

БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМ
ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ИХ СУРГУУЛЬ

НАДМИДЫН СУВД

ХӨРСНИЙ БАКТЕРААС БИОЛОГИЙН ИДЭВХИТ БОДИС ЯЛГАН АВАХ

Е – 720154 Эм Зүй

Магистрын зэрэг горилсон бүтээл

Улаанбаатар хот

2007 он

Судалгааны ажлыг ЭМШУИС (захирал, АУ-ны доктор, профессор Ц.Лхагвасүрэн), ЭМШУИС Био-Анагаахын сургууль (захирал, АУ-ны доктор, дэд профессор Г.Батбаатар) Анагаахын химийн тэнхим (эрхлэгч, байгалийн ухааны доктор Д.Энхмаа), Эм Зүйн сургууль (захирал, ЭЗУ-ны доктор, проф С.Цэцэгмаа) Эмийн хими, ургамал судлалын тэнхим (эрхлэгч, ЭЗУ-ны доктор Б.Энхжаргал) ХБНГУ-ын Гёттинген хотын Жорж Августын Их сургуулийн Органик ба Биомолекул химийн тэнхимийн (удирдагч байгалийн ш.у-ны доктор, профессор Аксель Цээк) лабораторид хийж гүйцэтгэв.

Магистрын ажлын удирдагч:

Доктор Д.Энхмаа

Магистрын ажлын зөвлөх:

ЭЗУ-ны Доктор, проф
С.Цэцэгмаа

Магистрын ажлын шүүмжлэгч:

ШУ-ны Доктор
Н.Цэвэгсүрэн

Эрдмийн зөвлөлийн нарийн бичгийн дарга

..... О.Чимэдсүрэн Ph.D

Гарчиг

Удиртгал	
Судалгааны ажлын үндэслэл	3
Судалгааны зорилго	4
Судалгааны зорилт	4
1. Хэвлэлийн тойм	
1.1 Байгалийн гаралтай бодисыг эм зүйн салбарт хэрэглэж ирсэн түүх	4
1.2 Хөрсний бичил биетэн	6
1.2.1 Хөрсөн дах бичил биетийн тархалт	8
1.3 Микроорганизмаас шинэ эм гарган авах	9
1.3.1 Бичил биетийн гаралтай бодисын хэрэглээ	10
1.4 Хоёрдогч метаболитууд	14
1.5 Антибиотик	16
1.5.1 Антибиотикийн буруу хэрэглээ ба бактер антибиотикд дасал болох нь	17
1.6 Химийн скрининг	18
1.7 Судлагдсан байдал, өнөөгийн түвшин	18
2. Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй	
2.1 Судалгааны хэрэглэгдэхүүн	20
2.2 Судалгааны ажлын арга зүй	20
2.3 Хөрснөөс цэвэр бодис ялган авсан арга зүй	25
2.3.1 Ажлын товч агуулга	25
2.3.2 Ажлын явц	27
2.3.2.1 Микробиологийн хэсэг	27
2.3.2.2 Химийн хэсэг	28
2.4 Бодисыг таньж тодорхойлох	36
2.5 Биологийн тест	36
3. Судалгааны ажлын үр дүн ба хэлцэмж	37
4. Судалгааны ажлын дүгнэлт	
4.1 Дүгнэлт	46
4.2 Судалгааны ажлын үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал ба хэвлэгдсэн бүтээлийн жагсаалт	47

Ном зүй	48
Товчилсон үгийн тайлбар	51

Удиртгал

Судалгааны ажлын үндэслэл

Амьд организмаар үүсгэгдэн бий болдог байгалийн гаралтай бодисууд нь микроорганизмын бүтцийн чухал нэгж болохоос гадна эдгээр бодисын ихэнх нь өргөн хүрээний биологийн үйлчлэл үзүүлдгийн улмаас анагаах ухаан болон фармакологийн салбарт өндөр ач холбогдолтой.[1]

Хоёрдогч метаболитуудыг үүсгэдэг мөөгөнцөр болон бактер нь эмийн түүхий эдийн онцгой эх булаг болж байна.

Одоогийн байдлаар 150000 орчим фармакологийн идэвхтэй байгалийн гаралтай бодис мэдэгдээд байгаа бөгөөд үүний 15000 орчим нь микроорганизмын биосинтезээр үүсгэгдсэн бодисууд байна. [2,3]

Байгалийн гаралтай бодис нь анагаах ухааны маш өндөр ач холбогдолтой.[4] Антибиотикаас гадна хавдрын эсрэг, вирусын эсрэг үйлдэлтэй, энзим дарангуйлагч ба дархлаа зохицуулагч үйлдэлтэй бодисууд нээгдсэн байна. Жишээлбэл номхон далайн улаан модны холтосноос хавдрын эсрэг эмчилгээнд хэрэглэдэг Таксол болон вирусын биосинтезээр үүсгэгддэг, дархлаа дарангуйлагч үйлдэлтэй Циклоспорин зэрэг эмийн бэлдмэлүүдийг гарган авчээ. Байгалийн гаралтай бодис нь халдварын эсрэг болон хавдрын эсрэг үйлдэлтэй бодисуудад голлох байр суурийг эзэлж байна. [5]

Хамгийн сайн судлагдсан хоёрдагч метаболит бол антибиотик бөгөөд одоогоор мэдэгдэж буй антибиотикийн 66 гаруй хувийг хөрсний актиномицитээс гарган авчээ.[6]

Орчин үеийн байгалийн гаралтай бодисын судалгааны ажил 20-р зууны эхэн үед А.Флеминг (1928) пенициллиний бактерийн эсрэг идэвхийг тогтоож, 1940 оноос эмчилгээнд хэрэглэснээр эхэлсэн. Халдварт өвчний эмчилгээний явцад гардаг гол хүндрэл бол өвчин үүсгэгч бактериуд нь антибиотикт дасал болох явдал юм. Үүний улмаас шинэ антибиотик нээн олж, эмчилгээнд нэвтрүүлэх асуудал байнга анхаарлын төвд байсаар ирсэн бөгөөд энэ нь фармакологийн идэвхтэй байгалийн гаралтай бодисын судалгааг эрчимжүүлэх түлхэц болж өгсөн юм.[7]

Ийм төрлийн судалгааны ажил өнөөг хүртэл эрчимтэй явагдсаар иржээ. АНУ, Герман зэрэг орнуудад байгалийн гаралтай шинэ бодисыг нээн олох судалгааны ажил өндөр түвшинд амжилттай хийгдсээр байна.

Манай орны хөрсөн дэх бичил биетүүд нь цаг агаарын эрс тэс орчинд амьдрах чадвартай, нэгж хөрсөнд ноогдох бактерийн агууламж өндөр байдаг. Иймээс бид өөрийн орны хөрсөнд агуулагдах бичил биетийн метаболитийг ялган авч судлан, биологийн идэвхийг тогтоох судалгааны ажлаа хийлээ. Ийм төрлийн судалгааны ажил манай оронд одоогийн байдлаар хараахан хийгдээгүй байгаа юм.

Судалгааны зорилго

Бидний судалгааны ажлын зорилго нь хөрсний бактераас анагаах болон фармакологийн ач холбогдол бүхий биологийн идэвхт бодис ялган авахад оршино.

Судалгааны зорилт

Уг зорилгоо биелүүлэхийн тулд дараах зорилтуудыг дэвшүүлэн ажилласан болно.

- Хөрснөөс дээж авч, түүнээс актиномицитийн омгийг ялган, бактерийн цэвэр өсгөвөр гаргаж авах
- Химийн скрининг хийх
- Цэвэр бодис ялган авах
- Ялган авсан бодисын антибиотик шинж чанарыг тодорхойлох

Ном зүй

1. Grabley.S, Thiericke.R (eds), 1999, Drug discovery from nature, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag
2. Roempp Lexicon, 1997, Naturstoffe, Stuttgart, Georg Thieme Verlag
3. AntiBase Datenbank mikrobieller Sekundaerstoffe, 2000
4. Grabley.S, Thiericke.R, Zeeck.A, 1994, Antibiotika und andere Mikrobielle Wirkstoffe, in Handbuch der Biotechnologie (von P.Praeve, U.Faust, W.Sittig, D.A.Sukatsch), 4. Aufl., Muenchen, Wien, Oldenbourg Verlag, 563-702
5. Cragg.G.M, Newman.D.J, Snader.K.M, 1997, Natural Product, 52-60
6. Arnold.D Actinomycete Secondary Metabolites: Gifts from the Soil
http://www.marmacs.org/marm05/hist_waksman.html
7. Soil – it's not just dirt! <http://www.pbs.org/rxforsurvival>
8. Sauter, Ammermann, Roehk, 1995 In: Copping protection agents from nature: natural products and analogues, Cambridge, Royal Soc Chemistry
9. Graefe.U, 1992, Biochemie der Antibiotika, Heidelberg, Spektrum
10. Nadin.A, Nicolaou.KC, 1996, Angew Chem 108:1732
11. Kuhn.W, Feidler. H-P, 1995, Sekundermetabolismus bei Mikroorganismen, Beitrage zur Forschung. Tuebingen, Attempto
12. Tanaka.H, Kuroda.A, Marusawa.H, Hatanaka.H, Kino.T, Goto.T, Hashimoto.M, Taga.T, 1987, Am Chem Soc 109:5031
13. Stokker.GE, Rooney.CS, Wiggins.JM, Hirschfield.J, 1986, Org Chem 51:4931
14. Borel.FF, Feurer.C, Gubler.HV, Staehelin.H, 1976, Agents Actions 6:468
15. Grabley.S, Thiericke.R (eds), 1999, The impact of natural products on drug discovery, In: Drug discovery from nature, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, p 5-6
16. Alfred.R, Soil microorganisms
<http://www.aehsmag.com/issues/2002/january/microorganisms.htm>
17. Wikipedia Actinobacteria <http://en.wikipedia.org/wiki/Actinobacteria>
18. Галт.Л, 1990, Хөрсний микробиологи. 157-159
19. Graefe.U, Yuzuru Mikami 1999, Novel antibacterial drugs from Microorganisms, In: Grabley.S, Thiericke.R (eds), Drug discovery from nature, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, p 281-282
20. Галт.Л, 1990, Хөрсний микробиологи. 233-248

21. Zahmer.H, Zeeck.A, 1987. Mikrobieller Sekundarstoffwechsel, Handbuch der Biotechnologie. Oldenbourg Verlag, Muenchen. 93-113
22. Mann.J, 1987. Secondary Metabolism. Clarendon Press, Oxford.
23. Haslam.E, 1986. Secondary Metabolism – Fact and Fiction. P 217-249
24. Biotechnologie Band 2 Jahrbuch 1988/89, 264-294
25. Umezawa.H, 1988, Low molecular weight enzyme inhibitors and immunomodifiers, In: Actinomycetes in biotechnology. New York, Academic Press, p 285
26. Omura.S Microbial Review 50:259
27. Omura.S, 1992, The search of bioactive metabolites, Berlin, Heidelberg, New York, Springer
28. Inonce.Y, Take.Y, Nakamura.S, 1987. Screening for Inhibitors of Avian Myeloblastosis Virus Reverse Transcription and Effect on the Replication of Aids-Virus. Antibiotics 40. p 100-104
29. Zahner.H, Drautz.H, Weber.W, 1982. Novel Approaches to Metabolite Screening. Bioactive Microbial Products – Search and Discovery. Academic press. London. P 51-70
30. Breiding-Mack. S, Zeeck. A. 1987, Secondary Metabolites by Chemical Screening . Antibiotic 40. 953-960
31. Cortese.R, 1996, Combinatorial libraries: synthesis, screening and application potential, Berlin, New York, Walter de Gruyter
32. Doehren.H, Graefe.U, 1997, General aspects of secondary metabolism. In H.J.Rehm, G.Reed, A.Puehler, P.Stadler Biotechnology, 2nd edn, vol. 7: H.Kleinkauf, von H.Doehren Products of secondary metabolism. VCM Weinheim, p 1
33. <http://en.wikipedia.org/wiki/Antibiotic>
34. Schultz. M, Tsaklakis.C, 1997, Nach Chem Tech Lab, 45:159
35. Umezawa.S, Tsuchiya.T, Tatsuta.K, Umezawa.H, Hamada.M, 1971, Antibiotic, 24:85
36. Ripoche.I, Bennis.K, Gelas.J, Troin.Y, 1996, Tetrahedron Lett, 37:3991
37. Tatsuka.K, Tsuchiya.T, Someno.T, Umezawa.S, Umezawa.H, Nakgawa.H, 1971, Antibiotic, 24:735
38. Tatsuka.K, Tsuchiya.T, Umezawa.S, Umezawa.S, Nakgawa.H, 1972, Antibiotic, 25:674

39. Zaehner H, Drautz H, Weber.W, 1982 In: Bu'Lock JD, Winstanley DJ (eds) Bioactive microbial products, search and discovery, London, Academic Press, p 51
40. <http://www.pbs.org/rxforsurvival>.
41. http://www.marmacs.org/marm05/hist_waksman.html
42. <http://www.jbc.org/cgi/content/full/279/48/e7>
43. <http://www.fairfaxcounty.gov/nvswcd/newsletter/soilmedicine.htm>
44. Catherine.BB, 2004, Searching for narrow spectrum antibiotics from microbes in soil from Presque Isle, Pennsylvania, In: Journal of Young Investigators. Volume Ten
45. Цээк.А, 2006, Анагаахын хими – II, УБ хот, Мөнхийн үсэг, 457-460
46. Цээк.А, 2006, Анагаахын хими – II, УБ хот, Мөнхийн үсэг, 461-463
47. Pandey.B, Prakash.G and Vishwanath.P. Studies on the antibacterial activity of the Actinomycetes isolated from the Khumbu Region of Nepal.
<http://www.aehms.org/pdf/Panday%20F.pdf>
48. Applications for HPLC <http://www.asrg.com/>
49. Цандмаа.Б, 2006, Монгол оронд ургадаг сөөгөн боролзгоны фармакологийн судалгаа. Бакалаврын дипломын ажлын хураангуй
50. Jennifer M.Gangloff, 2006, From Sea to Soil, Nature Spurs Cancer Drug Development.
<http://www.curetoday.com/bavkissues/v5n2/features/surf/index.html>
51. Баярмаа.Ж, 2006, Фармакологическое изучение гепатопротекторного действия Парнолистника потанина, Автореферат диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
52. Цээк.А, 2006, Анагаахын хими – II, УБ хот, Мөнхийн үсэг, 452-454