УДК: 616.12.331.1

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF SIDEROPHORES

O. Shkut, O. Karpov
National University of Food Technologies

Key words:
Antibiotic transport
Sideromycines
Iron binding
Antisocial drugs
Antibiotic conjugates

Article history:
Received 12.11.2016
Received in revised form 24.11.2016
Accepted 23.12.2016

Corresponding author:
O. Shkut
E-mail:
npnuht@ukr.net

ABSTRACT

The article presents the characteristics of bacterial siderophore description and common mechanism of their action. The classification is presented depending on the functional groups that play a role in iron binding: siderophores based on peptides, siderophores based on aminoalkanes, siderophores based on citric acid and mixed siderophores. The new strategy for using siderophores as a tool in the sociomicrobiological studies to inhibit microbial communities by breaking communication links in the community is described. The research in which gallium was used to inhibit colonies of *Pseudomonas aeruginosa* is presented. The characteristics of known natural sideromycines are outlined, as well as their role in medicine and bioremediation. The implementation problems of syntetic sideromycines are described.

МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ СІДЕРОФОРІВ

О.О. Шкут, О.В. Карпов
Національний університет харчових технологій

У статті наведено характеристику бактеріальних сідерофорів (опис і загальний механізм дії). Представлено класифікацію залежно від функціональних груп, що відіграють роль у зв'язуванні заліза: сідерофори на основі пептидів, сідерофори на основі аміноалканів, сідерофори на основі лимонної кислоти та змішані сідерофори. Розглянуто нову стратегію використання сідерофорів як інструмента в соціомікробіологічних дослідженнях для пригнічення розвитку мікробних спільнот шляхом розриву комунікативних зв'язків у спільноті. Описано дослід з використанням галію для пригнічення розвитку колоній Pseudomonas aeruginosa. Охарактеризовано відомі природні сідероміцини, визначено їх роль у медицині та біоремедіації, а також проблеми впровадження синтетичних сідероміцинів.

Ключові слова: *транспорт антибіотиків, сідероміцини, зв'язування заліза, антисоціальні препарати, кон'юганти антибіотиків.*

Постановка проблеми. Проблема стійкості до протимікробних препаратів та ординарність нових антибіотиків, що з'являються, сприяє дослідженню нових терапевтичних стратегій у боротьбі з мікробними інфекціями. Одним із можливих підходів до вирішення даної проблеми є використання

кон'югантів сідерофор-антибіотик. Комплекси сідерофорів розпізнаються спеціальними рецепторами зовнішньої мембрани й активно транспортуюся в бактеріальну клітину, що забезпечує цілеспрямовану доставку антибіотика.

Термін «*сідерофор*» утворений поєднанням стародавніх грецьких слів «*sidero*» — залізо і «*phore*» — перевізник, тобто «перевізник заліза». Іншими словами, це низькомолекулярні (<10 кДа) залізозв'язуючі сполуки, що виробляються бактеріями в умовах дефіциту заліза з метою підвищення ступеня його засвоєння [1].

Залізо є четвертим найпоширенішим елементом у земній корі. Незважаючи на те, що воно являє собою досить м'який метал у його чистому, рівноважному стані, мікроструктура заліза може бути змінена для надання матеріалу певних властивостей. Завдяки цій пластичності залізо і його сплави широко використовуються в інженерії та промисловості. У біології залізо відіграє ключову роль, що полягає в унікальній координації окислювально-відновних процесів організму [2]. Залізо бере участь у багатьох метаболічних процесах, в тому числі в циклі трикарбонових кислот, ланцюгах перенесення електронів, окисному фосфорилюванні і фотосинтезі. Також залізо регулює біосинтез порфіринів, вітамінів, антибіотиків, токсинів, цитохромів, пігментів, ароматичних сполук і синтез нуклеїнових кислот [3]. Останнім часом було помічено, що залізо відіграє важливу роль у формуванні мікробної біоплівки шляхом регуляції поверхневої перистальтики мікроорганізму [4].

Залізо може існувати у двох станах: Fe (III) і Fe (II). Гомеостаз заліза може бути досягнутий різними способами. Загальною стратегією для бактерій, грибів і навіть деяких рослин є секреція малих молекул, які координують тривалентне залізо з високою специфічністю. Після того, як такий носій заліза або сідерофор зв'язує іон металу, отриманий комплекс активно транспортується назад у клітину, де зв'язаний іон вивільняється за допомогою відновних або гідролітичних механізмів [2].

Важливою перевагою цих природних хелатуючих агентів є вищий ступінь біодеградабельності, ніж у синтетичних комплексоутворюючих сполук [5].

Існуючі літературні дані підтверджують, що при дефіциті заліза сідерофори можуть продукувати як грамнегативні бактерії, так і грампозитивні. Як правило, таку здатність проявляє більшість аеробних і факультативних анаеробних бактерій [1]. Відомо, що факультативно аеробні бактерії *Pseudomonas stutzeri* CCUG 36651 можуть виробляти сідерофори як в аеробних, так і в анаеробних умовах, але сідерофори, вироблені в аеробних умовах, істотно відрізняються від вироблених в анаеробних умовах. У грамнегативних бактерій комплекс сідерофор-залізо переходить у клітину через клітинну мембрану з використанням специфічних рецепторів, а у випадку грампозитивних бактерій у транспорті беруть участь сідерофорзв'язуючі білки, пермеази і АТФази [6].

Залежно від функціональних груп, що відіграють роль у зв'язуванні заліза, виділяють чотири основні групи сідерофорів: сідерофори на основі пептидів, сідерофори на основі ди- і триаміноалканів, сідерофори на основі лимонної кислоти та змішані сідерофори [7].

Пептидні сідерофори. До складу пептидних сідерофорів зазвичай входять як D-, так і L-амінокислоти, що виступають як ліганди. На обох кінцях пептидного ланцюга розташовуються циклічні молекули, що запобігають їх деградації протеолітичними ферментами. До таких молекул відносяться, наприклад, непротеїногенні амінокислоти (гомосерин, орнітин, 2,4-диамінобутанова кислота). Лізин і орнітин можуть входити в склад основного ланцюга через взаємодію з ε/δ-аміногруппами. Також амінокисоти можуть піддаватися модифікації для формування сайтів зв'язування. Найбільш відомим представником пептидних сідерофорів є піовердин і його похідні, які продукуються різними штамами сімейства *Pseudomonas*.

Сідерофори гідроксаматового типу продукують як бактерії, так і представники мікроскопічних грибів. Наприклад, екзохелін (був ідентифікований у штамів *Mycobacterium*) і віцибактин — макроциклічний трилактон (*Rhizobium*). Найбільша різноманітність сідерофорів даного типу була виявлена у грибних штамів.

Сідерофори катехолового типу являють собою циклічний трилактон N-2,3-дигідроксибензоіл-L-серин (ДГБ-Ser) і його похідні. Представниками даного типу сідерофорів є ентеробактини (ентерохеліни), які продукуються представниками ентеробактерій (*Salmonella, E.coli*); корінебактин або бацилобактіин, ітоєва кислота (*Corynebacterium glutamicum, Bacillus subtilis*); хрізобактин (*Erwinia, Serratia marcescens*).

Ліпопептидні сідерофори містять у складі залишки 3-гідрокси жирних кислот і путресцин, блокуючий С-термінальний кінець ланцюга. Сідерофори даного типу були ідентифіковані у представників роду *Burkholderia* (орнібактин) і *Nocardia* (нокобактин, формобактин, амамістатини). Група амфіфільних сідерофорів була ізольована у штамів морських бактерій *Marinobacter (*марінібактин), *Halomonas* (аквахелін) і *Vibrio spp.* (амфібактин) [7; 3].

Сідерофори на основі ди-і триаміноалканів. Дана група, також як і пептидні, ділиться на два підтипи: катехолові або на основі гідроксамової кислоти.

Амінокислотою всіх сідерофорів катехолового типу, як, наприклад, протохеліну, азотохеліну (біс-ДГБ-Lys) і амінохеліну (моно-ДГБ кадаверин) є L-лізин, пов'заний з ДГБ. У разі зв'язування ДГБ з серином або треоніном, відбувається циклізація в ході взаємодії гідроксильної групи з карбонільною, що веде до формування оксазолінового кільця.

До другого підтипу відносяться сідерофори путребактин (*Shewanella putrefaciens*), алкалігін (*Alcaligenes denitrificans*) і десферриферріоксаміни, які продукуються актиноміцетами [7; 3].

Сідерофори на основі лимонної кислоти. Сідерофори на основі лимонної кислоти включають в себе сполуки, в яких скелетом молекули є лимонна кислота, яка через карбоксильну групу пов'язана, наприклад, з 1,3-диамінопропаном або аміногрупою лізину (шизокінін, артробактин, аеробактин). Якщо несучою конструкцією сідерофору є 2-оксоглутарова кислота, тоді її карбоксильна група з'єднується з аміногрупами оксопролінових структур [7; 3].

Змішані сідерофори. До групи змішаних сідерофорів віднесені сполуки, утворені в результаті конденсації продуктів саліцилової кислоти з цистеїном, що призводить до утворення триазолінового кільця. Типовим представником

даних сідерофорів є піохелін, що продукується *Pseudomonas aeruginosa* та *Burkholderia cepacia* [7; 3].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Аналіз літературних даних [1—10] свідчить, що останнім часом сідерофори привертають до себе увагу дослідників не тільки з точки зору їх вкладу в забезпечення бактерій залізом, але і як молекули, які можна використовувати як «троянського коня» для доставки антимікробних препаратів всередину бактеріальної клітини та для розриву комунікативних зв'язків у мікробних спільнотах.

Метою дослідження є характеристика сідерофорів як інструмента широкого застосування у медицині та біоремедіації.

Виклад основних результатів дослідження. Бактерії утворюють колонії, в рамках яких взаємодіють одна з одною заради загального блага. Використання соціомікробіологіних поглядів на мікробне співтовариство дасть змогу по-новому підійти до боротьби з патогенами: замість того щоб знищувати окремі бактерії, використовуючи традиційні антибіотики, можна впливати на все мікробне співтовариство. Багато видів бактерій використовують для виживання стратегію спільних дій, і соціомікробіологи шукають способи руйнування їх спільнот, розриваючи, наприклад, комунікативні зв'язки між членами спільноти або блокуючи процеси спільного використання поживних речовин.

Наприклад, *Pseudomonas aeruginosa* діють спільно при використанні необхідних для життя речовин. Вони не можуть рости за відсутності заліза, яке в тілі людини знаходиться в основному в складі гемоглобіну та інших комплексів. Щоб виділити його звідти, бактерії секретують сідерофори. Такий процес надзвичайно кооперативний, оскільки кожен сідерофор, який поглинається членом бактеріальної колонії, виробляється одним із мільйонів інших.

У цьому випадку сідерофори можна назвати суспільним продуктом, на відміну від продукту приватного, що використовується лише бактеріальними клітинами, які його виробили. «Суспільний продукт» — одна з ілюстрацій «дарвінського парадоксу». У теорії природний відбір повинен елімінувати його. Мутанти, які самі його не виробляють, можуть використовувати плоди праці своїх побратимів, отримуючи таким чином переваги. Завдяки цьому вони повинні були б розмножуватися швидше, ніж колоніальні бактерії, і витісняли б останніх. Але в популяції *P. aeruginosa* домінують члени колонії, а не індивідуалісти.

У дослідженнях, проведених в Единбургському университеті в 2007 р., було виявлено, що *Pseudomonas* не секретують сідерофори безперервно, а викидають їх одноразово, потім ці молекули використовуються багаторазово. Бактерія абсорбує залізовмісний сідерофор, відщепляє атом заліза і вивільняє сідерофор в навколишнє середовище, де він знову приєднує атом заліза і постачає його в іншу бактеріальну клітину. Завдяки цьому колонія не витрачає зайву енергію, що надає їй переваги перед бактеріями-індивідуалістами.

На основі отриманих даних вчені припустили, що знайдена лікарська речовина, мішенню якої є сідерофори. В такому випадку в бактеріальному співтоваристві виникне дефіцит заліза. Якщо ж у якійсь одній клітині

з'явиться мутація, що забезпечує захист її сідерофорів від даного препарату, то сама клітина не отримує жодних переваг, оскільки всі бактерії віддають свої сідерофори в загальний пул. Коли якась бактерія поглинає залізовмісний сідерофор, він майже завжди не її власний. Таким чином, мутанти не можуть відтворювати таких же мутантів.

Далі було проведено ряд досліджень, у яких галій використали як лікувальну речовину, що створює дефіцит заліза, адже відомо, що *Pseudomonas* виробляють сідерофори, що захоплюють галій так само активно, як і залізо (рис). У результаті дослідів було показано, що за наявності галію досліджувані колонії гинуть і резистентність у них не утворюється [8].

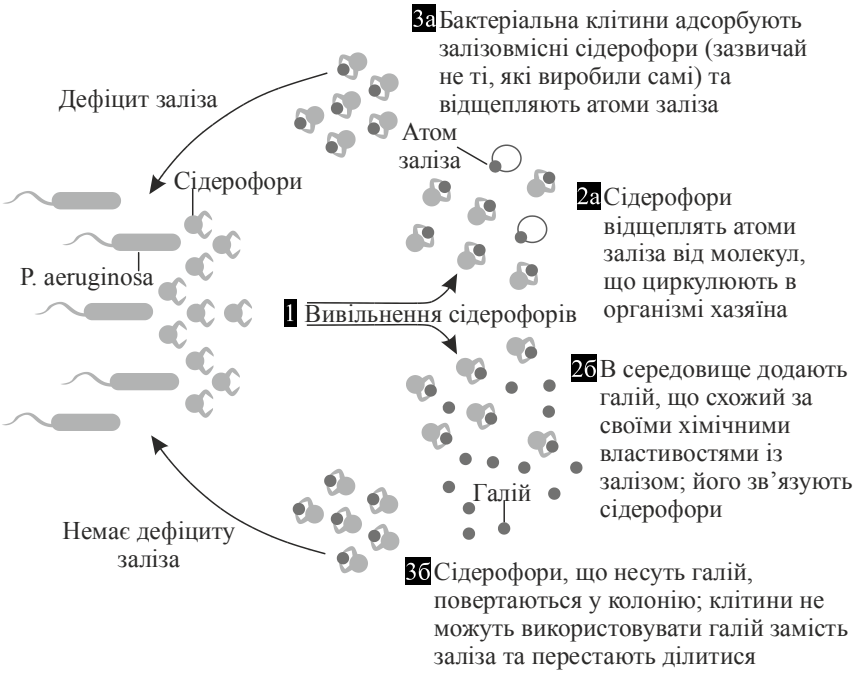

Рис. Ілюстрація створення дефіциту «соціального продукту»

Як видно із вищенаведених даних, останнім часом сідерофори привертають до себе увагу дослідників не тільки з точки зору їх вкладу в забезпечення бактерій залізом, але і як молекули, які можна використовувати як «троянського коня» для доставки антимікробних препаратів всередину бактеріальної клітини [7].

Сідероміцини — це антибіотичні кон'югати, в яких активний центр ковалентно пов'язаний з сідерофорним фрагментом. Термін «сідероміцин» був введений Захнером в 1960 р. хоча відкриття першого елемента цього класу з'єднань відбулось у 1947 р., коли Рейнольдс і його колеги виділили антибактеріальну сполуку під назвою гризеїн зі штаму *Streptomyces griseus*. Пізніше з'ясувалося, що гризеїн був структурно ідентичний до сідероміцину під назвою албоміцин, виділеного із *Actinomyces subtropicus*. Експлуатуючи природні системи транспорту, характерні для сідерофорів, сідероміцини

отримують доступ до бактеріальних клітин. Під час надходження в організм антибіотик, як правило, відщеплюється від сідерофорного фрагмента за допомогою гідролізу складного ефіру або амідного зв'язку в лінкерних регіонах. У випадку із салміцином вивільнення лікарського засобу відбувається за допомогою внутрішньомолекулярної циклізації процесу після вивільнення заліза. Незалежно від залученого механізму стадія розщеплення має вирішальне значення для активації антибіотика. «Смарт-системи» доставки сідероміцинів можуть значно знизити лімітуючу концентрацію аналізованого антибіотика. Ця вигідна властивість, а також можливість обійти бактеріальну резистентність у зв'язку з посиленням поглинання антибіотика, надихнула дослідників на синтетичний дизайн нових сідерофорів на основі антибіотиків. Для цього використовується дві основні стратегії: заміна антибіотика в природному сідероміцині або, як альтернатива, дизайн і хімічний синтез сідероміциму *de novo* [2].

Однак створення та використання сідероміцинів як ліків ще далеке від використання, головним чином через відсутність кореляції між результатами отриманими *in vivo* та *in vitro*. До того ж із величезного числа синтезованих і випробуваних кон'югатів сідерофорів далеко не всі виявили потенціал лікувальних засобів через втрату антибіотичної активності приєднаного залишку, тому ця тема, як і раніше, актуальна і викликає великий інтерес у наукового співтовариства [9].

У сучасній медицині знайшли широке застосування природні мікробні сідерофори, як, наприклад, дефероксамін, що продукується *Streptomyces pilosu*, та синтетичні (циклопірокс, деферіпрон, деферасірокс) як хелатуючі агенти при лікуванні хворих таласемією. Крім того, сідерофори, зокрема дефероксамін, довели свою ефективність у лікуванні хворих на розсіяний склероз. Синтетичний сідерофор деферасірокс показав обнадійливі результати в лікуванні ряду онкологічних захворювань. Токсикологічні дослідження даних сідерофорів виявили їх антимікробну активність відносно патогенних мікроорганізмів *Plasmodium, Pseudomonas* і *Staphylococcus*.

Сідерофори циклопірокс і деферипрон використовують у хелаторній терапії, також було доведено, що дані сполуки мають сильну антибактеріальну і протигрибкову активність *in vitro*. Циклопірокс має помірну антифунгіцидну активність щодо патогенного *Aspergillus fumigate* і дає синергічний ефект з іншими корисними антифунгіцидними препаратами. Деферипрон використовується для лікування грибкових захворювань, викликаних *Rhizopus oryzae*, якими часто страждають хворі неконтрольованим цукровим діабетом з кетоасцидозом [7].

Майже половина всіх білків, виявлених у природі, класифікуються як металопротеїни. Ці білки беруть участь в ряді різноманітних біологічних реакцій, і їх дерегуляція часто асоціюється з настанням захворювань, таких як рак, запалення, гіпертонія, бактеріальні та вірусні інфекції. Металеві центри металопротеїнів служать як кофактори і, в цілому, мають фундаментальні каталітичні функції. Це означає, що метал, який зв'язує групи, діє за загальними принципами інгібіторів. Структурна різноманітність сідерофорів разом з їх різними ступенями специфічності до Fe^{3+} роблять ці натуральні продукти

перспективними кандидатами для ідентифікації та розробки нових препаратів, орієнтованих на металопротеїни [2].

За останніми даними, у світі простежується критична нестача лікарських речовин для боротьби з трьома класами грамнегатичних бактерій: *Escherichia coli* та *Klebsiella spp.* з розширеним спектром цефалоспоринової стійкості, *Pseudomonas aeruginosa* з множинною лікарською стійкістю та *Acinetobacter spp.* із стійкістю до карбапенемів. Штами *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*, що отримали стійкість до цефалоспоринів розширеного спектра становлять загрозу в усіх частинах світу. Основний механізм лактамної стійкості цих двох організмів полягає у виділенні розширеного спектра лактамаз, що належать до Амблер класу А; але й інші ферменти, такі як клас В металолактамази, клас С цефалоспоринази і клас D оксацелінази, також можуть відігравати певну роль у стійкості мікроорганізму. Крім того, відомо, що *E. coli* та *K. pneumoniae* можуть здобувати зміни в зовнішніх мембранних білках, які призводять до обмеження проникнення антибіотиків (наприклад, шляхом мутації або делеції поринів) або прискорення їх розпаду. З огляду на це було виявлено, що монобактами, такі як азтреонам і карумонам, та сульфактами, такі як тігемонам, мають великий потенціал для боротьби з грамнегативними бактеріями. Вони проявляють високу активність відносно ізолятів ентеробактерій та помірну щодо *P. aeruginosa*. Крім того, моноциклічні лактами мають високу стійкість до гідролізу металолактамазами класу В і є потужними інгібіторами лактамаз класу С. На основі цих досліджень було створено сульфактам BAL30072, у який введено дигідропіридонову залізозв'язуючу группу (сідерофорний залишок). Отримана речовина активна відносно 70% штамів групи *Enterobacteriaceae,* що були протестовані, в тому числі штами з цефалоспориназами класу А, класу В і класу D. Також BAL30072 особливо активний щодо *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia spp.* та *Stenotrophomonas maltophilia*. Дана речовина виявилася найактивнішим лактамом проти *P. aeruginosa* з множинною лікарською стійкістю [10].

Сідерофори мають великий потенціал для біоремедіації забруднених екосистем. Вони можуть допомогти у видаленні важких металів із забруднених районів, у посиленні здатності мікробів до біодеградації забруднень ґрунту, або вони можуть бути використані як агенти біоконтролю. Також можливі інші перспективні сфери застосування (відновлення рідкоземельних елементів для використання у високотехнологічних галузях, фотоелектрична і вітрова енергія, а також модифікації поверхні) [2].

Сідерофори здатні формувати комплекси з іншими металами, що є безперечною перевагою для мікроорганізмів, адаптованих до екстремальних умов. Екстремальні екологічні ніші широко розповсюджені в навколишньому середовищі. Характеризуються такі місцеперебування постійно низькою концентрацією поживних речовин і високим вмістом токсичних сполук природного або антропогенного походження, і є непридатними для росту рослин. Особливо екстремальною нішею для живих організмів є нафтозабруднені території й акваторії, які характеризуються низьким вмістом кисню, дефіцитом заліза, високим вмістом вуглеводнів, важких металів і

радіонуклеотидів. Однак мікроорганізми виявилися більш пристосованими до таких стресових умов. Морський штам нафтодеструктор *Marinobacter hydrocarbonoclasticus* продукує сідерофор-петробактин, структура якого являє собою дві молекули катехолу, з'єднані α-гідроксикислотою. Морський штам *Vibrio spp*., виділений з нафтозабрудненої Мексиканської затоки, характеризується продукцією амфіфільних сідерофорів-охробактинів-ОН, які є похідними аеробактину. Припускають, що сідерофори штамів-нафтодеструкторів істотно впливають на процес біоремедіації забруднених територій. Сідерофори ефективно зв'язують і збільшують рухливість широкого кола металів, таких як Zn, Ni, Cu, Mn, Co, Mo, які також залучені в клітинні процеси в Мм або μМ кількостях.

Хелатування металів мікробними сідерофорами особливо важливий процес, що відбувається при колонізації мінеральних поверхонь, у результаті чого формується мікросередовище, в якому мікроорганізмам легше отримувати необхідні елементи. Так, наприклад, штами *Arthrobacter* та *Streptomyces sp.*, які продукують сідерофори катехолового типу, здатні екстрагувати залізо з мінералу, що являє собою алюмосилікат кальцію, магнію і заліза [7].

Висновки

Проблема антибіотикорезистентності у світі зростає у геометричній прогресії. Наведені вище дані обґрунтовують доцільність активного дослідження та випробовування сідерофорів як природного, так і синтетичного походження. Використання стратегії «троянського коня» або соціомікробіологічних підходів для впливу на патогенні бактерії, якщо і не вирішить проблему антибіотикорезистентності, то може помітно пригальмувати її розвиток, що, без сумніву, послугує людству.

Література

1. *Sah S.* Siderophore: structural and functional characterisation — a comprehensive review / S. Sah, R. Singh // Agriculture (Poľnohospodárstvo). — 2015. — V. 61, # 3. — P. 97—114.

2. *Kurth C.* Siderophores as molecular tools in medical and environmental applications / C. Kurth, H. Kage, M. Nett // Org. Biomol. Chem. — 2016. — V. 35, # 14. — P. 8212—8227.

3. *Saha M.* Microbial siderophores and their potential applications: a review / M. Saha, S. Sarkar, B. Sarkar, B.K. Sharma, S. Bhattacharjee, P. Tribedi // Environ. Sci Pollut. Res. Int. — 2016. — V. 23, # 5. — P. 3984—3999.

4. *Glick R.* Increase in rhamnolipid synthesis under iron-limiting conditions influences surface motility and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* / R. Glick, C. Gilmour, J. Tremblay, S. Satanower, O. Avidan, [et al.] // J. Bacteriol. — 2010. — V. 192, # 12. — P. 2973—2980.

5. *Fazary A.E.* Production, biodegradation and chelating studies on siderophores / A.E. Fazary, Y. Ju, A.S. Al-Shihri, M.Y. Alfaifi, M.A. Alshehri // Rev. Inorg. Chem. — 2016. — ISSN (Online). — P. 2191—0227.

6. *Ahmed E.* Siderophores in environmental research: roles and applications / E. Ahmed, S.J. Holmstrom // Microb. Biotechnol. — 2014. — V.7, # 3. — P. 196—208.

7. Микробные сидерофоры: классификация, применение, детекция и идентификация : уч.-метод. пос. к спецдисц. по микробиологии, биохимии, биотехнологии. — Казань : Казанский (Приволжский) федеральный университет, 2015. — 21 с.

8. *Zimmer C.* A Weakness in Bacteria's Fortress / C. Zimmer // Sci. Am. — 2015. — V. 312, # 1. — P. 40—45.

9. *Ferreira D., Seca A., Pinto D., Silva A.* Targeting human pathogenic bacteria by siderophores: A proteomics review / D. Ferreira, A. Seca, D. Pinto, A. Silva // J. Proteomics. — 2016. — V. 22, # 145. — P. 153—166.

10. *Page M. In Vitro* Properties of BAL30072, a Novel Siderophore Sulfactam with Activity against Multiresistant Gram-Negative Bacilli / *M. Page, C. Dantier, E. Desarbre* // Antimicrob. Agents Chemother. — 2010. — V. 54, # 6. — P. 2291—2302.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИДЕРОФОРОВ

А.А. Шкут, А.В. Карпов
Национальный университет пищевых технологий

В статье приведена характеристика бактериальных сидерофоров (описание и общий механизм действия). Представлена классификация в зависимости от функциональных групп, которые играют роль в связывании железа: сидерофоры на основе пептидов, сидерофоры на основе аминоалканов, сидерофоры на основе лимонной кислоты и смешанные сидерофоры. Рассмотрена новая стратегия использования сидерофоров как инструмента в социомикробиологических исследованиях для подавления развития микробных сообществ путем разрыва коммуникативных связей в сообществе. Описан опыт с использованием галлия для подавления развития колоний Pseudomonas aeruginosa. Охарактеризированы известные природные сидеромицины, определена их роль в медицине и биоремедиации, а также проблемы внедрения синтетических сидеромицинов.

Ключевые слова: *транспорт антибиотиков, сидеромицины, связывание железа, антисоциальные препараты, коньюганты антибиотиков.*