

=====

REVIEW RESEARCH PAPERS

=====

IRSTI: 62.09.39, 31.23.25

S.D. ZHANTLESSOVA^{1*}, A.K. SADANOV¹, B.B. BAIMAKHANOVA¹, O.N. LAKHK¹,
A.S. BALGIMBAEVA¹, L.P. TRENOZHNIKOVA¹, V.E. BEREZIN¹,
S.E. ORAZYMBET¹, A.S. KISTAUBAYEVA^{1,2}, A.D. MASSIRBAYEVA¹,
M.B. YERDENBEKOVA¹, T.D. DOLOTKELDIEVA³

¹Research and Production Center of Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan

²Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

³Kyrgyz-Turkish «Manas» University, Bishkek, Kyrgyzstan

*e-mail: sirina.zhantlessova@mail.ru

DIVERSITY OF ACTINOMYCETES AND THEIR ROLE AS ANTIBIOTIC PRODUCERS

doi:10.53729/MV-AS.2024.01.01

Abstract

Actinomycetes are universal producers of a variety of secondary metabolites, including antibiotics. According to the World Health Organization (WHO), antibiotic resistance is currently one of the biggest threats to human health, food security and development. This review summarizes information about actinomycetes and their ability to produce antibiotics. The search for a variety of natural compounds provides the opportunity to obtain antibiotics with different chemical structures and mechanisms of action. Many ecological niches remain unexplored and need to be explored to increase the diversity of new actinomycetes. Recent advances and promising directions for future research in this area are reviewed. Since different strains of actinomycetes produce different compounds, it is necessary to intensify research on screening and isolating new strains to find new biologically active substances.

Keywords: actinomycetes, antibiotics, secondary metabolites.

Initially, the classification of actinomycetes caused difficulties. Some scientists classified them as *Eubacteriales* or higher bacteria, while others believed that they were closer to hypomycetes or lower fungi. After much speculation and the collection of vast amounts of data, actinomycetes are now classified as the phylum *Actinomycetota*, formerly known as *Actinobacteria* [1]. These are gram-positive bacteria that form extensive branching substrates and aerial mycelium.

For bacteria, they have a relatively large genome (size up to ~12 Mb), consisting of DNA with a high content of guanine-cytosine (up to 74 mol. %). Their growth is characterized by the formation of branching filaments and rods that form a typical unicellular mycelium, especially in the initial stages of growth [2]. Usually, the hyphae do not form septa, but under certain conditions they can become septate. When grown on agar nutrient medium, actinomycetes branch, forming a network of hyphae growing both on and under the surface of the agar. Hyphae on the nutrient medium surface are called aerial hyphae, and hyphae below the surface are called substrate hyphae. *Streptomyces*, for example, are characterized by the presence of aerial mycelium in laboratory conditions, while the aerial mycelium of *Nocardia* may be invisible. Actinomycetes reproduce by special sporulating bodies or parts of vegetative mycelium [2]. Most actinomycetes are immobile. If motility is present, it is limited to flagellated spores.

Actinomycetes are primarily soil dwellers, but they are also found in a wide variety of aquatic ecosystems, including sediments from the deep sea and even the Mariana Trench. Their presence has been reported in extreme conditions, especially in cryophilic regions, such as in soil

taken from Antarctica and even in desert soil [3,4]. Comparative studies have shown that the population of actinomycetes is most numerous in soils of the surface layer and gradually decreases with increasing depth; individual strains of actinomycetes are present in all soil layers [5].

Actinomycetes are heterotrophs. Many of them are aerobic, and some, such as *Actinomyces*, are anaerobic. Most are strict saprophytes, and some are the result of parasitic or mutualistic relationships with plants and animals. Actinomycetes grow on conventional bacteriological media, such as nutrient, tryptone, blood, starch-casein agar, Gause 1, Gause 2, etc. (Figure 1). *Sporoactinomycetes* require special nutrient media to differentiate and form characteristic spores and pigments. Some of these media are not commercially available and must be prepared in the laboratory. Pale, shiny, hard colonies of *Streptomyces* species on nutrient agar can transform into bright yellow colonies with powdery white aerial mycelium and arthrospore spirals when subcultured on more suitable media such as oatmeal or inorganic salts and starch agar.



Figure 1 – Colonies of *Streptomyces* spp. isolated from soil, grown on agar nutrient media after 7-day incubation at +28°C

Genes involved in the biosynthesis of antibiotics and other metabolites related to secondary metabolism are in the genome of the microorganism and in plasmids. They are grouped into very long operons. It is usually possible to identify coding and regulatory sequences that can stimulate or inhibit gene expression in response to specific environmental changes. These genes encode enzymes involved in the assembly and editing of a bioactive compound, protecting the cell from its toxicity, and facilitating its expulsion into the environment [6,7].

It is worth noting that the production of secondary metabolites in actinomycetes strictly depends on the morphological and physiological differentiation of cells. Such factors as nutrient concentration and availability, presence of competitors in the environment, metabolites and cell density can influence gene expression and the set of enzymes within the cell [8].

Antibiotics are truly called “miracle medicine” for their success in the fight against pathogenic microorganisms. They attack almost all types of microbial activity: DNA, RNA and protein synthesis, membrane function, electron transport, sporulation [9]. Before the discovery of antibiotics, it was impossible to treat people with infectious diseases. Antimicrobial resistance has now become a major public health problem. This has compromised the effective prevention and treatment of a wide range of diseases caused by various pathogens that are no longer sensitive to commonly used antibiotics. To combat the problem of resistance, studies are constantly being conducted to discover new medicines.

The antibiotic activity of a molecule depends on its chemical structure and therefore on its affinity for a specific biological target. Antibiotics produced by actinomycetes are divided into several main classes: aminoglycosides (streptomycin and kanamycin), ansamycins (rifampin), anthracyclines (doxorubicin), β -lactams (cephalosporins), macrolides (erythromycin) and

tetracycline [10–12]. Table 1 shows examples of antibiotics with different mechanisms of action and their producers. The specificity of the action of antibiotics is due to the disruption of the most important processes associated exclusively with the survival of bacteria.

Table 1 – Antibiotics with different mechanisms of action and a variety of genera of actinomycete producers

Actinomycetes	Antibacterial compound	Activity spectrum
<i>Nocardia</i> sp. [13]	Thiolactomycin	Inhibition of fatty acid synthesis
<i>Verrucospora</i> AB-18-032 [14]	Abyssomycins	Abyssomycin C is active against gram-positive bacteria, including <i>Enterococcus faecalis</i> , vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus thuringiensis</i> , <i>Micrococcus luteus</i> and MRSA
<i>Streptomyces</i> sp. [15]	Chaxamycin D	Effective against gram-positive bacteria, including <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptomyces griseus</i> [16]	Streptocin	Inhibits bacterial protein synthesis
<i>Streptomyces</i> sp. QD01-2 [17]	Gilvocarcin HE	Effective against <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Actinopolyspora</i> [18]	Erythromycin	Effective against gram-positive bacteria, including <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Corynebacterium diphtheria</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium minutissimum</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> , also against gram-negative bacteria, including <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> and <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Streptomyces ambofaciens</i> [19]	Spiramycin	Inhibits protein biosynthesis due to the rapid destruction of polyribosomes by binding to the 50S ribosomal subunit
<i>Micromonospora rifamycinica</i> [20]	Rifamycin	Effective against mycobacteria
<i>Streptomyces</i> sp. strain CNH365 [21]	Anthracycline	Effective against <i>Bacillus anthracis</i> , MRSA, and VRSA
<i>Amycolatopsis orientalis</i> [22]	Vancomycin	Inhibits cell wall synthesis
<i>Streptomyces formicae</i> KY5 [23]	Formicamycins A-L	Effective against MRSA, vancomycin-resistant enterococci, but does not show activity against gram-negative bacteria

The current arsenal of antimicrobials mainly consists of natural substances derived from either actinomycetes or fungi [24,25]. Among actinomycetes, about 7600 compounds are produced by *Streptomyces* species. Some of these secondary metabolites are potent antibiotics. About 70% of antibiotics are produced by this group of actinomycetes. Moreover, *Streptomyces* produce a variety of non-antibiotic bioactive metabolites, including enzymes, enzyme inhibitors, immunological regulators, antioxidants, and other substances [26,27]. The genus *Streptomyces* includes more than 1100 tested species that produce specialized metabolites that form the basis of ~50% of clinically used antibiotics [28].

In Kazakhstan, the antibiotic roseofungin was developed, the producer of which is the strain *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* AS-20.14. The antibiotic produced by this strain is called “roseofungin” by analogy with the name of the producer culture and the presence of antifungal activity. It was discovered and studied in the 70s of the 20th century by a group of Kazakh scientists. Based on this antibiotic, the antifungal medicine “Roseofungin-AS, ointment 2%” is produced, introduced into clinical use in 2017. The antibiotic is active against pathogens

of superficial and deep mycoses – trichophytosis, microsporia, favus, candidiasis, cryptococcosis, sporotrichosis, chromomycosis, aspergillosis and others [29].

The ability of members of *Streptomyces* genus to produce commercially valuable antibiotics remains unsurpassed, perhaps due to the very large DNA content of these bacteria [30]. Currently, more than 625 genome sequences of *Streptomyces* genus alone are available [31]. Genomic analysis shows that less than 10% of the genetic potential of antibiotic producers is currently being exploited [32], implying the existence of a huge untapped genetic reservoir for drug discovery.

In 2002, the first genome sequence of *Streptomyces* was published [33]. This was the genome sequence of the actinomycete *Streptomyces coelicolor*. The analysis revealed that *S. coelicolor* contains 22 secondary metabolite gene clusters but produces only four of the encoded metabolites under laboratory conditions. Thus, new methods are needed to access the biosynthetic potential of these compounds, including modification of nutrient conditions in the medium, cocultivation with other microorganisms or chemical elicitors, and genetic recombination of biosynthetic gene clusters.

Modern methods of molecular biology and genetics provide researchers with tools to increase the efficiency of searching for new microbial specific molecular targets and biologically active compounds. Screening methods are becoming more sophisticated and accurate and are mainly based on [34]:

- (i) using antisense RNA;
- (ii) new adjuvant molecules;
- (iii) new natural microorganisms resistant to antibiotics;
- (iv) new cultivation methods of microorganisms;
- (v) activation of silent operons responding to secondary metabolism.

Over the past two decades, the proportion of non-streptomycete actinomycetes (rare actinomycetes) has increased significantly and amounted to 25–30% of all known antibiotics [35].

The term "rare" actinomycetes represents the group of all actinomycete genera excluding *Streptomyces*. The ABL database describes the relative distribution of strains producing bioactive compounds among rare actinomycetes according to the number of bioactive metabolites they produce (Figure 2).

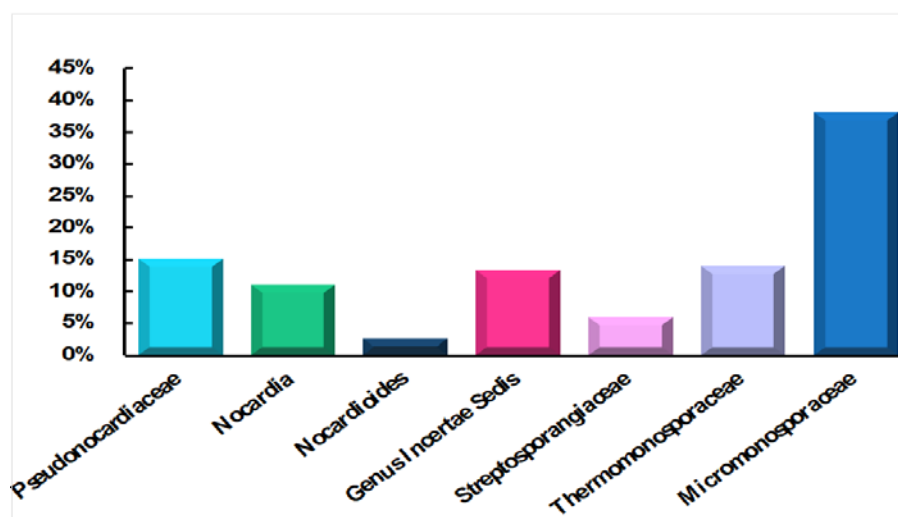


Figure 2 – Distribution of producing strains among rare actinomycetes (according to the classification published in the atlas of actinomycetes of Japan) [36]

Contrary to popular belief, the name “rare actinomycetes” does not reflect their abundance in nature, but the fact that they are relatively little studied compared to *Streptomyces* genus.

Increasing evidence suggests that the “rare” ones should be excluded, as studies of, for example, the genera *Amycolatopsis*, *Micromonospora*, *Pseudonocardia*, *Saccharopolyspora* and *Salinospora* have revealed chemically diverse and novel specialized metabolites. The potential of these genera has been the focus of recent review articles [37–39]. Thus, in the search for new antimicrobial agents, it is necessary to expand research into these underrepresented genera.

The relevance of rare actinomycetes can also be confirmed by the fact that many of the successful antibiotics currently available on the market are produced by them. For example, rifamycin is produced by *Amycolatopsis mediterranei*, erythromycin by *Saccharopolyspora erythraea*, teicoplanin by *Actinoplanes teichomyceticus*, vancomycin by *Amycolatopsis orientalis*, and gentamicin by *Micromonospora purpurea*.

The longest clinically used antibacterial drug based on rare actinomycetes is the macrolide antibiotic erythromycin, produced by *Saccharopolyspora erythraea*, introduced more than 70 years ago [40]. Macrolide antibiotics inhibit protein synthesis of the pathogen and are particularly useful in the treatment of upper respiratory tract infections. However, erythromycin is susceptible to acid instability, which is associated with common gastrointestinal side effects [41]. To overcome these limitations, semisynthetic variants have been developed, with clarithromycin and azithromycin standing out as the most successful [42].

Vancomycin, a glycopeptide antibiotic produced by *Amycolatopsis orientalis*, inhibits cell wall biosynthesis by binding to a lipid-II precursor [43]. It is an antibiotic with a narrow spectrum of antimicrobial activity. Active against gram-positive microorganisms: *Staphylococcus* spp. (penicillinase-forming and methicillin-resistant strains), *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* (including penicillin-resistant strains), *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp. [43]. Of all the listed gram-positive microorganisms, resistance to vancomycin can be detected in certain strains of enterococci, but it is extremely rare. Vancomycin is not active against gram-negative microorganisms, since its large molecule is not able to penetrate the outer membrane of the microbial cell.

The latest approved antibacterial drug produced by a rare actinomycete is the antibiotic fidaxomicin [44]. Since fidaxomicin contains an 18-membered lactone ring in its structure, it is called a macrocyclic lactone antibiotic. This is a new macrolide drug effective for the treatment of diarrhea caused by *Clostridioides* (formerly *Clostridium*) *difficile* in adults and children over 6 months of age. Fidaxomicin has a bactericidal effect and inhibits RNA synthesis by bacterial RNA polymerase.

Conclusion

Microbial diversity is known to represent enormous potential, and it is reliably estimated that less than 1% of this diversity is currently represented in the world's microbial culture collections. Of particular interest are previously unexplored substrates, ecological niches and regions. These regions are biodiversity hotspots, where it is believed that local environmental influences may lead to the development of new secondary metabolic pathways.

Actinomycetes are among the most important prokaryotes in biotechnology and represent a major reservoir of key secondary metabolites. Diverse genera of rare actinomycetes, which previously could only be discovered by chance using conventional dilution methods, can now be successfully isolated.

Undoubtedly, in the near future we will see new advances in the field of biotechnology and microbiological methods aimed at optimizing the discovery of new antibiotics. The development of new strategies for screening actinomycetes, studies of the mechanisms of antibiotic action and the identification of new targets, as well as the application of new genetic methods and optimization of relevant biosynthetic pathways are expected to expand the production of bioactive compounds.

Funding

The work was carried out within the framework of program-targeted funding of the

Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (IRN BR21882248 «Development and organization of original domestic medicines production according to GMP standards» (2023-2025).

References:

- 1 Oren A., Garrity G.M. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2021, 71: 005056. (doi: 10.1099/ijsem.0.005056)
- 2 Waksman S.A. On the Classification of Actinomycetes. *J Bacteriol.* 1940, 39: 549–558. (doi: 10.1128/jb.39.5.549-558.1940)
- 3 Chaudhary H.S., Soni B., Shrivastava A.R., Shrivastava S. Diversity and Versatility of Actinomycetes and its Role in Antibiotic Production. *J Appl Pharm Sci.* 2013, 3: S83–S84. (doi: 10.7324/JAPS.2013.38.S14)
- 4 Ngamcharungchit C., Chaimusik N., Panbangred W., Euanorasetr J., Intra B. Bioactive Metabolites from Terrestrial and Marine Actinomycetes. *Molecules.* 2023, 28, 5915. (doi: 10.3390/molecules28155915)
- 5 Takahashi Y., Omura S. Isolation of new actinomycete strains for the screening of new bioactive compounds. *J Gen Appl Microbiol.* 2003, 49: 141–154. (doi: 10.2323/jgam.49.141)
- 6 Nodwell J.R. Antimicrobials: Expressing antibiotic gene clusters. *Nat Microbiol.* 2017, 2: 17061. (doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.61)
- 7 Craney A., Ahmed S., Nodwell J. Towards a new science of secondary metabolism. *J Antibiot (Tokyo).* 2013, 66: 387–400. (doi: 10.1038/ja.2013.25)
- 8 Thomashow L.S., Bonsall R.F., David M. Secondary metabolites in soil ecology. Springer, Berlin Heidelberg. 2008, 14: 23–36. (https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-74543-3_2)
- 9 Kohanski M.A., Dwyer D.J., Collins J.J. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol.* 2010, 8: 423–435. (doi: 10.1038/nrmicro2333)
- 10 Floss H.G., Yu T.-W. Lessons from the rifamycin biosynthetic gene cluster. *Curr Opin Chem Biol.* 1999, 3: 592–597. (doi: 10.1016/S1367-5931(99)00014-9)
- 11 Kremer L.C., van Dalen E.C., Offringa M., Ottenkamp J., Voûte P.A. Anthracycline-Induced Clinical Heart Failure in a Cohort of 607 Children: Long-Term Follow-Up Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2001, 19: 191–196. (doi: 10.1200/JCO.2001.19.1.191)
- 12 Kollef M.H. New antimicrobial agents for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Crit Care Resusc.* 2009, 11: 282–286. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001879/>)
- 13 Sasaki H., Oishi H., Hayashi T., Matsuura I., Ando K., Sawada M. Thiolactomycin, a new antibiotic. II. Structure elucidation. *J Antibiot (Tokyo).* 1982, 35: 396–400. (doi: 10.7164/antibiotics.35.396)
- 14 Rahman H., Austin B., Mitchell W., Morris P., Jamieson D., Adams D., Spragg A.M., Schweizer M. Novel Anti-Infective Compounds from Marine Bacteria. *Mar Drugs.* 2010, 8: 498–518. (doi: 10.3390/md8030498)
- 15 Rateb M.E., Houssen W.E., Arnold M., Abdelrahman M.H., Deng H., Harrison W.T., Okoro C.K., Asenjo J.A., Andrews B.A., Ferguson G., et al. Chaxamycins A–D, Bioactive Ansamycins from a Hyper-arid Desert *Streptomyces* sp. *J Nat Prod.* 2011, 74: 1491–1499. (doi: 10.1021/np200320u)
- 16 Kupferberg A.B., Styles H., Singher H.O., Waksman S.A. The production of streptocin by different strains of *Streptomyces griseus*. *J Bacteriol.* 1950, 59: 523–526. (doi: 10.1128/jb.59.4.523-526.1950)
- 17 Hou J., Liu P., Qu H., Fu P., Wang Y., Wang Z., Li Y., Teng X., Zhu W. Gilvocarcin HE: a new polyketide glycoside from *Streptomyces* sp. *J Antibiot (Tokyo).* 2012, 65: 523–526. (doi: 10.1038/ja.2012.61)
- 18 Huang S.-X., Zhao L.-X., Tang S.-K., Jiang C.-L., Duan Y., Shen B. Erythronolides H and I, new erythromycin congeners from a new halophilic actinomycete *Actinopolyspora* sp. YIM90600. *Org Lett.* 2009, 11: 1353–1356. (doi: 10.1021/ol900143j)
- 19 Louns A., Lebrihi A., Benslimane C., Lefebvre G., Germain P. Glycerol effect on spiramycin production and valine catabolism in *Streptomyces ambofaciens*. *Curr Microbiol.* 1995, 31: 304–311. (doi: 10.1007/BF00314585)
- 20 Majumdar S. Reclassification of *Amycolatopsis orientalis* DSM 43387 as *Amycolatopsis benzoatilytica* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2006, 56: 199–204. (doi: 10.1099/ijss.0.63766-0)

- 21 Rodríguez V., Martín J., Sarmiento-Vizcaíno A., de la Cruz M., García L.A., Blanco G., Reyes F. Anthracimycin B, a Potent Antibiotic against Gram-Positive Bacteria Isolated from Cultures of the Deep-Sea *Actinomycete Streptomyces cyaneofuscatus* M-169. *Mar Drugs*. 2018, 16. (doi: 10.3390/md16110406)
- 22 Levine D.P. Vancomycin: A History. *Clinical Infectious Diseases*. 2006, 42: S5–S12. (doi: 10.1086/491709)
- 23 Devine R., McDonald H.P., Qin Z., Arnold C.J., Noble K., Chandra G., Wilkinson B., Hutchings M.I. Re-wiring the regulation of the formicamycin biosynthetic gene cluster to enable the development of promising antibacterial compounds. *Cell Chem Biol*. 2021, 28: 515-523.e5. (doi: 10.1016/j.chembiol.2020.12.011)
- 24 Butler M.S., Buss A.D. Natural products — The future scaffolds for novel antibiotics? *Biochem Pharmacol*. 2006, 71: 919–929. (doi: 10.1016/j.bcp.2005.10.012)
- 25 Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *J Nat Prod*. 2007, 70: 461–477. (doi: 10.1021/np068054v)
- 26 Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J Nat Prod*. 2012, 75: 311–335. (doi: 10.1021/np200906s)
- 27 Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *J Antibiot* (Tokyo). 2012, 65: 385–395. (doi: 10.1038/ja.2012.27)
- 28 Hutchings M.I., Truman A.W., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019, 51: 72–80. (doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008)
- 29 Sadanov A.K., Berezin V.E., Trenozhnikova L.P., Balgimbaeva A.S. Mikozy cheloveka i protivogribovye preparaty. Almaty, 2016, 315. (<https://pps.kaznu.kz/kz/Main/FileShow2/213940/76/1/17127/0>)
- 30 Kurtboke I. Bacteriophages [Internet]. Rijeka: IntechOpen. 2012. (doi: 10.5772/1065)
- 31 Blin K., Pascal Andreu V., de los Santos E.L., Del Carratore F., Lee S.Y., Medema M.H., Weber T. The antiSMASH database version 2: a comprehensive resource on secondary metabolite biosynthetic gene clusters. *Nucleic Acids Res*. 2019, 47: D625–D630. (doi: 10.1093/nar/gky1060)
- 32 Nett M., Ikeda H., Moore B.S. Genomic basis for natural product biosynthetic diversity in the actinomycetes. *Nat Prod Rep*. 2009, 26: 1362. (doi: 10.1039/b817069j)
- 33 Bentley S.D., Chater K.F., Cerdeño-Tárraga A.-M., Challis G.L., Thomson N.R., James K.D., Harris D.E., Quail M.A., Kieser H., Harper D., et al. Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Nature*. 2002, 417: 141–147. (doi: 10.1038/417141a)
- 34 Genilloud O. Actinomycetes: still a source of novel antibiotics. *Nat Prod Rep*. 2017, 34: 1203–1232. (doi: 10.1039/C7NP00026J).
- 35 Ding T., Yang L.-J., Zhang W.-D., Shen Y.-H.. The secondary metabolites of rare actinomycetes: chemistry and bioactivity. *RSC Adv*. 2019, 9: 21964–21988. (doi: 10.1039/c9ra03579f)
- 36 Tiwari K., Gupta R.K. Rare actinomycetes: a potential storehouse for novel antibiotics. *Crit Rev Biotechnol*. 2012, 32: 108–132. (doi: 10.3109/07388551.2011.562482)
- 37 Amin D.H., Abdallah N.A., Abolmaaty A., Tolba S., Wellington E.M. Microbiological and molecular insights on rare Actinobacteria harboring bioactive prospective. *Bull Natl Res Cent*. 2020, 44: 5. (doi: 10.1186/s42269-019-0266-8)
- 38 Ding T., Yang L.-J., Zhang W.-D., Shen Y.-H. The secondary metabolites of rare actinomycetes: chemistry and bioactivity. *RSC Adv*. 2019, 9: 21964–21988. (doi: 10.1039/C9RA03579F)
- 39 Lazzarini A., Cavaletti L., Toppo G., Marinelli F. Rare genera of actinomycetes as potential producers of new antibiotics. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2000, 78: 399–405. (doi: 10.1023/A:1010287600557)
- 40 McGuire J.M., Bunch R.L., Anderson R.C., Boaz H.E., Flynn E.H., Powell H.M., Smith J.W. Ilotycin, a new antibiotic. *Antibiot Chemother (Northfield)*. 1952, 2: 281–283. (<https://europepmc.org/article/med/13015030>)
- 41 Weber F.H., Richards R.D., McCallum R.W. Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. *Am J Gastroenterol*. 1993, 88: 485–490. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8470625/>)
- 42 Dinos G.P. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol*. 2017, 174: 2967–2983. (doi: 10.1111/bph.13936)
- 43 McCormick M.H., McGuire J.M., Pittenger G.E., Pittenger R.C., Stark W.M. Vancomycin, a new antibiotic. I. Chemical and biologic properties. *Antibiot Annu*. 1955, 3: 606–611.

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13355336/>)

44 Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A. Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015, 26: 305–312. (doi: 10.1155/2015/934594)

С.Д. ЖАНТЛЕСОВА^{1*}, А.К. САДАНОВ¹, Б.Б. БАЙМАХАНОВА¹, О.Н. ЛАХК¹,
А.С. БАЛГИМБАЕВА¹, Л.П. ТРЕНОЖНИКОВА¹, В.Э. БЕРЕЗИН¹, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ¹,
А.С. КИСТАУБАЕВА^{1,2}, А.Д. МАСИРБАЕВА¹, М.Б. ЕРДЕНБЕКОВА¹,
Т.Д. ДООЛОТКЕЛЬДИЕВА³

¹Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

²Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

³«Манас» қырғыз-түрік университеті, Бішкек, Қырғызстан

*e-mail: sirina.zhantlessova@mail.ru

АКТИНОМИЦЕТТЕРДІҢ ӘРТҮРЛІЛІГІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ АНТИБИОТИК ӨНДІРУШІЛЕРІ РЕТІНДЕГІ РӨЛІ

Түйін

Актиномицеттер әртүрлі қайталама метаболиттердің, соның ішінде антибиотиктердің әмбебап өндірушілері болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) мәліметтері бойынша, антибиотиктерге төзімділік қазіргі уақытта адам денсаулығына, азық-түлік қауіпсіздігіне және дамуына ең үлкен қауіптердің бірі болып табылады. Бұл шолуда актиномицеттер және олардың антибиотиктер шығару қабілеті туралы мәліметтер жинақталған. Әртүрлі табиғи қосылыстарды іздеу түрлі химиялық құрылымы мен әсер ету механизмі бар антибиотиктерді алуға мүмкіндік береді. Көптеген экологиялық тауашалар әлі зерттелмеген және жаңа актиномицеттердің әртүрлілігін арттыру үшін зерттелуі керек. Осы саладағы болашақ зерттеулердің соңғы жетістіктері мен перспективалық бағыттары қарастырылады. Актиномицеттердің әртүрлі штаммдары әртүрлі қосылыстар түзетіндіктен, жаңа биологиялық белсенді заттарды табу үшін жаңа штаммдарды скринингтік және оқшаулау бойынша зерттеулерді күшейту қажет.

Кілтті сөздер: актиномицеттер, антибиотиктер, қайталама метаболиттер.

МРНТИ: 62.09.39, 31.23.25

С.Д. ЖАНТЛЕСОВА^{1*}, А.К. САДАНОВ¹, Б.Б. БАЙМАХАНОВА¹, О.Н. ЛАХК¹,
А.С. БАЛГИМБАЕВА¹, Л.П. ТРЕНОЖНИКОВА¹, В.Э. БЕРЕЗИН¹, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ¹,
А.С. КИСТАУБАЕВА^{1,2}, А.Д. МАСИРБАЕВА¹, М.Б. ЕРДЕНБЕКОВА¹,
Т.Д. ДООЛОТКЕЛЬДИЕВА³

¹Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

²Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

³Кыргызско-турецкий университет «Манас», Бишкек, Кыргызстан

*e-mail: sirina.zhantlessova@mail.ru

РАЗНООБРАЗИЕ АКТИНОМИЦЕТОВ И ИХ РОЛЬ КАК ПРОДУЦЕНТОВ АНТИБИОТИКОВ

doi:10.53729/MV-AS.2024.01.01

Аннотация

Актиномицеты являются универсальными продуцентами разнообразных вторичных метаболитов, в том числе и антибиотиков. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), устойчивость к антибиотикам в настоящее время является одной из самых больших угроз

для здоровья человечества, продовольственной безопасности и развития. В этом обзоре обобщены сведения об актиномицетах и их способности продуцировать антибиотики. Поиск разнообразных природных соединений предоставляет возможность получения антибиотиков с различной химической структурой и механизмом действия. Многие экологические ниши все еще остаются неисследованными, и их необходимо изучить для увеличения разнообразия новых актиномицетов. Рассматриваются последние достижения и перспективные направления исследований в этой области. В связи с тем, что различные штаммы актиномицетов продуцируют разные соединения, необходимо активизировать исследования по скринингу и выделению новых штаммов для изыскания новых биологически активных веществ.

Ключевые слова: актиномицеты, антибиотики, вторичные метаболиты.

Первоначально классификация актиномицетов вызывала затруднения. Одни ученые относили их к *Eubacteriales* или высшим бактериям, а другие полагали, что они ближе к гифомицетам или низшим грибам. В настоящее время актиномицеты классифицируются как тип *Actinomycetota*, ранее известный как *Actinobacteria* [1]. Это грамположительные бактерии, образующие обширные ветвящиеся субстраты и воздушный мицелий.

Для бактерий они обладают относительно большим геномом (размером до ~12 Мб), состоящим из ДНК с высоким содержанием гуанин-цитозина (до 74 мол. %). Их рост характеризуется формированием ветвящихся нитей и палочек, образующих типичный одноклеточный мицелий, особенно на начальных стадиях роста [2]. Обычно гифы не образуют перегородок, но при определенных условиях могут стать перегородчатыми. При выращивании на агаризованной питательной среде актиномицеты разветвляются, образуя сеть гиф. Гифы на поверхности питательной среды называются воздушными, а гифы под поверхностью — гифами субстрата. Стрептомицеты, например, характеризуются наличием воздушного мицелия в лабораторных условиях, в то время как у нокардий воздушный мицелий может быть невидимым. Актиномицеты размножаются специальными спорулирующими телами или частями вегетативного мицелия [2]. Большинство актиномицетов неподвижны. Если подвижность присутствует, она ограничивается жгутиковыми спорами.

В основном актиномицеты являются обитателями почвы, но также они обнаруживаются в самых разных водных экосистемах, включая отложения, полученные из глубин моря, и даже из Марианской впадины. Сообщалось об их присутствии в экстремальных условиях, особенно в криофильных регионах, например, в почве, взятой из Антарктиды, и даже в почве пустыни [3,4]. Сравнительными исследованиями показано, что популяция актиномицетов наиболее многочисленна в почвах поверхностного слоя и постепенно снижается с увеличением глубины; отдельные штаммы актиномицетов присутствуют во всех слоях почвы [5].

Актиномицеты являются гетеротрофами. Многие относятся к аэробам, но некоторые, например *Actinomyces*, анаэробы. Большинство из них строгие сапрофиты, а некоторые являются результатом паразитических или мутуалистических связей с растениями и животными. Актиномицеты растут на обычных бактериологических средах, таких как питательный, триптон-соевый, кровяной, крахмало-казеиновый агар, Гаузе 1, Гаузе 2 и т. д. (Рисунок 1). *Sporoactinomycetes* требуют особых питательных сред для дифференциации и формирования характерных спор и пигментов. Некоторые из этих сред коммерчески недоступны и их готовят в лаборатории. Бледные, блестящие, твердые колонии видов *Streptomyces* на питательном агаре могут трансформироваться в ярко-желтые колонии с порошкообразным белым воздушным мицелием и спиралями артростор при субкультивировании на более подходящей среде, как овсяная или агар с неорганическими солями и крахмалом.



Рисунок 1 – Колонии *Streptomyces* spp., выделенных из почвы и выращенные на агаризованных питательных средах, после 7-дневной инкубации при +28°C

Гены, участвующие в биосинтезе антибиотиков и других метаболитов, относящихся к вторичному метаболизму, расположены в геноме микроорганизма и плазмидах. Они сгруппированы в очень длинные опероны. Обычно можно идентифицировать кодирующие и регуляторные последовательности, которые способны стимулировать или ингибировать экспрессию генов, реагируя на определенные изменения окружающей среды. Эти гены кодируют ферменты, участвующие в сборке и редактировании биоактивного соединения, защите клетки от его токсичности и облегчении ее вытеснения в окружающую среду [6, 7].

Стоит отметить, что продукция вторичных метаболитов у актиномицетов строго зависит от морфологической и физиологической дифференцировки клеток. Такие факторы, как концентрация и доступность питательных веществ, появление конкурентов в среде, метаболиты и плотность клеток, могут влиять на экспрессию генов и набор ферментов внутри клетки [8].

Антибиотики поистине называют «чудо-лекарствами» за их успех в борьбе с патогенными микроорганизмами. Они атакуют практически все виды микробной активности: синтез ДНК, РНК и белка, мембранную функцию, транспорт электронов и споруляцию [9]. До открытия антибиотиков лечить людей с инфекционными заболеваниями было невозможно. В настоящее время устойчивость к противомикробным препаратам стала одной из основных проблем общественного здравоохранения. Это поставило под угрозу эффективную профилактику и лечение широкого спектра заболеваний, вызванных различными возбудителями, которые больше не чувствительны к часто используемым антибиотикам. Для борьбы с проблемой резистентности постоянно проводятся исследования по открытию новых лекарственных веществ.

Антибиотическая активность молекулы зависит от ее химической структуры и, следовательно, от ее сродства к конкретной биологической мишени. Антибиотики, продуцируемые актиномицетами, подразделяются на несколько основных классов: аминогликозиды (стрептомицин и канамицин), ансамицины (рифамицин), антрациклины (доксорубицин), β -лактамы (цефалоспорины), макролиды (эритромицин) и тетрациклин [10–12]. В таблице 1 приведены примеры антибиотиков с различными механизмами действия и с их продуцентами. Специфичность действия антибиотиков обусловлена нарушением важнейших процессов, связанных исключительно с выживанием бактерий.

Таблица 1 – Антибиотики с различными механизмами действия и разнообразием родов продуцентов-актиномицетов

Актиномицеты	Антибактериальное соединение	Спектр активности
<i>Nocardia</i> sp. [13]	Тиолактомицин	Ингибирование синтеза жирных кислот
<i>Verrucosipora</i> AB-18-032 [14]	Абиссомицины	Абиссомицин С активен в отношении грамположительных бактерий, включая <i>Enterococcus faecalis</i> , устойчивый к ванкомицину <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus thuringiensis</i> , <i>Micrococcus luteus</i> и MRSA
<i>Streptomyces</i> sp. [15]	Хаксамицин D	Эффективен в отношении грамположительных бактерий, в том числе <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptomyces griseus</i> [16]	Стрептоцин	Ингибирует синтез бактериального белка
<i>Streptomyces</i> sp. QD01-2 [17]	Гилькарцин HE	Эффективен в отношении <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Actinopolyspora</i> [18]	Эритромицин	Эффективен в отношении грамположительных бактерий, включая <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Corynebacterium diphtheria</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium minutissimum</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> , также в отношении грамотрицательных бактерий, включая <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> и <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Streptomyces ambofaciens</i> [19]	Спирамицин	Ингибирует биосинтез белка за счет быстрого разрушения полирибосом путем связывания 50S-субъединицей рибосом
<i>Micromonospora rifamycinica</i> [20]	Рифампицин	Особенно эффективен против микобактерий
<i>Streptomyces</i> sp. штамм CNH365 [21]	Антрацимицин	Обладает активностью против <i>Bacillus anthracis</i> , MRSA и VRSA
<i>Amycolatopsis orientalis</i> [22]	Ванкомицин	Ингибирует синтез клеточной стенки
<i>Streptomyces formicae</i> KY5 [23]	Формикамицины A-L	Эффективны в отношении MRSA, ванкомицин-резистентных энтерококков, но не проявляет активности в отношении грамотрицательных бактерий

Текущий арсенал противомикробных препаратов в основном состоит из природных веществ, продуцируемых либо актиномицетами, либо грибами [24,25]. Среди актиномицетов около 7600 соединений продуцируются видами *Streptomyces*. Некоторые из этих вторичных метаболитов являются мощными антибиотиками. Около 70% антибиотиков синтезируются именно этой группой актиномицетов. Кроме того, *Streptomyces* продуцируют разнообразные неантибиотические биоактивные метаболиты, включая ферменты, ингибиторы ферментов, иммунологические регуляторы, антиоксиданты и прочие вещества [26,27]. Род *Streptomyces* включает более 1100 проверенных видов, продуцирующих специализированные метаболиты, составляющие основу ~50% клинически используемых антибиотиков [28].

В Казахстане разработан антибиотик розеофунгин, продуцентом которого является штамм *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini* AS-20.14. Антибиотик, образуемый данным штаммом назван «розеофунгином» по аналогии с названием культуры продуцента и наличием антифунгальной активности. Он был открыт и изучен в 70-х годах XX века группой казахстанских ученых. На основе данного антибиотика производится противогрибковый препарат «Розеофунгин-АС, мазь 2%», введенный в клиническое

применение в 2017 г. Антибиотик активен в отношении возбудителей поверхностных и глубоких микозов – трихофитии, микроспории, фавуса, кандидозов, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза, аспергиллеза и др. [29].

Способность представителей рода *Streptomyces* продуцировать коммерчески значимые антибиотики остается непревзойденной, возможно, из-за очень большого набора ДНК этих бактерий [30]. В настоящее время доступно более 625 последовательностей генома только рода *Streptomyces* [31]. Анализ генома показывает, что в настоящее время используется менее 10% генетического потенциала продуцентов антибиотиков [32], что подразумевает существование огромного неиспользованного генетического резервуара для открытия новых лекарств.

В 2002 г. была опубликована первая последовательность генома *Streptomyces* [33]. Это была последовательность генома актиномицета *Streptomyces coelicolor*. Анализ показал, что *S. coelicolor* содержит 22 кластера генов вторичных метаболитов, но в действительности производит только четыре из кодируемых метаболитов в лабораторных условиях. Таким образом, необходимы новые методы для доступа к биосинтетическому потенциалу этих соединений, включая модификацию питательных условий в среде, кокультивирование с другими микроорганизмами или химическими элиситорами, а также генетическую рекомбинацию кластеров биосинтетических генов.

Современные методы молекулярной биологии и генетики предоставляют исследователям возможности повышения эффективности поиска новых специфических микробных молекулярных мишеней и биологически активных соединений. Методы скрининга становятся более сложными и точными и в основном базируются на [34]:

- (i) использовании антисмысловой РНК;
- (ii) новых молекулах-адъювантах;
- (iii) новых природных микроорганизмах, устойчивых к антибиотикам;
- (iv) новых методах культивирования микроорганизмов;
- (v) активации молчащих оперонов, отвечающих на вторичный метаболизм.

За последние два десятилетия доля нестрептомицетных актиномицетов (редких актиномицетов) значительно увеличилась и составила 25–30% от всех известных продуцентов антибиотиков [35].

Термин «редкие» актиномицеты представляет собой группу всех родов актиномицетов, за исключением *Streptomyces*. В базе данных ABL описано относительное распределение штаммов-продуцентов биоактивных соединений среди редких актиномицетов по количеству продуцируемых ими биоактивных метаболитов (рисунок 2).

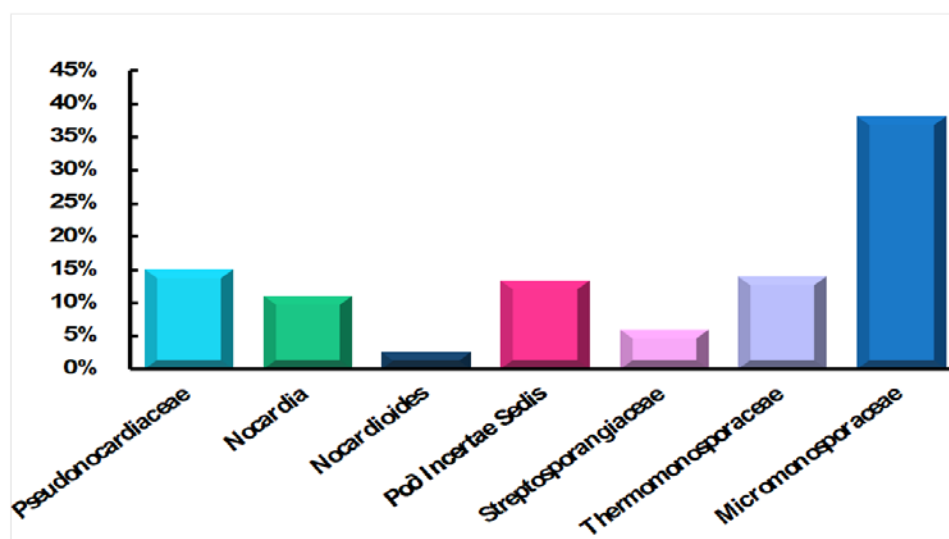


Рисунок 2 – Распределение штаммов-продуцентов среди редких актиномицетов (согласно классификации, опубликованной в атласе актиномицетов Японии) [36]

Вопреки распространённому мнению, наименование «редкие актиномицеты» отражает не их обилие в природе, а то, что они сравнительно мало изучены по сравнению с родом *Streptomyces*. Все больше данных свидетельствует о том, что «редкие» следует исключить, поскольку исследования, например родов *Amycolatopsis*, *Micromonospora*, *Pseudonocardia*, *Saccharopolyspora* и *Salinospira* выявили у них химически разнообразные и новые специализированные метаболиты. Потенциал этих родов был в центре внимания недавних обзорных статей [37–39]. Таким образом, в поисках новых противомикробных агентов необходимо расширять исследования в отношении этих недостаточно представленных родов.

Актуальность редких актиномицетов также подтверждается тем, что многие из успешных антибиотиков, доступных в настоящее время на рынке, производятся ими. Например, рифампицин продуцируется *Amycolatopsis mediterranei*, эритромицин – *Saccharopolyspora erythraea*, тейкопланин – *Actinoplanes teichomyceticus*, ванкомицин – *Amycolatopsis orientalis*, гентамицин – *Micromonospora purpurea*.

Самым долгим клинически используемым антибактериальным препаратом на основе редких актиномицетов является макролидный антибиотик эритромицин, продуцируемый *Saccharopolyspora erythraea*, введенный в применение более 70 лет назад [40]. Макролидные антибиотики ингибируют синтез белка возбудителя и особенно полезны для лечения инфекций верхних дыхательных путей. Тем не менее, эритромицин подвержен кислотной нестабильности, что сопровождается общими побочными эффектами в области желудочно-кишечного тракта [41]. Для преодоления этих ограничений были разработаны полусинтетические варианты, среди которых кларитромицин и азитромицин выделяются как наиболее успешные [42].

Ванкомицин – гликопептидный антибиотик, продуцируемый *Amycolatopsis orientalis*, ингибирует биосинтез клеточной стенки путем связывания с предшественником липида-II [43]. Это антибиотик с узким спектром противомикробной активности. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus* spp. (пенициллиназообразующие и метициллинорезистентные штаммы), *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, резистентные к пенициллину), *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp. [43]. Из всех перечисленных грамположительных микроорганизмов резистентность к ванкомицину может быть выявлена у отдельных штаммов энтерококков, однако крайне редко. В отношении грамотрицательных микроорганизмов ванкомицин не активен, поскольку его крупная молекула не способна проникать через внешнюю мембрану микробной клетки.

Последний одобренный антибактериальный препарат, продуцируемый редким актиномицетом – антибиотик фидаксомицин [44]. Поскольку фидаксомицин содержит в своей структуре 18-членное лактонное кольцо, его называют макроциклическим лактонным антибиотиком. Это новый макролидный препарат, эффективный для лечения диареи, вызванной *Clostridioides* (ранее *Clostridium*) *difficile*, у взрослых и детей в возрасте старше 6 месяцев. Фидаксомицин оказывает бактерицидное действие и тормозит синтез РНК бактериальной РНК-полимеразы.

Заключение

Известно, что микробное разнообразие представляет собой огромный потенциал и, по достоверным оценкам, менее 1% этого разнообразия в настоящее время представлено в мировых коллекциях культур микроорганизмов. Особый интерес вызывают ранее неизведанные субстраты, экологические ниши и регионы. Эти регионы являются «горячими точками» биоразнообразия, где влияние местной окружающей среды может привести к развитию новых вторичных метаболических путей.

Актиномицеты являются одними из наиболее важных прокарриотов в биотехнологии и представляют собой основной резервуар ключевых вторичных метаболитов.

Разнообразные роды редких актиномицетов, которые раньше можно было обнаружить только случайно с помощью обычных методов разведения, теперь можно успешно изолировать.

Несомненно, в ближайшем будущем нас ждут новые достижения в области биотехнологий и микробиологических методов, направленные на оптимизацию изыскания новых антибиотиков. Ожидается, что разработка новых стратегий скрининга актиномицетов, исследований механизмов действия антибиотиков и установление новых мишеней, а также применение новых генетических методов и оптимизация соответствующих путей биосинтеза расширят получение биоактивных соединений.

Финансирование

Работа выполнена в рамках программно-целевого финансирования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН BR21882248 «Разработка и организация производства оригинальных отечественных лекарственных средств по стандартам GMP» (2023-2025 гг.).

Литература:

- 1 Oren A., Garrity G.M. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2021, 71: 005056. (doi: 10.1099/ijsem.0.005056)
- 2 Waksman S.A. On the Classification of Actinomycetes. *J Bacteriol.* 1940, 39: 549–558. (doi: 10.1128/jb.39.5.549-558.1940)
- 3 Chaudhary H.S., Soni B., Shrivastava A.R., Shrivastava S. Diversity and Versatility of Actinomycetes and its Role in Antibiotic Production. *J Appl Pharm Sci.* 2013, 3: S83–S84. (doi: 10.7324/JAPS.2013.38.S14)
- 4 Ngamcharungchit C., Chaimusik N., Panbangred W., Euanorasetr J., Intra B. Bioactive Metabolites from Terrestrial and Marine Actinomycetes. *Molecules.* 2023, 28, 5915. (doi: 10.3390/molecules28155915)
- 5 Takahashi Y., Omura S. Isolation of new actinomycete strains for the screening of new bioactive compounds. *J Gen Appl Microbiol.* 2003, 49: 141–154. (doi: 10.2323/jgam.49.141)
- 6 Nodwell J.R. Antimicrobials: Expressing antibiotic gene clusters. *Nat Microbiol.* 2017, 2: 17061. (doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.61)
- 7 Craney A., Ahmed S., Nodwell J. Towards a new science of secondary metabolism. *J Antibiot (Tokyo).* 2013, 66: 387–400. (doi: 10.1038/ja.2013.25)
- 8 Thomashow L.S., Bonsall R.F., David M. Secondary metabolites in soil ecology. Springer, Berlin Heidelberg. 2008, 14: 23–36. (https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-74543-3_2)
- 9 Kohanski M.A., Dwyer D.J., Collins J.J. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol.* 2010, 8: 423–435. (doi: 10.1038/nrmicro2333)
- 10 Floss H.G., Yu T.-W. Lessons from the rifamycin biosynthetic gene cluster. *Curr Opin Chem Biol.* 1999, 3: 592–597. (doi: 10.1016/S1367-5931(99)00014-9)
- 11 Kremer L.C., van Dalen E.C., Offringa M., Ottenkamp J., Voûte P.A. Anthracycline-Induced Clinical Heart Failure in a Cohort of 607 Children: Long-Term Follow-Up Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2001, 19: 191–196. (doi: 10.1200/JCO.2001.19.1.191)
- 12 Kollef M.H. New antimicrobial agents for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Crit Care Resusc.* 2009, 11: 282–286. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001879/>)
- 13 Sasaki H., Oishi H., Hayashi T., Matsuura I., Ando K., Sawada M. Thiolactomycin, a new antibiotic. II. Structure elucidation. *J Antibiot (Tokyo).* 1982, 35: 396–400. (doi: 10.7164/antibiotics.35.396)
- 14 Rahman H., Austin B., Mitchell W., Morris P., Jamieson D., Adams D., Spragg A.M., Schweizer M. Novel Anti-Infective Compounds from Marine Bacteria. *Mar Drugs.* 2010, 8: 498–518. (doi: 10.3390/md8030498)
- 15 Rateb M.E., Houssen W.E., Arnold M., Abdelrahman M.H., Deng H., Harrison W.T., Okoro C.K., Asenjo J.A., Andrews B.A., Ferguson G., et al. Chaxamycins A–D, Bioactive Ansamycins from a Hyper-arid Desert *Streptomyces* sp. *J Nat Prod.* 2011, 74: 1491–1499. (doi: 10.1021/np200320u)

- 16 Kupferberg A.B., Styles H., Singher H.O., Waksman S.A. The production of streptocin by different strains of *Streptomyces griseus*. *J Bacteriol.* 1950, 59: 523–526. (doi: 10.1128/jb.59.4.523-526.1950)
- 17 Hou J., Liu P., Qu H., Fu P., Wang Y., Wang Z., Li Y., Teng X., Zhu W. Gilvocarcin HE: a new polyketide glycoside from *Streptomyces* sp. *J Antibiot (Tokyo)*. 2012, 65: 523–526. (doi: 10.1038/ja.2012.61)
- 18 Huang S.-X., Zhao L.-X., Tang S.-K., Jiang C.-L., Duan Y., Shen B. Erythronolides H and I, new erythromycin congeners from a new halophilic actinomycete *Actinopolyspora* sp. YIM90600. *Org Lett.* 2009, 11: 1353–1356. (doi: 10.1021/ol900143j)
- 19 Louns A., Lebrihi A., Benslimane C., Lefebvre G., Germain P. Glycerol effect on spiramycin production and valine catabolism in *Streptomyces ambofaciens*. *Curr Microbiol.* 1995, 31: 304–311. (doi: 10.1007/BF00314585)
- 20 Majumdar S. Reclassification of *Amycolatopsis orientalis* DSM 43387 as *Amycolatopsis benzoatilytica* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2006, 56: 199–204. (doi: 10.1099/ijs.0.63766-0)
- 21 Rodríguez V., Martín J., Sarmiento-Vizcaino A., de la Cruz M., García L.A., Blanco G., Reyes F. Anthracimycin B, a Potent Antibiotic against Gram-Positive Bacteria Isolated from Cultures of the Deep-Sea Actinomycete *Streptomyces cyaneofuscatus* M-169. *Mar Drugs.* 2018, 16. (doi: 10.3390/md16110406)
- 22 Levine D.P. Vancomycin: A History. *Clinical Infectious Diseases.* 2006, 42: S5–S12. (doi: 10.1086/491709)
- 23 Devine R., McDonald H.P., Qin Z., Arnold C.J., Noble K., Chandra G., Wilkinson B., Hutchings M.I. Re-wiring the regulation of the formicamycin biosynthetic gene cluster to enable the development of promising antibacterial compounds. *Cell Chem Biol.* 2021, 28: 515-523.e5. (doi: 10.1016/j.chembiol.2020.12.011)
- 24 Butler M.S., Buss A.D. Natural products — The future scaffolds for novel antibiotics? *Biochem Pharmacol.* 2006, 71: 919–929. (doi: 10.1016/j.bcp.2005.10.012)
- 25 Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *J Nat Prod.* 2007, 70: 461–477. (doi: 10.1021/np068054v)
- 26 Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J Nat Prod.* 2012, 75: 311–335. (doi: 10.1021/np200906s)
- 27 Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *J Antibiot (Tokyo)*. 2012, 65: 385–395. (doi: 10.1038/ja.2012.27)
- 28 Hutchings M.I., Truman A.W., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019, 51: 72–80. (doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008)
- 29 Саданов А.К., Березин В.Э., Треножникова Л.П., Балгимбаева А.С. Микозы человека и противогрибковые препараты. Алматы, 2016, 315. (<https://pps.kaznu.kz/kz/Main/FileShow2/213940/76/1/17127/0>)
- 30 Kurtboke I. Bacteriophages [Internet]. Rijeka: IntechOpen. 2012. (doi: 10.5772/1065)
- 31 Blin K., Pascal Andreu V., de los Santos E.L., Del Carratore F., Lee S.Y., Medema M.H., Weber T. The antiSMASH database version 2: a comprehensive resource on secondary metabolite biosynthetic gene clusters. *Nucleic Acids Res.* 2019, 47: D625–D630. (doi: 10.1093/nar/gky1060)
- 32 Nett M., Ikeda H., Moore B.S. Genomic basis for natural product biosynthetic diversity in the actinomycetes. *Nat Prod Rep.* 2009, 26: 1362. (doi: 10.1039/b817069j)
- 33 Bentley S.D., Chater K.F., Cerdeño-Tárraga A.-M., Challis G.L., Thomson N.R., James K.D., Harris D.E., Quail M.A., Kieser H., Harper D., et al. Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Nature.* 2002, 417: 141–147. (doi: 10.1038/417141a)
- 34 Genilloud O. Actinomycetes: still a source of novel antibiotics. *Nat Prod Rep.* 2017, 34: 1203–1232. (doi: 10.1039/C7NP00026J).
- 35 Ding T., Yang L.-J., Zhang W.-D., Shen Y.-H.. The secondary metabolites of rare actinomycetes: chemistry and bioactivity. *RSC Adv.* 2019, 9: 21964–21988. (doi: 10.1039/c9ra03579f)
- 36 Tiwari K., Gupta R.K. Rare actinomycetes: a potential storehouse for novel antibiotics. *Crit Rev Biotechnol.* 2012, 32: 108–132. (doi: 10.3109/07388551.2011.562482)
- 37 Amin D.H., Abdallah N.A., Abolmaaty A., Tolba S., Wellington E.M. Microbiological and molecular insights on rare Actinobacteria harboring bioactive prospective. *Bull Natl Res Cent.* 2020, 44: 5. (doi: 10.1186/s42269-019-0266-8)

- 38 Ding T., Yang L.-J., Zhang W.-D., Shen Y.-H. The secondary metabolites of rare actinomycetes: chemistry and bioactivity. *RSC Adv.* 2019, 9: 21964–21988. (doi: 10.1039/C9RA03579F)
- 39 Lazzarini A., Cavaletti L., Toppo G., Marinelli F. Rare genera of actinomycetes as potential producers of new antibiotics. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2000, 78: 399–405. (doi: 10.1023/A:1010287600557)
- 40 McGuire J.M., Bunch R.L., Anderson R.C., Boaz H.E., Flynn E.H., Powell H.M., Smith J.W. Ilotycin, a new antibiotic. *Antibiot Chemother (Northfield).* 1952, 2: 281–283. (<https://europepmc.org/article/med/13015030>)
- 41 Weber F.H., Richards R.D., McCallum R.W. Erythromycin: a motilin agonist and gastrointestinal prokinetic agent. *Am J Gastroenterol.* 1993, 88: 485–490. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8470625/>)
- 42 Dinos G.P. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol.* 2017, 174: 2967–2983. (doi: 10.1111/bph.13936)
- 43 McCormick M.H., McGuire J.M., Pittenger G.E., Pittenger R.C., Stark W.M. Vancomycin, a new antibiotic. I. Chemical and biologic properties. *Antibiot Annu.* 1955, 3: 606–611. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13355336/>)
- 44 Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky J.A. Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015, 26: 305–312. (doi: 10.1155/2015/934594)