энниатинов на проводимость липидных мембран практически не отличается от действия

природных антибиотиков: так, проводимость в присутствии энантио-энниатина В совпадает с проводимостью в присутствии энниатина В (кривая VII, рис. 1). Соединение (X) в концентрации $4,4 \cdot 10^{-6}$ М увеличивает проводимость мембран в растворе 1 М КСl всего в 7 раз, в то время как энниатин В (VII) в тех же условиях — в 10^3 раз.

Исследование влияния депептидов на транспорт калия в клетках *S. faecalis* показало (рис. 2), что валиномицин и его аналоги (II), (III) и (IV) индуцировали выход калия из бактерий, причем скорость процесса возрастала с увеличением концентрации этих соединений. Максимальные концентрации депептидов определялись их растворимостью в инкубационной среде. Действие соединений (II) и (III) на потоки калия из клеток *S. faecalis* очень близко к действию валиномицина; соединение (IV) индуцировало лишь незначительный выход калия из клеток, а соединение (V), как и в опытах на бислюях, не влияло на транспорт калия. Антибиотики энниатиновой группы также индуцировали выход калия из клеток *S. faecalis*. Самым эффективным среди них был энантио-энниатин А (VI), который в высоких концентрациях вызывал более быстрый выход калия, чем валиномицин. Энниатин В (VII), энантио-энниатин С (VIII) и боверидин (IX) действовали на транспорт калия значительно слабее. Соединение (X), практически неактивное на бислюях, не влияло также и на транспорт калия в клетках *S. faecalis*.

В опытах на клетках *M. lysodeikticus* (рис. 3) аналоги (II) и (III) также близки по своей активности природному антибиотику, а аналог (IV) значительно менее активен, чем валиномицин. Соединение (V) не влияет на вход калия в клетки *M. lysodeikticus*.

Среди энниатинов, как в опытах с клетками *S. faecalis*, так и в опытах с клетками *M. lysodeikticus*, наиболее эффективным оказался энантио-энниатин А (VI), причем максимальное влияние этого соединения на транспорт калия было значительно больше максимального влияния валиномицина. Однако в отличие от *S. faecalis* в опытах с *M. lysodeikticus* энантио-энниатин С (VIII) оказался активнее энниатина В (VII). Особенностью боверидина (IX) является немонотонный характер зависимости скорости входа калия в клетки *M. lysodeikticus* от концентрации депептида: в концентрациях до 10^{-5} М боверидин ускорял вход калия в клетки, а при более высоких концентрациях ингибировал этот процесс и даже вызывал выход калия из клеток. Причины этого явления нуждаются в дальнейшем исследовании. Соединение (X) не вызывало ускорения входа калия в клетки.

Таким образом, можно отметить качественную корреляцию между способностью циклодепептидов валиномициновой и энниатиновой групп увеличивать калиевую проводимость модельных липидных мембран и влиянием этих соединений на пассивный транспорт калия в клетках *S. faecalis* и на активный транспорт в клетках *M. lysodeikticus*. Такая корреляция позволяет предположить, что изменение потоков калия через мембраны обеих бактерий вызвано участием в транспорте заряженных комплексов циклодепептидов с ионами калия. Исключение составляет боверидин (IX), влияние которого на потоки калия не укладывается в рамки такого механизма.

Результаты исследования зависимости антибиотического действия выбранных циклодепептидов от концентрации калия в среде приведены в табл. 2. Соединения (II) и (III), подобно валиномицину (I), обладали высокой активностью в отношении *S. faecalis* лишь на среде с 5 мМ K^+ ; при увеличении концентрации калия в среде эти соединения не влияли на рост бактерий даже в максимально достижимых концентрациях. Соединения (IV) и (V) не подавляли роста *S. faecalis*, хотя первое из них образует устойчивые комплексы с ионами калия (см. табл. 1). В отношении *M. lysodeikticus* антибактериальное действие валиномицина и его аналогов (II) и (III) проявлялось только на среде с высоким содержанием ка-

Зависимость антибиотической активности циклодепептидов (минимальная концентрация (мкг/мл), тормозящая рост бактериальных культур) от концентрации калия в среде

Соединение	<i>S. faecalis</i>				<i>M. lysodeikticus</i>				
	на среде с K ⁺ , мМ				на среде с K ⁺ , мМ				
	5	100	5	100	5	100	5	100	
(I)	0,2	>5	>5	0,2	(VI)	1—2	4—6	2—4	1—2
(II)	0,2	>5	>5	0,2	(VII)	18	>40	18	6—9
(III)	0,2	>5	>5	0,2	(VIII)	>20	>20	>20	4—6
(IV)	>20	>20	>20	>20	(IX)	2—4	2—4	2—4	2—4
(V)	>5	>5	>5	>5	(X)	25	25	25	15

лия. Подобная зависимость активности соединений валиномициновой группы от содержания калия в среде наблюдалась нами ранее в опытах с другими бактериями: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и *Bacillus mycoides* [10, 20]. Соединения (IV) и (V) антимикробным действием не обладали.

Ярко выраженная зависимость антибиотической активности соединений валиномициновой группы от концентрации калия в среде (см. табл. 2) прямо указывает на связь ростотормозящего действия соединений с их влиянием на транспорт калия. При повышении содержания K⁺ в среде уменьшается трансмембранный калиевый градиент, являющийся составной частью движущих сил индуцированного транспорта этого иона. В свою очередь это приводит к уменьшению выхода ионов калия из клеток *S. faecalis*, происходящего по градиенту концентрации, и вследствие этого к подавлению антибиотического действия валиномицина. С другой стороны, уменьшение калиевого градиента облегчает вход калия в клетки *M. lysodeikticus* по электрическому потенциалу и вызывает усиление антибиотического действия.

Тот факт, что антибиотическая активность аналогов валиномицина зависит от концентрации калия в среде точно так же, как и активность природного антибиотика, указывает на одинаковый механизм антимикробного действия этих соединений.

Мы не могли провести количественного сопоставления данных по действию соединений на транспорт калия через мембраны бактериальных клеток и на рост бактерий, поскольку клеточная нагрузка в этих опытах существенно различалась. Однако качественное сравнение указывает, что торможение роста бактерий происходит только в случае тех соединений, которые оказывают сильное влияние на транспорт калия в клетках (аналоги (II) и (III)). В связи с этим становится понятным отсутствие ростотормозящего эффекта соединения (IV), которое в опытах на липидных мембранах и бактериальных клетках было активно лишь в концентрациях на два порядка больших, чем валиномицин. Не исключено, что действие этого аналога на рост бактерий проявилось бы в более высоких концентрациях (более 20 мкг/мл), не испытанных из-за недостаточной растворимости соединения. В пользу такого предположения говорит наблюдавшееся нами ранее действие этого аналога на рост наиболее чувствительных к валиномицину бактерий (*St. aureus* UV-3, *Sar. lutea*, см. табл. 1).

Существенно иные результаты были получены для соединений энциатиновой серии. Как уже указывалось, в опытах на искусственных и биологических мембранах энциатин А проявил себя не менее эффективным ионофором, чем валиномицин (его максимальный эффект был даже больше, чем максимальный эффект валиномицина). Однако изменение содержания калия в среде в опытах как на *S. faecalis*, так и на *M. lysodeikticus* сравнительно слабо влияло на антимикробное действие энциатиногена А (табл. 2), откуда следует, что антибиотическое действие этого

соединения обусловлено не только увеличением калиевой проницаемости мембраны. Аналогичный вывод справедлив для энниатина В (VII) и боверицина (IX). Относительно энантио-энниатина С (VIII) трудно делать какие-либо определенные выводы, поскольку он слабо действует как на транспорт K^+ в клетках *S. faecalis* (рис. 2), так и на рост этого микроорганизма, а в опытах на *M. lysodeikticus* он ведет себя подобно валиномицину.

Совершенно очевидно, что неионофорный механизм действия лежит в основе антимикробной активности аналога энниатина В — соединения (X), которое не образует комплексов с ионами калия, практически не влияет на калиевую проводимость липидных бислоевых мембран и не индуцирует транспорта этого иона через мембраны бактериальных клеток. Об этом же говорит и отсутствие зависимости действия аналога (X) на рост микроорганизмов от содержания калия в среде.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что механизмы антимикробной активности соединений валиномициновой и энниатиновой групп различны. Если антимикробное действие валиномицина и его аналогов хорошо объясняется исходя из представления об их способности избирательно индуцировать транспорт калия по его электрохимическому градиенту, то подавление роста бактерий антибиотиками энниатиновой группы связано не только с изменением калиевой проницаемости мембран, а обусловлено еще и иным, пока не выясненным механизмом действия. Возможно, одна из причин различия действия этих антибиотиков заключается в том, что энниатины, обладая большей, чем валиномицин, растворимостью в полярных средах [25], проникают во внутреннее пространство клетки и оказывают непосредственное влияние на важнейшие процессы ее жизнедеятельности. Кроме того, может играть роль и их способность связывать и переносить через мембраны ионы не только калия, но и других металлов (Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) [26, 27].

Экспериментальная часть

Все использованные в работе циклодепептиды, за исключением валиномицина, получены полным синтезом [19—23, 28, 29]; валиномицин получен по модифицированному методу Мак-Дональда [30].

Бислоевые липидные мембраны были приготовлены из хроматографически однородного лецитина с добавлением холестерина в соотношении 5 : 3. Смесь растворяли в *n*-октане из расчета 27 мг/мл. Метаноольный раствор циклодепептидов вводили в водный раствор 10^{-3} М КСl при перемешивании. Измерение проводимости бислоев проводили при 26° по стандартной методике [1]. Значения проводимостей g_0 были получены вычислением тангенса угла наклона касательной к вольт-амперной кривой, снятой при нулевом токе.

Культуры *S. faecalis* ВКМ-В6 и *M. lysodeikticus*, штамм Флеминга, получены из коллекции Музея бактериальных культур при Институте микробиологии АН СССР.

Изучение влияния соединений на транспорт калия проводили на бактериях, взятых из стационарной фазы роста, выращенных и подготовленных к опытам ранее описанным методом [10]. Внутриклеточное содержание калия составляло 350—450 мкмоль/г сухого веса клеток для *S. faecalis* и 550—650 мкмоль/г сухого веса для *M. lysodeikticus*.

Концентрацию калия в инкубационной среде измеряли потенциометрически с помощью стеклянного K^+ -чувствительного электрода при 26° в условиях рН-стагирования. Инкубационная смесь содержала 0,5 М маннит, 2 мМ $MgSO_4$, 1 мМ КСl и бактериальные клетки — 2,8 мг сухого веса в 1 мл. Энергетическим субстратом для клеток *M. lysodeikticus* служила глюкоза, аэробные условия обеспечивались непрерывным продуванием воздухом. Этапольный раствор циклодепептида или такое же

количество спирта к клеткам *S. faecalis* добавляли после установления постоянной фоновой скорости выхода калия из клеток, а к клеткам *M. lysodeikticus* — через 2 мин после начала активного поглощения ионов калия. Приведенные на рис. 2 и 3 результаты вычислены как разность между количеством внеклеточного калия в суспензии через 1 мин после добавления соединения и количеством калия через то же время после добавления этанола.

Антимикробную активность циклодецепептидов испытывали в описанных ранее условиях [10] методом пробирочных серийных разведений. Исследуемые соединения вводили в среду в виде спиртового раствора таким образом, чтобы конечная концентрация этанола составляла 2%. В контрольные пробирки добавляли то же количество спирта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. (1974) Мембрано-активные комплексы, «Наука», М.
2. Shemyakin M. M., Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Antonov V. K., Vinogradova E. I., Shkrob A. M., Malenkov G. G., Evstratov A. V., Laine I. A., Melnik E. I., Ryabova I. D. (1969) *J. Membr. Biol.*, **1**, 402—430.
3. Ovchinnikov Yu. A. (1974) *FEBS Lett.*, **44**, 1—21.
4. Haynes D. H., Wiens Th., Pressman B. C. (1974) *J. Membr. Biol.*, **18**, 23—38.
5. Block M. C., De Gier J., Van Deenen L. L. M. (1974) *Biochim. et biophys. acta*, **367**, 202—209.
6. Block M. C., De Gier J., Van Deenen L. L. M. (1974) *Biochim. et biophys. acta*, **367**, 210—224.
7. McLaughlin S. G. A., Eisenberg M. (1975) *Ann. Rev. Biophys. Bioengineering*, **4**, 335—367.
8. Harold F. M., Baarda J. R. (1967) *J. Bacteriol.*, **94**, 53—60.
9. Pressman B. C. (1967) in *Proc. Intern. Symp. on the mechanism of action of fungicides and antibiotics* (Castle Reinhardbrunn, Germany, May 1966), pp. 3—9, Akad. Verlag, Berlin.
10. Ryabova I. D., Gorneva G. A., Ovchinnikov Yu. A. (1975) *Biochim. et biophys. acta*, **401**, 109—118.
11. Harold F. M., Pavlasova E., Baarda J. R. (1970) *Biochim. et biophys. acta*, **196**, 235—244.
12. Gale E. F., Llewellyn J. M. (1972) *Biochim. et biophys. acta*, **266**, 182—205.
13. Bhattacharyya P., Epstein W., Silver S. (1971) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **68**, 1488—1492.
14. Kaback H. R., Milner L. S. (1970) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **66**, 1008—1015.
15. Barnes E. M. Jr., Kaback H. R. (1970) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **66**, 1190—1198.
16. Лев А. А., Бужинский Э. П. (1967) *Цитология*, **9**, 102—106.
17. Mueller P., Rudin D. O. (1967) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **26**, 398—404.
18. Ivanov V. T., Evstratov A. V., Sumsкая L. V., Melnik E. I., Chumburidze T. S., Portnova S. L., Balashova T. A., Ovchinnikov Yu. A. (1974) *FEBS Lett.*, **36**, 65—71.
19. Шемякин М. М., Виноградова Е. И., Рябова И. Д., Фомина Л. А., Савасарян А. А. (1973) *Химия природн. соедин.*, 241—248.
20. Виноградова Е. И., Фомина Л. А., Рябова И. Д., Иванов В. Т., (1974) *Химия природн. соедин.*, 278—286.
21. Иванов В. Т., Лайне И. А., Рябова И. Д., Овчинников Ю. А. (1970) *Химия природн. соедин.*, 744—754.
22. Шемякин М. М., Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Евстратов А. В., Михалева И. И., Рябова И. Д. (1972) *Ж. общ. химии*, **42**, 2320—2334.
23. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Mikhaleva I. I. (1971) *Tetrahedron Lett.*, 159—162.
24. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Evstratov A. V., Mikhaleva I. I., Bystrov V. F., Portnova S. L., Balashova T. A., Meshcheryakova E. N., Tulchinsky V. M., (1975) *Int. J. Pept. Prot. Res. Commun.*, **6**, 465—498.
25. Grell E., Funck Th., Eggers F. (1974) in *Membranes* (Eisenman J., ed.), vol. 3, pp. 151—244, N. Y.
26. Roeske R. W., Isaak S., King T. E., Steinrauf L. K. (1974) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **57**, 554—561.
27. Prince R. C., Crofts A. R., Steinrauf L. K. (1974) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **59**, 697—704.
28. Шемякин М. М., Виноградова Е. И., Фейгина М. Ю., Алданова Н. А., Шведцов Ю. Б., Фомина Л. А. (1966) *Ж. общ. химии*, **36**, 1391—1412.

29. Шемякин М. М., Овчинников Ю. А., Кириюшкин А. А., Иванов В. Т. (1965) Изв. АН СССР. Сер. хим., 1623—1630.
30. Смирнова Г. М., Блинова И. Н., Колодцкая Т. И., Хохлов А. С., (1970) Антибиотики, 5, 387—392.

Поступила в редакцию
15.III.1976

IONOPHORIC PROPERTIES AND THE MODE OF ANTIMICROBIAL ACTION OF VALINOMYCIN, ENNIATINS AND THEIR SYNTHETIC ANALOGS

GORNEVA G. A., CHUMBURIDZE T. S., FONINA L. A.,
EVSTRATOV A. V., RYABOVA I. D., IVANOV V. T.,
OVCHINNIKOV Yu. A.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The mode of action of valinomycin, enniatins and their synthetic analogs was studied. A correlation between the K^+ -binding properties of these compounds, their influence on the K^+ -permeability of bilayer lipid membranes, their effect on K^+ -transport in bacterial cells and the dependence of the antibacterial activity on the K^+ content of the medium was investigated. The glycolysing *S. faecalis* and respiring *M. lysodeikticus* were used as bacterial objects. The results obtained show that inhibition of the bacterial growth by valinomycin and its analogs is due to the induction of K^+ fluxes through plasmic membranes down electrochemical gradient. Antimicrobial activity of the enniatins is associated not only with their ability to facilitate K^+ -transport but also with some other, yet unknown, properties.