

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров
Протокол № ____ засідання кафедри
Від «__» _____ 2021 року

**БІОІНФОРМАТИЧНИЙ ПОШУК МОЛЕКУЛЯРНОЇ МІШЕНІ
АНТИЗАПАЛЬНОГО ЕФЕКТУ СОРБЦІЛІНУ ЗА УМОВ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КОЛІТУ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студента напряму підготовки
102 хімія
(хемоінформатика)
Хоруженко Наталії Костянтинівни

Науковий керівник, д.б.н.,
проректор з наукової роботи
Толстанова Ганна Миколаївна

Науковий керівник, д.х.н.,
професор
Волочнюк Дмитро Михайлович

Оцінка захисту роботи

АНОТАЦІЯ

В дипломній роботі надано загальну характеристику ВК, огляд медикаментозних методів лікування ВК, перелік відомих біохімічних шляхів запалення при ЗЗК та огляд сімейства сорбіциліноїдів. В практичній частині роботи описано дослідження ефективності сорбіциліновмісного екстракту *Penicillium flavigenum in vivo* на моделі виразкового коліту, дано огляд відомої біологічної активності сорбіциліноїдів та їх молекулярних мішеней та результати комп'ютерного моделювання взаємодії сорбіциліну із 5-LOX і MPGES-1.

Робота містить 2 таблиці, 9 рисунків та 117 літературних джерел.

Ключові слова: ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ, СОРБІЦИЛІН, СОРБІЦИЛІНОЇДИ, ЗАПАЛЕННЯ, 5-LOX, MPGES-1

SUMMARY

The thesis provides a general description of UC, a review of drug treatments for UC, a list of known biochemical routes of inflammation in IBD and a review of the family of sorbicillinoids. The practical part of the paper describes an study of the effects of sorbicillin-containing extract of *Penicillium flavigenum*) in vivo mode log UC, an overview of the known biological activity of sorbicillinoids and their molecular targets and the results of computer simulation of sorbicillin interaction with 5-LOX and MPGES-1.

The work contains 2 tables, 9 figures and 117 references.

ULCERATIVE COLITIS, SORBICILLIN, SORBICILLINOIDS,
INFLAMMATION, 5-LOX, MPGES-1

АННОТАЦИЯ

В дипломной работе предоставлена общая характеристика ЯК, обзор медикаментозных методов лечения ЯК, перечень известных биохимических путей воспаления при ВЗК и обзор семейства сорбициллиноидов. В практической части работы описаны исследования эффективности сорбициллинсодержащего экстракта *Penicillium flavigenum in vivo* на модели язвенного колита, дан обзор известной биологической активности сорбициллиноидов и их молекулярных мишеней и результаты компьютерного моделирования взаимодействия сорбициллина с 5-LOX и MPGES-1.

Работа содержит 2 таблицы, 9 рисунков и 117 литературных источников.

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, СОРБИЦИЛЛИН, СОРБИЦИЛЛИНОИДЫ, ВОСПАЛЕНИЕ, 5-LOX, MPGES-1

ЗМІСТ

1. ВСТУП	6
2. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
2.1. Характеристика виразкового коліту.....	7
2.2. Сучасні медикаментозні методи лікування виразкового коліту	8
2.3. Біохімічні шляхи запалення при виразковому коліті	9
2.4. Огляд сімейства сорбіциліноїдів	15
3. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА	19
3.1 Матеріали і методи	19
3.1.1 Визначення ефективності сорбіциліну при виразковому коліті....	19
3.1.2 Створення бази даних біологічної активності сорбіциліноїдів	22
3.1.3 Моделювання молекулярної взаємодії сорбіциліну із 5-LOX та MPGES-1	23
3.2 Результати.....	25
4. ВИСНОВКИ	42
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ	44

1. ВСТУП

Виразковий коліт відноситься до запальних захворювань кишківника і характеризується хронічними запальними розладами, що виникають внаслідок складної взаємодії між імунологічними, генетичними та екологічними факторами. Наразі хвороба є невиліковною, а причини її виникнення достеменно невідомі. Кількість хворих зростає щорічно.

Протікання хвороби характеризується зміною станів загострення та ремісії. Метою терапії виразкового коліту є перехід із першого стану в другий та його підтримка. Більшість ліків, що застосовуються при виразковому коліті характеризуються токсичністю та/або значними побічними ефектами, що, враховуючи необхідність їх періодичного прийому впродовж всього життя, ставить питання пошуку нових більш безпечних препаратів.

Невичерпним джерелом нових лікарських засобів є природні сполуки. Сорбіцилін – це вторинний метаболіт ряду мікроскопічних грибів та прекурсор у біосинтезі сімейства хімічних речовин, що називаються сорбіциліноїдами. Ця речовина відома вже понад 70 років, проте її біологічна активність вивчалась мало. Серед відомих властивостей – протиракова дія, продемонстрована на ряді клітинних ліній. Це дає підґрунтя для вивчення протизапального ефекту сорбіциліну.

Метою даної роботи було перевірити ефективність сорбіциліну *in vivo* при експериментальному виразковому коліті та знайти вірогідну молекулярну мішень його протизапальної дії.

Дана робота була проведена в межах гранту MEVLANA (Туреччина).

2. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

2.1. Характеристика виразкового коліту

Виразковий коліт (ВК) – це хронічне захворювання, що відноситься до запальних захворювань кишківника (ЗЗК). Характеризується безперервним і дифузним запаленням, яке обмежується слизовою оболонкою товстої кишки і поширюється проксимально від прямої кишки. Захворювання розвивається найчастіше на другому-третьому десятилітті життя. [1]

Самуель Уілкс вперше описав ВК в 1859 році [2]. ВК характеризується рецидивуючим виснажуючим запаленням слизової, що починається з прямої кишки і поширюється на проксимальні сегменти товстої кишки [3]. Найбільш поширеними симптомами ВК є діарея та кров у калі. Додатково, залежно від тяжкості та локалізації захворювання, пацієнти можуть також повідомляти про біль в животі різного ступеню, нічну діарею, виділення слизу та/або тенезми. У рідкісних випадках із серйозним запаленням, особливо у тих, хто тривалий час не лікував ВК до діагностики, у пацієнтів може спостерігатися втрата ваги, лихоманка або перфорація [4].

Показники поширеності ВК найвищі в Європі (505 на 100000), Канаді (248 на 100000) та США (214 на 100000). [5]–[8]

Хоча в літературі часто описується патогенез ВК на ряду із хворобою Крона, існують важливі відмінності. Епітеліальні клітини товстої кишки (колоноцити) і дефекти епітеліального та слизового бар'єрів сильно пов'язані з патогенезом саме ВК. Твердження, що дефекти бар'єрної функції є основними рушіями захворювання, підтверджується тим фактом, що у пацієнтів із загостренням ВК спостерігається виснаження келихоподібних клітин кишківника та підвищення проникності слизового бар'єру [9]. У пацієнтів з виразковим колітом виявлено дисбіоз, хоча в меншій мірі, ніж у пацієнтів з хворобою Крона [10]. Однак незрозуміло, чи є дисбіоз причиною

чи наслідком запалення. Рівні експресії Toll-подібних рецепторів 2 (TLR2) і TLR4 збільшуються в колоноцитах і базальній мембрані при загостренні ВК [11]. Активовані нейтрофіли накопичуються в крові та товстій кишці при ВК [12]. Дендритні клітини у пацієнтів з виразковим колітом мають посилену експресію коstimулюючих молекул. Існує припущення про центральну роль клітин вродженого імунітету в патогенезі ЗЗК. У пацієнтів з виразковим колітом спостерігається непропорційне збільшення антитіл IgG1. Крім того, IL-9 незначно, але суттєво збільшує концентрацію фактора некрозу пухлини- α (TNF- α) у тканинах. [3]

2.2. Сучасні медикаментозні методи лікування виразкового коліту

Існує кілька класів препаратів, що використовуються для лікування ВК: пероральні та ректальні 5-аміносаліцилати (5-ASA), тіопурини, біологічні агенти, спрямовані на фактор некрозу пухлин (TNF) та антиінтегрини й інгібітори кінази Janus [3]. Метою терапії в ВК є спочатку індукувати клінічну ремісію, а потім досягти підтримання ремісії без застосування стероїдних препаратів[13].

Легкий та середній ступені захворювання лікуються за допомогою 5-ASA. Мезаламін ефективний як для стимулювання, так і для підтримки ремісії. Типові побічні ефекти мезаламіну включають парадоксальні реакції, що призводять до погіршення діареї, а також 0,2% ризик індукованого лікарськими засобами інтерстиціального нефриту. [14]

Кортикостероїди застосовуються лише для індукції ремісії. Вони не відіграють ролі у тривалій терапії. Якщо ВК не реагує на внутрішньовенні кортикостероїди, тоді переходять до терапії інфліксимабом або циклоспорином [15]. Хоча кортикостероїди вкрай ефективні при індукуванні ремісії, вони пов'язані з низкою ускладнень, багато з яких часто незворотні [16], [17]. Це зумовлює значні обмеження на їх довгострокове застосування.

Тіопурини (наприклад, азатіоприн та меркаптопурин) використовуються для підтримання ремісії, але не відіграють жодної ролі в її індукції [18]. Існує безліч побічних ефектів, пов'язаних з тіопуринами. Як лейкопенія, так і підвищення показників тесту на функціональний стан печінки типово пов'язані з активністю ферменту тіопуринметилтрансферази [13].

Анти-TNF-агенти можна використовувати як для індукції, так і для підтримки ремісії. Інгібітори TNF вважаються відносно безпечними, але існує низка пов'язаних з ними ризиків різного характеру. [19]

Ведолізумаб був першим антиінтегрином, схваленим для використання при помірному та важкому перебігу ВК [20]. Незважаючи на те, що препарат проявляє ефективність у стимулюванні переходу в ремісію, він найефективніший у підтримці ремісії при помірному та тяжкому перебігу ВК. Існує теоретичний ризик розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, вірусної інфекції мозку, що призводить до тяжкої інвалідності та смерті. [21]

Також застосовуються інгібітори кальциневрину у випадку непереносимості інших препаратів, зокрема, кортикостероїдів [22].

Пробіотики були оцінені в ряді неконтрольованих досліджень, однак дані, що підтверджують їх використання, обмежені, і в даний час пробіотики не рекомендуються як варіант лікування в ВК. [1], [23]

2.3. Біохімічні шляхи запалення при виразковому коліті

Запалення – це фізіологічна реакція, яка стимулює загоєння травмованих тканин. Запальний процес починається з виділення біомолекул в зоні пошкодження. Каскад запальних сигналів закінчується після загоєння рани. Хронічне запалення виникає внаслідок активації сигнальних шляхів без стимулювання травмою. Однак механізми, що задіяні у хронічному запаленні, залишаються незрозумілими. Хронічне запалення бере участь на

різних етапах, пов'язаних з канцерогенезом, включаючи клітинну трансформацію, виживання, проліферацію, інвазію, ангиогенез та метастазування. У пацієнтів із хронічними ЗЗК, такими як ВК та хвороба Крона, підвищений ризик розвитку раку прямої кишки.[24]

Основні вивчені молекулярні шляхи формування хронічного запалення при запальних захворюваннях кишківника перераховані далі.

1. NF-κB-шлях. NF-κB – це сімейство факторів транскрипції. Сигналізація NF-κB включає канонічний та неканонічний шляхи. В обох шляхах NF-κB утворює комплекс з інгібітором IκB у цитоплазмі. Комплекси IκB кінази (IKK) α, IKKβ та IKKγ регулюють деградацію IκB за допомогою системи убиквітин-протеасоми. У суперсімействі рецепторів фактора некрозу пухлини є лімфотоксин-β-рецептор [25], CD40 [26], RANK та рецептор, що активує фактор В-клітин [27], як ефектори в цьому шляху. Функціонально канонічний NF-κB бере участь майже у всіх імунних відповідях, тоді як неканонічна вісь функціонує як додаткова. NF-κB є основним регулятором запальних реакцій і бере участь у патогенезі численних запальних захворювань. Цей шлях індукує експресію прозапальних цитокінів [28] та сприяє пошкодженню запалених тканин [29]. Серед прозапальних цитокінів дослідження зосереджувались на ролі TNF-α в аутоімунних захворюваннях: терапія анти-TNF-α помітно зменшує клінічний прояв захворювань, пов'язаних із запаленням [30].

2. PGE₂/COX-2-шлях. Циклооксигеназна сигналізація (COX) но пов'язана з канцерогенезом [31]. Ізотипи COX включають COX-1 і COX-2. COX-1 бере участь в гомеостазі органів і повсюдно експресується в тромбоцитах, шлунково-кишковому тракті та нирках, тоді як COX-2 експресується лише у відповідь на певні подразники. Прозапальні цитокіни індукують експресію COX-2 та PGE-2, які беруть участь у розширенні судин, тим самим приводячи до запалення. Багато досліджень показали участь COX-2 у розвитку коліту. Миші з нульовими мутаціями гена, що кодує COX-2 ,

або миші, які отримували інгібітор COX-2, демонструють зниження частоти виникнення пухлин [32]. COX-2 також бере участь у індукції експресії BCL-2, що зменшує клітинний апоптоз та проліферацію пухлини [33]. PGE2 безпосередньо посилює експресію CXCL1 в ендотеліальних клітинах CRC людини. CXCL1 – це хемокін, який активує та рекрутує нейтрофіли та індукує ангиогенез [34], а його рецептор, CXCR2, індукує інфільтрацію клітин-супресорів, похідних мієлоїдів, у мишей із коліт-індукованим канцерогенезом.[35]

3. 5-LOX-шлях. Лейкотрієни є потужними ліпідними медіаторами запальних реакцій і залучені до патофізіології як гострих, так і хронічних запальних захворювань, включаючи астму, артрит, псоріаз та запальні захворювання кишківника [36]. Синтез всіх лейкотрієнів з арахідонової кислоти (AA) залежить від активності фермента 5-ліпоксигенази (5-LOX). Перетворення AA в лейкотрієн A₄ (LTA₄) ферментом 5-LOX є першим етапом синтезу всіх лейкотрієнів. Пептидиллейкотрієни, які вивільнюються лейкоцитами у відповідь на запальні та імунологічні подразники, спричиняють скорочення ендотеліальних клітин, що призводить до збільшення проникності посткапілярних венул. Отже, як пептидиллейкотрієни, так і LTB₄ збільшують адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин [37]. У роботі [38] продемонстровано, що нокаут гена 5-LOX у мишей суттєво знижує: 1) ступінь діареї та втрату ваги, 2) ступінь пошкодження товстої кишки та 3) інфільтрацію запальних клітин, спричинену 2,4-динітробензолсульфоновою кислотою у товстій кишці.

4. IL-6/STAT3-шлях. IL-6 продукується NF-κB-залежним чином у вроджених імунних клітинах у базальній мембрані у відповідь на травмування кишківника, регулюючи тим самим виживання та проліферацію епітеліальних клітин кишечника. Таким чином, IL-6 відіграє важливу роль у гомеостазі та регенерації тканин. IL-6 також має вирішальне значення для виживання T-клітин, диференціації та автоімунних розладів, що залежать від

T-клітин, включаючи ЗЗК. IL-6 пов'язується з розчинними або з мембранними рецепторами IL-6 (IL-6R α) – поліпептидами, які взаємодіють з мембрано-асоційованим gp130 [39]; це запускає активацію кіназ Януса (JAK) та каскаду ефекторів, трансдуктора сигналу та активатора транскрипції-3 (STAT3) [40], Shp-2-Ras [41] та фосфатидилінозитол-3'-кінази (PI3K)-Акт [42]. У пацієнтів із ЗЗК в стадії загострення виявляють підвищений рівень IL-6 та його рецепторів у базальній мембрані [43]. Рецептор IL-22 експресується на епітеліальних клітинах шкіри, дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту [44] і відіграє важливу роль у захисті слизової оболонки, відновлюючи келихоподібні клітини та шар слизу [45].

5. IL-23/Th17-шлях. IL-23 продукується дендритними та іншими антигенпрезентаційними клітинами і є членом цитокінів сімейства IL-12. Рецептори IL-23 (IL23R) причетні до хронічних запальних захворювань завдяки своїй ролі в диференціації хелперних T-клітин (Th17). IL-23 підвищує рівні клітинного синтезу PGE2 і Th17 [46]. Клітини Th17 продукують запальні цитокіни, такі як IL-17A, IL-17F, IL-21 та IL-22 [47]. У пацієнтів із ЗЗК спостерігається підвищений рівень IL-17 у сироватці та слизовій оболонці товстої кишки [48]. У мишей з дефіцитом IL-23 та IL-17A підвищувався рівень коліт-асоційованого канцерогенезу у порівнянні з нормальною слизовою оболонкою товстої кишки. Миші з дефіцитом IL-23 або IL-23R демонстрували знижену експресію прозапальних цитокінів, включаючи IL-17A, у слизовій оболонці товстої кишки та пригнічення розвитку пухлин [49].

6. Пуринергічна сигналізація. Відомо, що пуринергічні шляхи сприяють гомеостазу в кишковій імунній системі. Пуринергічні рецептори містять рецептори аденозину (P1) та АТФ (P2X), і їх сигнальний шлях впливає на імунні реакції та запалення, а також на проліферацію клітин, диференціювання клітин та загибель клітин. У хворих на ЗЗК рецептори P2X7 підвищено регулюються в епітеліальному шарі та мононуклеарних

клітинах у власній пластині. Миші з дефіцитом рецепторів P2X7 продемонстрували зменшення запальних цитокінів та накопичення регуляторних Т-клітин у товстій кишці [50], [51]. На відміну від протизапальних ефектів, блокада рецептора P2X7 збільшувала частоту виникнення пухлин у мишей, які отримували AOM/DSS. Ефект росту пухлини у цієї моделі миші був пов'язаний із збільшенням експресії TGFβ1, що впливає на імуносупресивне мікросередовище та безпосередню стимуляцію проліферації епітеліальних клітин [52].

7. Мікробіота кишечника. Багато досліджень продемонстрували важливість мікробіоти кишечника у розвитку ВК та коліт-залежного канцерогенезу. Безмікробне середовище пригнічує розвиток різноманітних кишкових пухлин у мишей [53], [54]. Хворі на ЗЗК мають непропорційно збільшену кількість бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* та зменшення кількості *Firmicutes* [55]. Метагеномний та метаболомічний аналізи показали, що склад мікробіоти кишечника залежить від стадії колоректального раку [56]. Бактеріальна стимуляція Toll-подібних рецепторів активує NF-κB, що ініціює розвиток та ріст пухлини [57]. Дослідження на моделях коліт-асоційованого раку показали, що мікробіота може сприяти ВК або пригнічувати його. *Bifidobacterium lactis* інгібує NF-κB в МЕК, що запобігає розвитку гострого коліту та асоційованого із ним канцерогенезу у мишей [58]. Повідомлялося, що токсин протеази, що виробляється *Bacteroides fragilis* (анаеробна бактерія) викликає ентерит, що надалі переростає в рак. Індуковане запалення та пухлиноутворення *B. fragilis* включає індукцію клітин Th17 шляхом активації STAT3 [59]. Кілька досліджень показали зв'язок між коліт-індукованим канцерогенезом та метаболізмом жирних кислот. Коротколанцюгові жирні кислоти (ацетат, пропіонат та бутират) та метаболіти харчових волокон полегшують симптоми коліту [60]. ЗЗК пов'язані зі зменшенням кількості клостридію, який відіграє ключову роль в індукції трегів [61].

2.4. Огляд сімейства сорбіциліноїдів

Сорбіцилін ((2E,4E)-1-(2,4-dihydroxy-3,5-dimethylphenyl)hexa-2,4-dien-1-one; C₁₄H₁₆O₃; 232.27 г/моль; XLogP3-AA – 3.6) – це природня речовина, гексакетид, що є вторинним метаболітом ряду мікроскопічних грибів і попередником у біосинтезі сімейства сорбіциліноїдів. Він був вперше виділений з *Penicillium notatum* Крамом у 1948 р. [62]. Сорбіцилін шляхом окисної деароматизації перетворюється у реакційно активно форму – сорбіцилінол [63], що, реагуючи із собою та іншими сполуками утворює понад 90 сорбіциліноїдів. [64]

Сорбіциліноїди, які також називають вертиноїдами або "жовтими пігментами", Ці речовини були знайдені головним чином у наземних мікроскопічних грибах, що відносяться до дев'ятьох родів, а саме: *Acremonium*, *Aspergillus*, *Clonostachys*, *Emericella*, *Penicillium*, *Phaeoacremonium*, *Scytalidium*, *Trichoderma* і *Verticillium*, і частково в морських мікроскопічних грибах, що включають п'ять родів: *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Trichoderma* і *Trichothecium*. Всі вони належать до аскоміцетів [65]. Більшість із цих сполук мають характерні бічні ланцюги сорбілу C1'-C6' та бі- або трициклічні основи, які є надзвичайно складними та сильно окисненими. За своєю структурою сорбіциліноїди поділяються на чотири класи: мономерні сорбіциліноїди, бісорбіциліноїди, трисорбіциліноїди та гібридні сорбіциліноїди. Вони мають різноманітну біологічну активність, включаючи протиракову, антиоксидантну, противірусну та протимікробну, демонструючи перспективне застосування в сільському господарстві, фармацевтичній та харчовій промисловості. Тому ці жовті пігменти викликають значний інтерес.[66]

Ряд сорбіциліноїдів продемонстрували цитотоксичну активність *in vitro* [67], [68], [77]–[81], [69]–[76]. Порівнюючи взаємозв'язок структури та активності сполук, бічний ланцюг сорбілу виявився найбільш важливим

фрагментом. Сорбіциліноїди зі зменшеним подвійним зв'язком С2'-С3' були менш активними. Наприклад, сорбіклін продемонстрував значну інгібуючу активність на клітинах HeLa та HepG2 зі значеннями IC50 1,6 та 27,2 мкМ відповідно. І навпаки, 31-дигідрсорбіцилін із зменшеним подвійним зв'язком С2'-С3' продемонстрував меншу активність на клітинах HeLa та HepG2 зі значеннями IC50 44,4 мкМ. Такі ж явища спостерігалися для 6-деметилсорбіциліну проти сохірнону А, бісвертинолону проти 10,11-дигідробісвертинолону та 5'-форміл-2'-гідроксил-4'-метокси-(Е,Е)-сорбофенону проти 5'-форміл-2'-гідрокси-4'-метокси-(Е)-4-гексенофенону. [65]

Для багатьох сорбіциліноїдів показано протимікробну активність [70], [82]–[86]. 5'-форміл-2'-гідроксил-4'-метокси-(Е,Е)-сорбофенон та 5'-форміл-2'-гідрокси-4'-метокси-(Е)-4-гексенофенон проявив сильну протигрибкову активність на *A. niger* зі значеннями MIC 0,05 та 0,04 мкг/мл (0,20 та 0,16 мкМ) відповідно. Скальбуцилін В показав значення MIC 0,60 мкг/мл (2,42 мкМ) щодо *Aspergillus niger*. Враховуючи потужну антимікробну активність, для оцінки токсичності цих сполук проводили гемолітичний аналіз на еритроцитах овець *in vitro*. Вони продемонстрували таку ж низьку токсичність на червоні кров'яні клітини овець, що вказувало на перспективну безпеку для їх потенційного застосування як антиаспергільних агентів [70]. Дигідротриходімерол та тетрагідротриходімерол показали сильну антибактеріальну активність на *Bacillus megaterium* зі значеннями MIC 25 та 12,5 мкг/мл відповідно. Дигідротриходімерні ефіри А та В мали сильну антибактеріальну активність на кишкову паличку зі значеннями MIC 25 та 50 мкг/мл, відповідно. Крім того, дигідротриходімерний ефір В показав переважну антибактеріальну активність щодо *Bacillus subtilis* зі значенням MIC 50 мкг / мл.

Сорбікатехоли А та В з морського гриба *Penicillium chrysogenum* PJX-17 показали потужну противірусну активність щодо вірусу грипу А (H1N1) зі

значеннями IC₅₀ 85 та 113 μM відповідно [87]. Сорбіцилактон А, отриманий з губкового гриба *Penicillium chrysogenum*, виявляв анти-ВІЛ-активність. Він захищав людські Т-лімфоцити (клітини H9) від цитопатичного ефекту ВІЛ-1 у діапазоні концентрацій 0,3 та 3,0 мкг/мл [80]. Цей гібридний сорбіциліноїд вважався потенційним інгібітором білка матриці VP40 вірусу Ебола [88].

Деякі сорбіциліноїди виявляли очевидно антиоксидантну активність. Активні види кисню спричиняють багато захворювань, таких як атеросклероз, запалення, ішемічно-реперфузійна травма, ревматичний артрит та захворювання центральної нервової системи. Крім того, вважається, що старість, ініціація та прогресування раку також включає активні форми кисню [89], [90]. Таким чином, очікується, що ефективні антиоксидантні агенти можуть запобігти появі та розвитку цих захворювань. Активність розщеплення радикалів DPPH виділених до 2011 року сорбіциліноїдів була підсумована [91].

Також було виявлено інші біологічні властивості сорбіциліноїдів. Дигідротриходімерол та біслонгіхінолід впливали на харчову поведінку попелиць [92]. Ізобісвертинол пригнічував накопичення крапель ліпідів у макрофагах [93]. Дигідротриходімерол з активував рецептор γ (PPAR γ) зі значенням ED₅₀ 80 нг/мл [94]. Бісвертинолон пригнічував біосинтез β-1,6-глюкану [95]. Триходімерол пригнічував продукцію TNF-α макрофагами (значення IC₅₀ 200 нг/мл) та моноцитами (значення IC₅₀ 200 нг/мл) [96]. 6'-гідроксиоксорбіцилінол також виявляв інгібуючу активність вивільнення простагландину D₂ та лейкотрієну B₄ зі значеннями IC₅₀ 10 та 100 мкM відповідно [97]. Сорбітеррин А показав помірний інгібуючий ефект ацетилхолінестерази (AChE) зі значенням IC₅₀ 25 мкг/мл [81].

При значному обсязі робіт, присвячених дослідженням біологічної активності та методам синтезу сорбіциліноїдів, функції самого сорбіциліну вивчено мало. Проводилися дослідження фенотипового протиракового ефекту сорбіциліну на культурах HL-60 [67], HeLa [68], HepG2, U937 та

T47D [69]. Дослідження молекулярних механізмів дії сорбіциліну на певні мішені раніше практично не проводилися. Відомо, мішень цитотоксичного ефекту сорбіциліну на лінії клітин HL-60 – це β -N-ацетилгексоамінідаза [67], проте вивчення взаємодії ліганда із ферментом проведено не було. Більше не описано білкових мішеней, лігандом котрих може бути сорбіцилін.

3. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА

3.1 Матеріали і методи

3.1.1 Визначення ефективності сорбіциліну при виразковому коліті

Експериментальні тварини

Самців щурів лінії Wistar (150–170 г, n=40) були виведені в ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Тварин утримували в контрольованих умовах освітлення (12-годинні цикли світла/темряви), температури (21–23°C) та вологості (30–35%). Усі тварини мали необмежений доступ до питної та водопровідної води протягом усього дослідження.

Йодоацетамід-індукована модель виразкового коліту

Експериментальний коліт індукували йодоацетамідом (Sigma-Aldrich, Німеччина). Одноразової дози 6% йодоацетаміду достатньо для індукування добре відтворюваних уражень товстої кишки, причому початкові прояви (наприклад, підвищена проникність судин, масивний набряк слизової оболонки) спостерігаються через 1-2 години після ректального введення йодоацетаміду, що призводить до ерозій та виразок (6-12 год), а потім – до обширного гострого та хронічного запалення (7-14 днів). 0,1 мл 6% йодоацетаміду, розчиненого в 1% метилцелюлозі, або 1% метилцелюлозу (контроль) вводили один раз ректально (7 см від заднього проходу) через гумовий катетер Nelaton S-8, під'єднаний до 1-мл шприца. Евтаназію щурів проводили інгаляцією CO₂ з наступною дислокацією шийного відділу хребта. При аутопсії 7 см дистальної частини товстої кишки було видалено для подальших макроскопічних та біохімічних досліджень.

Клінічна та макроскопічна оцінка розвитку коліту

Індекс комбінаторної активності хвороби (DAI), який варіюється від 0 до 9, розраховували шляхом підсумовування балів (0-3) для кожного з

наступних параметрів: млявість, діарея та втрата ваги. Ці параметри оцінювали на 1, 3, 5 і 7 день експерименту. При аутопсії 7 см дистального відділу товстої кишки видаляли, поздовжньо розкривали, промивали фізіологічним розчином і обережно промокали фільтрувальним папером. Оцінювали макроскопічні ураження товстої кишки (площа ураження товстої кишки (мм^2), розширення товстої кишки (мм) та масу мокрої кишки (мг/100 г маси тіла).

Дизайн експерименту

Щурів поділили на 5 груп згідно з протоколом лікування. Водну фракцію сорбіциліновмісного екстракту отримали з *Penicillium flavigenum*, виділеного з озера Salt (м.Конья, Туреччина), та аналізували на LC-MS (Dr. Zerrin Cantürk, Anadolu University, Faculty of Pharmacy). Сорбіцилін був наданий доктором Зерріною Кантюрк у ліофілізованій формі та розчинений у стерильній воді для ін'єкцій безпосередньо перед введенням.

Вплив сорбіциліновмісного екстракту на ВК, індукований йодоацетамідом, у щурів

Після введення йодоацетаміду (1-й день експерименту) щурам давали сорбіциліновмісний екстракт (50, 100 або 200 мг/кг) або стерильну воду (1 мл/щур) протягом 5 днів, починаючи з 2-го дня експерименту. Евтаназію проводили на 7-й день. Проводили клінічну, макроскопічну, оцінку розвитку ВК, ступеня запалення за активністю мієлопероксидази (МРО) та рівня глікопротеїнів поверхневого слизу товстої кишки.

Активність мієлопероксидази (МРО) в товстій кишці

Кількісно інфільтрацію нейтрофілів у товстій кишці визначали шляхом вимірювання активності МРО. Близько 50 мг тканини товстої кишки гомогенізували в 1 мл 50 мМ фосфатного буфера (pH 6,0) із вмістом 0,5% гексадецилтриметилброміду амонію на льоду. Гомогенат обробляли ультразвуком протягом 10 с, тричі заморожували та розморожували і центрифугували при 14000 об/хв протягом 15 хв (4°C). Супернатант (14 мкл)

додавали до буфера (1 мг/мл гідрохлориду *o*-діанізидину та 0,0005% перекису водню). Активність МРО вимірювали при 450 нм ("BioTek, Synergy HT") з використанням серії стандартних розчинів МРО (0,5, 0,25, 0,125, 0,06, 0,03, 0,015 Од/мл). Результати виражали як активність МРО U/грам тканини.

Вимірювання ендотеліальної проникності *in vivo*

Сорбіциліновмісний екстракт (100 або 200 мг/кг) або контрольний розчин (стерильна вода 1 мл/щур) вводили зондом за 30 хв до йодоацетамідної клізми. Ендотеліальну проникність оцінювали через 2 години після ректального введення йодоацетаміду. Для кількісних досліджень проникності судин товстої кишки був використаний Evans blue, який зв'язується з альбуміном. Його дифузія відображає підвищену ендотеліальну проникність судин для макромолекул. Під уретановою анестезією (1,1 г/кг, внутрішньовенно) щурам вводили Evans blue (0,4 мг/100 г у PBS) внутрішньовенно за 15 хвилин до аутопсії. 7 см товстої кишки видаляли, промивали фізіологічним розчином, кишку обережно підсушували фільтрувальним папером і зважували. Evans blue екстрагували з тканини за допомогою формаміду і виміряли його концентрацію спектрофотометрично при 610 нм. Результати виражали у міліграмах барвника на грам вологої товстої кишки.

Кількісна оцінка глікопротеїнів слизової оболонки товстої кишки

Поверхневий слиз відокремлювали від шару епітеліальних клітин 6 N N-ацетил-1-цистеїном (Sandoz, Switzerland). Один сантиметр товстої кишки від анального отвору поміщали в 3 мл 6 N розчину N-ацетил-1-цистеїну, щоб якісно визначити олігосахаридну частину слизу за допомогою реакції Шиффа. Глікопротеїни визначали за допомогою реакції Шиффа на PVDF-мембрані. PVDF-мембрану (Hybond-P, Amersham International, Little Chalfont, Great Britain) спочатку занурювали на 2 хвилини у 100% розчин метанолу, а потім на 2 хвилини у 80% розчин. Потім мембрану промивали дистильованою водою, сушили фільтрувальним папером і поміщали на

мокий фільтрувальний папір. Мембрану PVDF покривали 10 мкл гомогенізованого зразка і витримували протягом 10-15 хв до повного поглинання. Мембрану промивали в дистильованій воді протягом 2 хв, після чого інкубували протягом 10 хв у розчині КОН в 70% етанолі, а потім знову промивали в дистильованій воді. Потім мембрану занурювали в 0,5% розчин йодної кислоти на 10 хв, промивали дистильованою водою і піддавали дії реагенту Шиффа протягом 30 хв при постійному струшуванні. Після цього мембрану двічі інкубували в 0,6% метабісульфаті натрію протягом 3 хв і також промивали у дистильованій воді протягом 3 хв. Після остаточного промивання в дистильованій воді мембрану сушили на відкритому повітрі протягом 10 хв і сканували (сканер Samsung SCX-4x21). Зображення аналізували вимірюванням щільності позитивно забарвлених точок за допомогою програмного забезпечення для обробки зображень LI-COR Image Studio Lite Ver 5.2.

Статистичний аналіз

Кількісні результати виражались як середнє арифметичне + SEM. Статистичну значимість визначали за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні або t-критерію Стьюдента, де це доречно. Значення $p < 0,05$ розглядалось як поріг статистичної значущості у всіх аналізах.

3.1.2 Створення бази даних біологічної активності сорбіциліноїдів

Нами було проведено пошук літератури, зареферованої в SciFinder, за запитом «Sorbicillin» за весь час (83 посилання). В результаті її обробки була сформована база сорбіциліноїдів, які раніше вивчалися. Стандартизація бази проводилась за CAS-номерама. Далі по отриманій базі ми провели пошук і аналіз всієї відомої на сьогоднішній день біологічної активності сорбіциліноїдів за даними Reaxys Medicinal Chemistry. Пошук проводився за тривіальною назвою, хімічним індексом CAS та структурою у форматі SMILES. Для переведення структурних формул у формат SMILES та

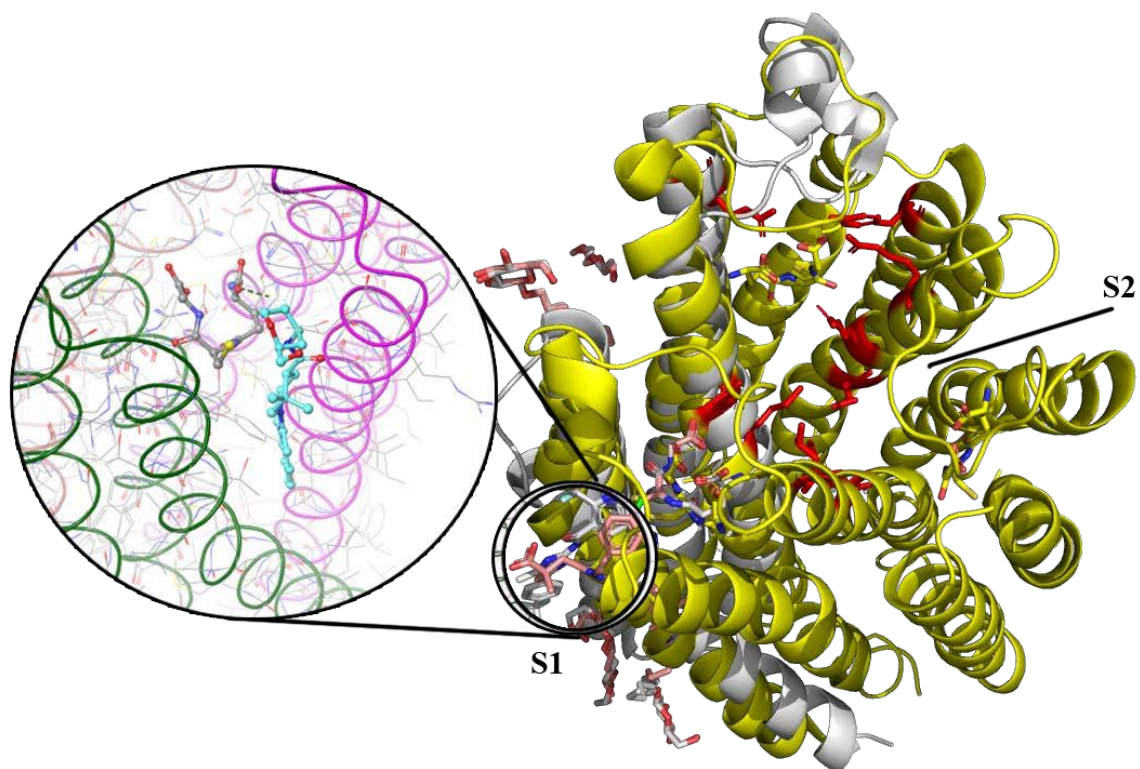
отримання структурних формул із SMILES використовувалось програмне забезпечення ChemDraw Online.

3.1.3 Моделювання молекулярної взаємодії сорбіциліну із 5-LOX та MPGES-1

Для створення докінгових моделей були використані амінокислотні послідовності O14684 і P09917, депоновані в базі даних UniProt [98], і кристалічні структури з бази даних RCSB [99]. Для аналізу і реконструкції сайту зв'язування MPGES-1 використовувалося множинне тривимірне вирівнювання декількох відомих кристалічних структур [3DWW, 4YK5, 5K0I, 5BQI]. В результаті, для моделювання повноцінного білка, що складається з трьох мономерів, були відібрані дві структури з закристалізованими лігандами [3DWW, 5K0I]. У свою чергу, для підготовки до молекулярного докінгу в 5-LOX використовувалася модель білка, також реконструйована за шаблонними структурам [6NCF, 3OY, 6N2W].

Для молекулярного докінгу використовувалася програма ICM MolSoft. Структури білків, геометрія їх зв'язків і кутів, були попередньо оптимізовані в самій програмі під час протонування (pH 7.0). Аналіз поверхні білків проводився в середовищі ICM MolSoft за допомогою вбудованого модуля *icm-pocket finder*. Розмір мінімального радіуса зонда при скануванні поверхні був встановлений на значення 4.5. Оцінка параметрів (форма, площа, глибина) знайдених заглиблень була представлена у вигляді діаграми. Передбачені сайти зв'язування з найбільшими значення відповідали встановленим раніше сайтам, які містять закристалізовані інгібітори (Рис. 3.1). Таким чином, наприклад, були виявлені два найбільш вірогідні сайти зв'язування для MPGES-1.

Вибрані сайти зв'язування і навколишні амінокислотні залишки вказувалися при створенні координатних сіток для докінгу. Значення акуратності і точності процедури докінгу було збільшено до 5, а кількість



можливих конформацій кожного ліганда – до 50. Структури сорбіциліну, його

Рис. 3.1. Два сайти зв'язування, S1 і S2, утворені вторинними структурами мономера (стрічкова структура сірого кольору) і тримера (стрічкова структура жовтого кольору) MPGES-1. Сайт S1 є точкою зв'язування глутатіону (сірого кольору) і відомих інгібіторів (блакитного кольору) активності білка. Сайт S2 утворений внутрішніми поверхнями мономерів (залишки показані червоним)

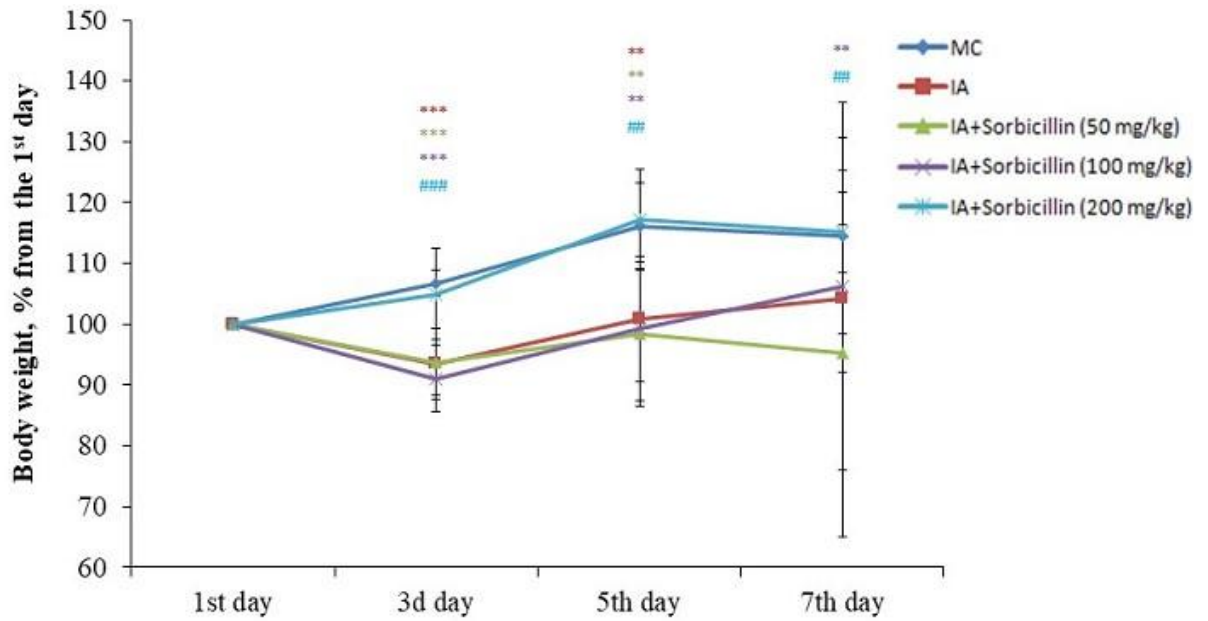
похідних і ембеліну конвертувалися в формат тривимірних координат з розрахованими парціальними зарядами на атомах безпосередньо під час докінгу.

Оцінка якості докінгу, або валідація протоколу, проводилася шляхом порівняння результатів докінгу референтних лігандів з їх положенням в кристалічних структурах. Між собою результати докінгу порівнювалися по положенню в сайті зв'язування і розрахованої енергії зв'язування. Енергія зв'язування розраховується шляхом віднімання енергії рецептора і енергії ліганда від енергії комплексу. Вирівнювання кристалічних структур і всі роботи по візуалізації результатів проводилися в програмі PyMol 2.4 [Schrödinger, L. & DeLano, W., 2020. PyMOL, Available at: <http://www.pymol.org/pymol>.].

3.2 Результати

Вплив сорбіциліновмісного екстракту на ВК, індукований йодоацетамідом, у щурів

Вага тіла є інформативною клінічною ознакою патогенезу ЗЗК. У нашому дослідженні ми спостерігали стійке збільшення маси тіла у контрольних щурів (які отримували метилцелюлозу) приблизно на 15% за 1 день експерименту, тоді як щури, які отримували йодоацетамід, набирали лише 4%.



*- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – vs MC
 #- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ – vs IA

Рис. 3.2. Вплив різної дози сорбіциліновмісного екстракту на масу тіла під час індукованого йодоацетамідом ВК у щурів

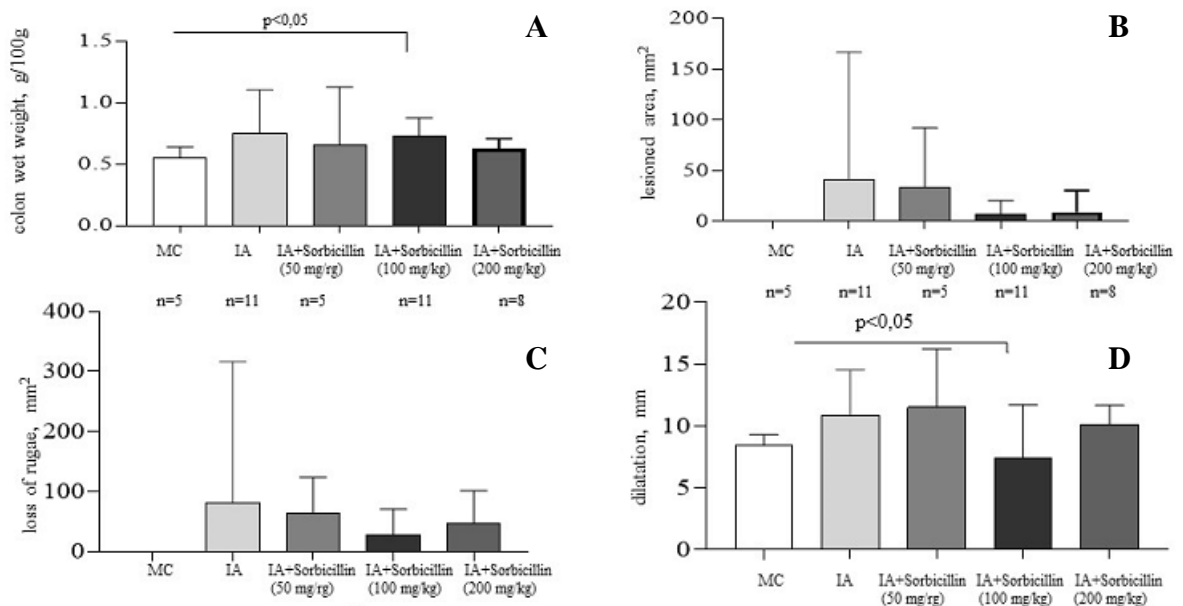


Рис. 3.3 Дозозалежний ефект сорбіциліновмісного екстракту при ВК: вологість товстої кишки (А), зона ураження (В), втрата складчастої структури (С), розширення товстої кишки (D). 5-11 щурів на групу.

Сорбіциліновмісний екстракт у дозі 50 та 100 мг/кг не продемонстрував значного впливу на масу тіла порівняно з щурами, які були вражені йодоацетамідом. У той час як щури, які отримували сорбіциліновмісний екстракт у дозі 200 мг/кг, мали таку ж структуру збільшення маси тіла, як і контрольні щури (Рис. 3.2).

Сорбіциліновмісний екстракт залежно від дози зменшував зону уражень товстої кишки, розширення товстої кишки та площу втрати складчастого рельєфу (показники запалення та набряків), співвідношення вологої товстої кишки у щурів з індукованим ВК проти щурів, оброблених метилцелюлозою (Рис. 3.3).

Вплив сорбіциліновмісного екстракту на активність МРО під час індукованого ВК

Оскільки інфільтрація лейкоцитів є особливістю патогенезу ЗЗК та ознакою рівня запалення, ми вивчали вплив сорбіциліновмісного екстракту на

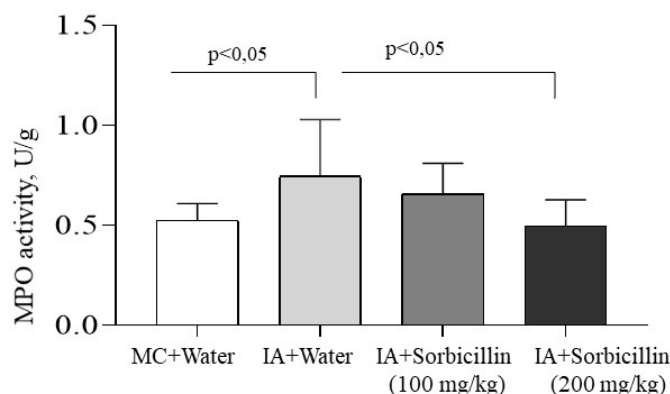


Рис. 3.4. Кількісні вимірювання активності МРО в тканині товстої кишки. $n = 8-10$ щурів на групу.

активність МРО. Ми виявили значне збільшення активності МРО у товстій кишці щурів (у 1,5) рази під час індукованого ВК (Рис. 3.4). Сорбіциліновмісний екстракт у дозі 100 мг/кг незначно знижував активність

МРО товстої кишки, тоді як сорбіциліновмісний екстракт у дозі 200 мг/кг знижував в 1,5 рази рівень активності МРО порівняно з піддослідною групою.

Вплив сорбіциліновмісного екстракту на ендотеліальну проникність під час індукованого ВК

На проникність стінок кишківника впливають не тільки епітеліальні, але й мікросудинні ендотеліальні бар'єри [100]. Роль мікросудинного ендотеліального бар'єру в захисті кишкового гомеостазу менш визнана, незважаючи на те, що він: 1) має важливе значення для капілярного кровотоку, доставки кисню та поживних речовин; 2) служить "воротарем", що запобігає екстравазації циркулюючих лейкоцитів та інших запальних клітин та білків у слизову; 3) відіграє головну роль у вродженій імунній відповіді шляхом синтезу та вивільнення прозапальних цитокінів [101], [102].

У дослідженні [103] на чотирьох моделях ВК продемонстровано, що пошкодження ендотелію, підвищена проникність судин товстої кишки, периваскулярний набряк та епітеліальна гіпоксія передують порушенням

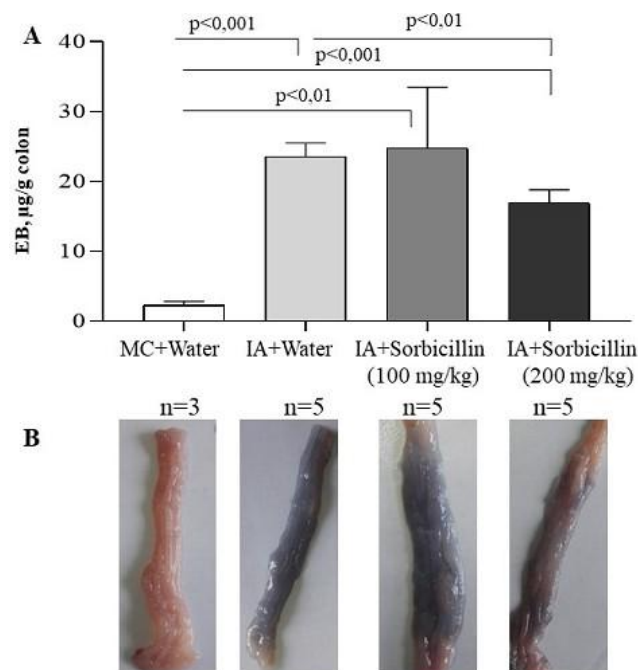


Рис. 3.5 (А) Кількісні вимірювання проникності судин шляхом екстракції Evans blue на слизовій оболонці товстої кишки. (В) Репрезентативні фотографії товстої кишки щурів

епітеліального бар'єру, що супроводжується ерозіями, виразками та запаленням при ВК.

Попередня обробка сорбіциліновмісним екстрактом у дозі 200 мг/кг, але не 100 мг/кг, за 30 хвилин до йодоацетамідної клізми помітно послабила дифузію Evans blue у слизовій оболонці товстої кишки, що свідчить про зменшення підвищеної проникності судин при індукованій ВК (Рис. 3.5).

Вплив сорбіциліновмісного екстракту на слизову оболонку товстої кишки під час індукованого ВК у щурів

Слиз утворює два шари на стінці товстої кишки: внутрішній шар, позбавлений мікробіоти, і зовнішній, колонізований мікроорганізмами [104]. Глікопротеїни (муцини) є основним високомолекулярним компонентом слизу. На сьогодні визначено близько 20 різних генів муцинів, від MUC1 до MUC20, відповідно до порядку їх знаходження [105].

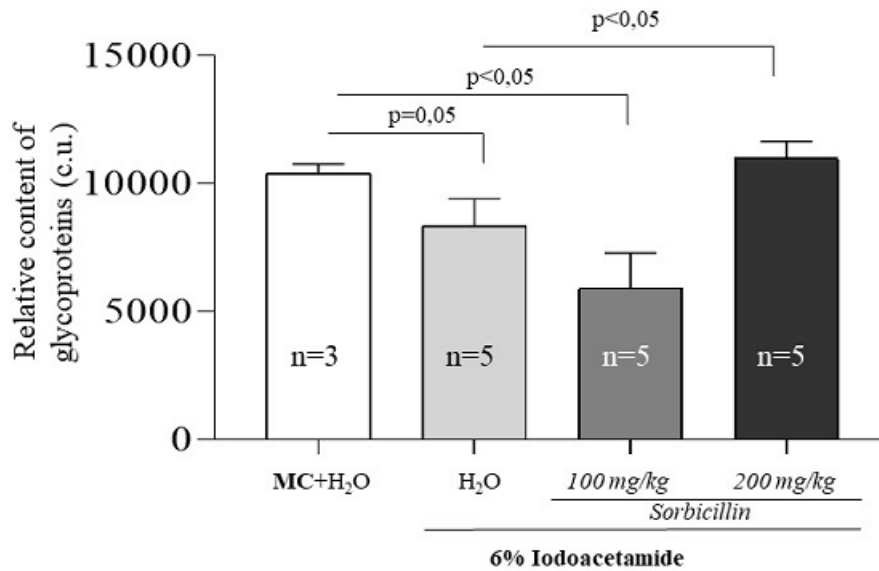


Рис. 3.6. Дозозалежний ефект сорбіциліновмісного екстракту на вміст глікопротеїнів в оболонці товстої кишки при індукованому ВК

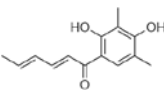
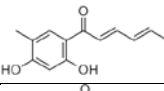
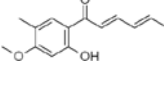
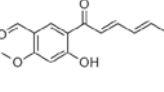
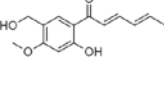
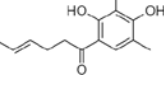
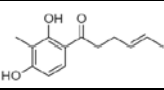
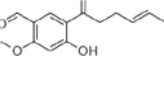
Глікани складають 60-80% маси молекули муцину. Вони покривають білковий скелет і таким чином захищають муцин від розкладання протеолітичними ферментами та впливають на їх гелеутворюючі властивості. Кінцеві олігосахариди є потенційними лігандами для адгезинів мікробів та живильних субстратів для симбіотичних бактерій зовнішнього шару слизу[105].

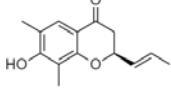
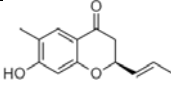
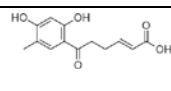
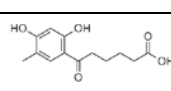
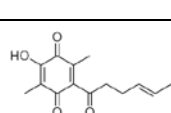
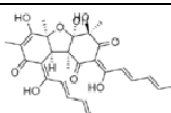
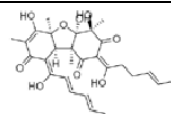
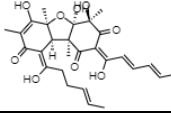
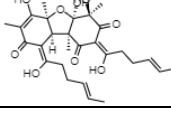
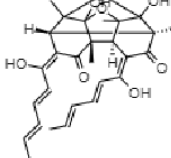

Ми виявили значне зниження рівня слизу в слизовій оболонці товстої кишки щурів під час індукованого коліту порівняно з контрольною групою у 1,2 рази. Сорбіциліновмісний екстракт у дозі 100 мг/кг не був ефективним для відновлення слизового шару, тоді як у дозі 200 мг/кг рівень слизу в оболонці товстої кишки щурів під час індукованого ВК збільшувався в 1,5 рази порівняно з контрольною групою (Рис. 3.6).

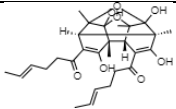
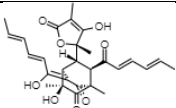
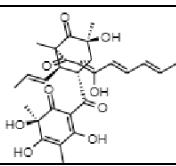
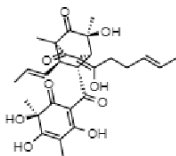
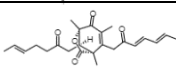
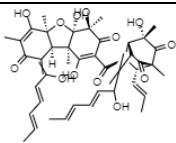
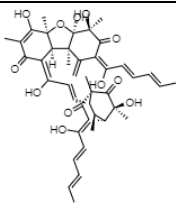
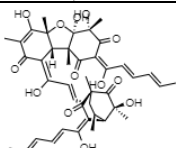
Біологічна активність сорбіциліноїдів

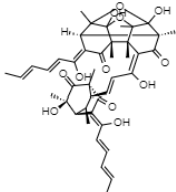
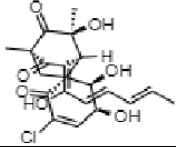
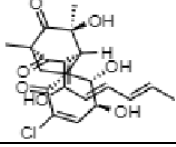
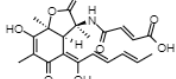
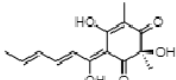
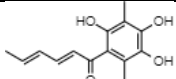
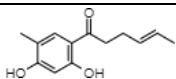
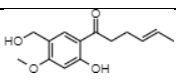
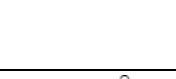
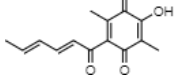

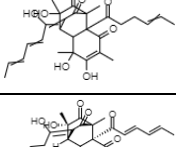
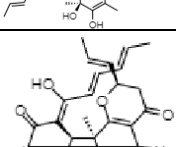
Повний звіт про результати аналізу релевантних літературних джерел та баз даних SciFinder і Reaxys Medicinal Chemistry стосовно біологічної активності сорбіциліноїдів і відомих молекулярних механізмів її реалізації зібрано в Табл. 3.1 і Табл. 3.2.

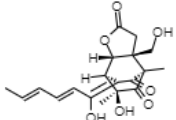
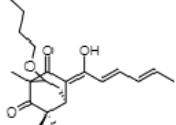
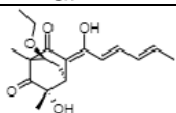
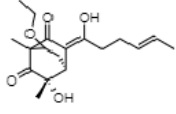
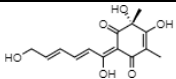
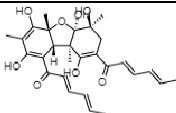
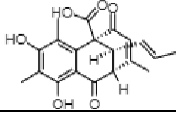
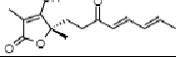
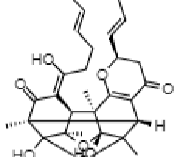
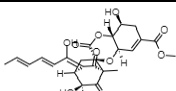
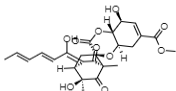
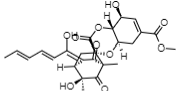
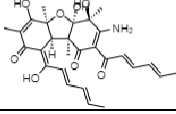
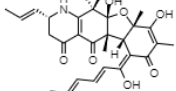
Таблиця 3. 1. Відома біологічна активність сорбіциліноїдів

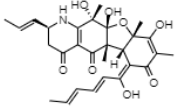
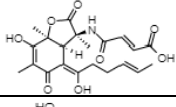
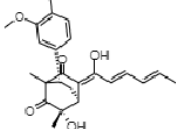
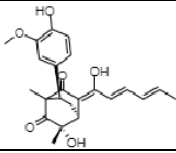
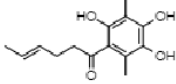
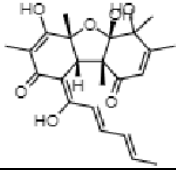
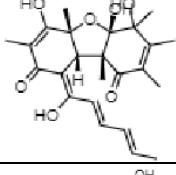
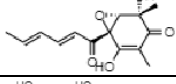
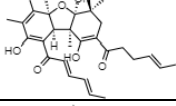
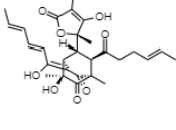
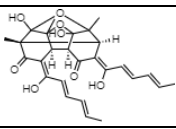
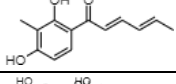
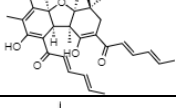
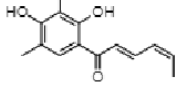
Структурна формула	Хімічна назва	Біологічна активність	Джерело
	(1) Sorbicillin	IC50 of 12.7 mkM on HL-60 (Leukemia) cell line IC50s of 1.6 and 27.2 mkM on HeLa and HepG2 cells, respectively IC50s of 6.55 to 28.55 mkM on HL-60, U937 and T47D cell lines	[67] [68] [69]
	(2) 2-Demethylsorbicillin	IC50 of 23.9 mkM on HL-60 cell line	[67]
	(3) 1-(2'-Hydroxy-4'-methoxy-5'-methylphenyl)-E,E-2,4-hexadien-1-one	IC50s of 65.2 and 15.1 mkM on MDA-MB-435 and SW-620 cell lines at 72 h, respectively	[70]
	(4) 5'-Formyl-2'-hydroxyl-4'-methoxy-(E,E)-sorbophenone	IC50s of 1.5 and 0.5 mkM on MDA-MB-435 (melanoma) and SW-620 (colon) cell lines at 72 h, respectively IC50 of 3.1 mkM on OSU-CLL (lymphocytic leukemia) cell line at 48 h. Showed potent activity against <i>Aspergillus flavus</i> (NRRL 6541) and moderate activity against <i>Fusarium verticillioides</i> (NRRL 25457).	[70] [70] [82]
	(5) Scalbucillin B	IC50s of 67.9 and 16.0 mkM on MDA-MB-435 and SW-620 cell lines at 72 h, respectively. MIC value of 0.60 mkg/mL (2.42 mkM) against <i>Aspergillus niger</i> .	[70] [70]
	(6) 2',3'-Dihydrosorbicillin	IC50s of 7.4 and 44.4 mkM on HeLa and HepG2 cells, respectively IC50s of 9.19 to 21.93 mkg/mL on various human cancer cell lines. Weak antibacterial activity on <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Bacillus subtilis</i> .	[68] [106] [83]
	(7) Dihydrodemethylsorbicillin	IC50s of 0.1 and 4.8 mkM on P388 and K562 cell lines, respectively.	[71]
	(8) 5'-Formyl-2'-hydroxy-4'-methoxy-(E)-4-hexenophenone	IC50s of 2.3 and 2.5 mkM on MDA-MB-435 and SW-620 cell lines at 72 h, respectively Strong antifungal activity on <i>Aspergillus niger</i> with MIC values of 0.04 mkg/mL (0.16 mkM).	[70] [70]

Структурна формула	Хімічна назва	Біологічна активність	Джерело
	(9) (2S)-2,3-Dihydro-7-hydroxy-6,8-dimethyl-2-[(E)-prop-1-enyl]-chroman-4-one	IC50 of 9.51 mkg/mL on human breast cancer cell line MCF-7.	[106]
	(10) (2S)-2,3-Dihydro-7-hydroxy-6-methyl-2-[(E)-prop-1-enyl]-chroman-4-one	IC50 of 7.82 mkg/mL on human breast cancer cell line MCF-7.	[106]
	(11) (E)-6-(2,4-Dihydroxyl-5-methylphenyl)-6-oxo-2-hexenoic acid	IC50s of 44.5 mkM and 72.8 mkM on HL-60 and P388 cell lines, respectively.	[72]
	(12) 6-(2,4-Dihydroxyl-5-methylphenyl)-6-oxohexanoic acid	IC50s of 81.2 mkM and 52.5 mkM on HL-60 and P388 cell lines, respectively.	[77]
	(13) 2-(2',3'-Dihydrosorbyl)-3,6-dimethyl-5-hydroxy-1,4-benzoquinone	IC50s of 15.7 mkM and 5.3 mkM on P388 and A549 cell lines, respectively.	[73]
	(14) Bisvertinolone	IC50 of 5.3 mkM on HL-60 cell line. Inhibitory effect on beta-1,6-glucan biosynthesis	[67] [95]
	(15) 16,17-Dihydrobisvertinolone	IC50s of 1.7 mkM and 0.52 mkM on P388 and A549 cell lines, respectively.	[78]
	(16) 10,11-Dihydrobisvertinolone	IC50 of 49 mkM on HL-60 cell line.	[67]
	(17) Tetrahydrobisvertinolone	IC50s of 16.7 mkM on A549 cell line.	[78]
	(18) Trichodimerol = MS-182123	IC50 of 7.8 mkM on HL-60 cell line. IC50s of 0.33 and 4.7 mkM on P388 and A549 cell lines, respectively. IC50s of 6.55 to 28.55 mkM on HL-60, U937 and T47D cell lines. Inhibitory effect on bacterial endotoxin-induced production of TNF- α in murine macrophages and human peripheral blood monocytes Inhibitory effect on lipopolysaccharide-induced eicosanoid secretion in THP-1 human monocytic cells Suppression of the production of tumor necrosis factor- α and nitric oxide in LPS-stimulate RAW264.7 cells	[67] [74] [74] [96] [107] [92]
	(19) Dihydrotrichodimerol	IC50 of 36.4 mkM on HL-60 cell line.	[67]

Структурна формула	Хімічна назва	Біологічна активність	Джерело
		<p>IC50s of 2.8 and 2.1 mkM on P388 and A549 cell lines, respectively. [74]</p> <p>IC50s of 3-34 mkM on U373, A549, SKMEL-28, OE21, Hs683, and B16F10 cell lines. [75]</p> <p>Strong antibacterial activity on Bacillus megaterium with MIC value of 25 mkg/mL. [84]</p> <p>Activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) with an ED50 of 80 ng/mL [94]</p> <p>Suppression of the production of tumor necrosis factor-α and nitric oxide in LPS-stimulate RAW264.7 cells [94]</p> <p>Effect on feeding preference of the aphid [92]</p>	
	(20) Tetrahydrotrichodimerol	<p>IC50s of 8.8 and 4.3 mkM on P388 and A549 cell lines, respectively. [74]</p> <p>Strong antibacterial activity on Bacillus megaterium with MIC value of 12.5 mkg/mL. [84]</p>	
	(21) Bislongiquinolide = Bisorbibutenolide = Trichotetronine	<p>IC50s of 4-22 mkM on U373, A549, SKMEL-28, OE21, Hs683, and B16F10 cell lines. [75]</p> <p>Effect on feeding preference of the aphid [92]</p>	
	(22) Oxosorbiquinol	<p>IC50s of 8.9, 29.9, 103.5, 12.7 and 56.3 mkM on HL-60, P388, A549, BEL7402 and K562 cell lines, respectively [76]</p>	
	(23) Dihydrooxosorbiquinol	<p>IC50s of 10.5, 40.3, 97.6, 31.8 and 68.2 mkM on HL-60, P388, A549, BEL7402 and K562 cell lines, respectively. [76]</p>	
	(24) Dihydrotrichodermolide	<p>IC50s of 11.5 and 22.9 mkM on P388 and K562 cell lines, respectively. [71]</p>	
	(25) Trisorbicillinone A	<p>IC50s of 3.14, 9.10, 60.28 and 30.21 mkM on HL-60, P388, BEL7402 and K562 cell lines, respectively. [77]</p>	
	(26) Trisorbicillinone B	<p>IC50s of 77.1 and 88.2 mkM on P388 and K562 cell lines, respectively. [78]</p>	
	(27) Trisorbicillinone C	<p>IC50s of 78.3 and 54.3 mkM on P388 and K562 cell lines, respectively. [78]</p>	

Структурна формула	Хімічна назва	Біологічна активність	Джерело
	(28) Trisorbicillinone D	IC50s of 65.7 and 51.2 mkM on P388 and K562 cell lines, respectively.	[78]
	(29) Chloctanspirone A	IC50s of 9.2 and 39.7 mkM on HL-60 and A549 cell lines, respectively	[79]
	(30) Chloctanspirone B	IC50 of 37.8 mkM on HL-60 cell line.	[79]
	(31) Sorbicillactone A	IC50 of 2.2 mkg/mL on L5178y (murine leukemic lymphoblasts) cell line.	[80]
	(32) Oxosorbicillinol	Weak antibacterial activity on Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis.	[83]
	(33) Sohirnone B	Weak antibacterial activity on Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis.	[83]
	(34) Sohirnone A	Weak antibacterial activity on Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis.	[83]
	(35) 1-(2'-Hydroxy-4'-methoxy-5'-hydroxymethylphenyl)-E-4-hexen-1-one	Showed potent activity against Aspergillus flavus (NRRL 6541) and weak activity against Fusarium verticillioides (NRRL 25457).	[82]
	(36) Sorrentanone = 3-hydroxy-2,5-dimethyl-6-(11-oxo-21,41-dienylhexyl)-1,4-benzoquinone	MIC values of 32, 16, 128, 32, 32 and 64 mkg/mL on Staphylococcus pneumoniae A9585, S. pyogenes A9604, Enterococcus faecalis A20688, S. aureus/Hetero MR A27218, S. epidermidis A24548, and S. haemolytic A21638, respectively.	[85]
	(37) Bisvertinoquinol	Weak antibacterial activity on Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis.	[83]
	(38) Bisorbicillinol	Weak antibacterial activity on Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis.	[83]
	(39) Dihydrotrichodimer ether A	Strong antibacterial activity on Escherichia coli with MIC value of 25 mkg/mL.	[84]
	(40) Dihydrotrichodimer ether B	Strong antibacterial activity on Escherichia coli and Bacillus subtilis with MIC values of 50 mkg/mL.	[84]

Структурна формула	Хімічна назва	Біологічна активність	Джерело
	(41) Rezishanone A	Weak antibacterial activity on Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis.	[83]
	(42) Rezishanone B	Weak antibacterial activity on Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis.	[83]
	(43) Rezishanone C = Sorbivinetone	Weak antibacterial activity on Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis.	[83]
	(44) Rezishanone D	Weak antibacterial activity on Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis. Strong antifungal activity on Aspergillus niger with MIC value of 0.05 mkg/mL (0.20 mkM)	[83] [70]
	(45) 6'-Hydroxyoxosorbicillinol	Inhibitory activity on soybean lipoxygenase; Prostaglandin D2 and leucotriene B4 release suppression activity.	[97]
	(46) Isobisvertinol	Inhibitory effect on lipid droplet accumulation in mouse macrophages	[93]
	(47) Sorbiterrin A	Inhibitory effect on acetylcholinesterase activity with IC50 value of 25 mkg/mL	[81]
	(48) Vertinolide	antifungal agent	[86]
	(49) Tetrahydrotrichodimer ether	antifungal agent; Acetylcholinesterase inhibitor	[86]
	(50) Spirosorbicillinol C	antioxidant	[81]
	(51) Spirosorbicillinol B	antioxidant	[81]
	(52) Spirosorbicillinol A	antioxidant	[81]
	(53) Sorbicillamine D	HEK293 cell line growth inhibitor	[108]
	(54) Sorbicillamine C	HCT 116 cell line; HeLa cell line; P388 cell line; BEL-7402 cell line, cell growth inhibition	[108]

Структурна формула	Хімічна назва	Біологічна активність	Джерело
	(55) Sorbicillamine B	HCT 116 cell line; HeLa cell line; P388 cell line; BEL-7402 cell line, cell growth inhibition	[108]
	(56) Sorbicillactone B	HeLa S3 cell line; PC12 cell line; L-5178-Y cell line; HeLa S3 cell line, cell growth inhibition	[80]
	(57) Sorbicatechol B	RAW cell line, cell growth inhibition	[87]
	(58) Sorbicatechol A	LC5-RIC cell line growth inhibition; anti-HIV agent	[109]
	(59) Sohirnone C	A-549 cell line; P388 cell line, cell growth inhibition	[78]
	(60) JBIR-59	antioxidative agent	[110]
	(61) JBIR-124	antioxidative agent	[110]
	(62) Epoxysorbicillinol	RNA-directed DNA polymerase inhibitor, anti-HIV agent	[111]
	(63) Dihydrobisvertinol	macrophage lipid synthesis inhibition	[93]
	(64) Dihydrobislongiquinolide = 16,17-Dihydrobislongiquinolide	antifungal agent	[86]
	(65) Demethyltrichodimerol	antioxidant	[112]
	(66) Demethylsorbicillin	Tyrosine-protein kinase Fyn inhibitor antioxidant	[113]
	(67) Bisvertinol	macrophage lipid synthesis inhibition RAW264.7 cell line, antiinflammatory	[93] [114]
	(68)(4'Z)-Sorbicillin	cytotoxic agent, cancer cell lines	[115]

За наведеними даними видно, що більшість сорбіциліноїдів проявляє біологічний ефект в декількох основних напрямках. Перше – протиракова активність. Так (1), (2), (11), (12), (14), (16), (18), (19), (22), (23), (25), (29), (30) мають цитотоксичний вплив на клітинні лінії HL-60 (лейкемія); (1) і (6) інгібують ріст клітинних ліній HeLa (рак шийки матки) і HepG2 (гепатокарцинома); (54), (55) і (56) також впливають на ріст клітинних ліній HeLa; (1), (18) виявляють цитотоксичну дію на клітинних лініях U937 (лімфома) і T47D (рак молочної залози); (3), (4), (5) і (8) виявляють активність проти клітинних ліній MDA-MB-435 (меланома) і SW-620 (рак товстої кишки); (4) також проявив ефективність при випробуваннях на клітинній лінії OSU-CLL (лімфолейкоз); у (7), (11), (12), (13), (15), (18), (19), (20), (24), (26), (27), (28), (54), (55) і (59) виявлено цитотоксичну і цитостатичну активність проти клітин P388 (лімфолейкоз), як і у (7), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28) проти клітинних ліній K562 (мієлоїдний лейкоз); (9) і (10) виявилися ефективними проти клітинних ліній MCF-7 (рак молочної залози); (13), (15), (17), (18), (19), (20), (29) показали активність проти клітинних ліній A549 (аденокарцинома легень); (19) і (21) проявили цитотоксичну активність проти клітинних ліній SKMel-28 (меланома), OE21 (плоскоклітинний рак стравоходу), Hs683 (гліобластома) і V16F10 (меланома); (22), (23) і (25) показали ефективність на клітинах BEL7402 (гепатокарцинома); (54) і (55) проявили активність на лініях клітин HCT 116 (рак кишківника) і BEL-7402 (гепатома); (56) – на лініях PC12 і L-5178-Y; (31) показав ефективність на лінії клітин L5178у (лімфома миші). Як видно з таблиці, у сорбіциліноїдів була виявлена протиракова активність в мікромольному діапазоні *in vitro*.

Другим важливим напрямом перспективного вивчення сорбіциліноїдів є їх противірусна активність. Так (58) і (62) проявили ефективність *in vitro* проти вірусу імунодефіциту людини.

Третя властивість ряду сорбіциліноїдів – протимікробна і антифунгальна активність, показана експериментально для (4), (5), (6), (8), (19), (20), (22), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (48), (49).

Крім цього, ряд сорбіциліноїдів показав антиоксидантну активність в експериментальних умовах: (50), (51), (52), (60), (61), (65).

У таблиці також відображені інші властивості, виявлені для окремих речовин.

Виходячи з викладених даних, можна стверджувати, що *in vitro* дослідження проти конкретних біологічних мішеней, релевантних по відношенню до перерахованих вище фенотипових досліджень, були проведені для дуже малого числа речовин, представлених в Табл. 3.2. На основі виключно наявної інформації неможливо будь-що стверджувати з приводу механізму дії сорбіциліну або його похідних на клітинному рівні.

Таблиця 3.2. Відомі молекулярні мішені сорбіциліноїдів

Хімічна назва	Біологічна активність	Мішень	pX/Inh%	Джерело
Sorbicillin	IC50 of 12.7 mkM on HL-60cell line	Beta-hexosaminidase (beta-N-acetylhexosaminidase)	4.58	[67]
Dihydrodemethylsorbicillin	IC50s of 0.1 and 4.8 mkM on P388 and K562 cell lines, respectively.	alpha-glucosidase	3.94	[71]
Bisorbicillinol	Weak antibacterial activity on Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis.	Beta-hexosaminidase (beta-N-acetylhexosaminidase)	5.55	[83]
6'-Hydroxyoxosorbicillinol	Inhibitory activity on soybean lipoxygenase; Prostaglandin D2 and leucotriene B4 release suppression activity.	Lipoxygenase	4.8	[97]
Sorbiterrin A	Inhibitory effect on acetylcholinesterase activity with IC50 value of 25 mkg/mL	Acetylcholinesterase	4.15	[81]
Tetrahydrotrichodimer ether	Inhibitory activity against acetylcholinesterase (AChE)	Acetylcholinesterase	55%	[86]
Epoxyorbicillinol	Inhibition of RNA-dependent DNA-polymerase	RNA-directed DNA polymerase (HIV1)	65%	[111]
Demethylsorbicillin	Inhibition of TPK-Fyn	Tyrosine-protein kinase Fyn	77%	[113]

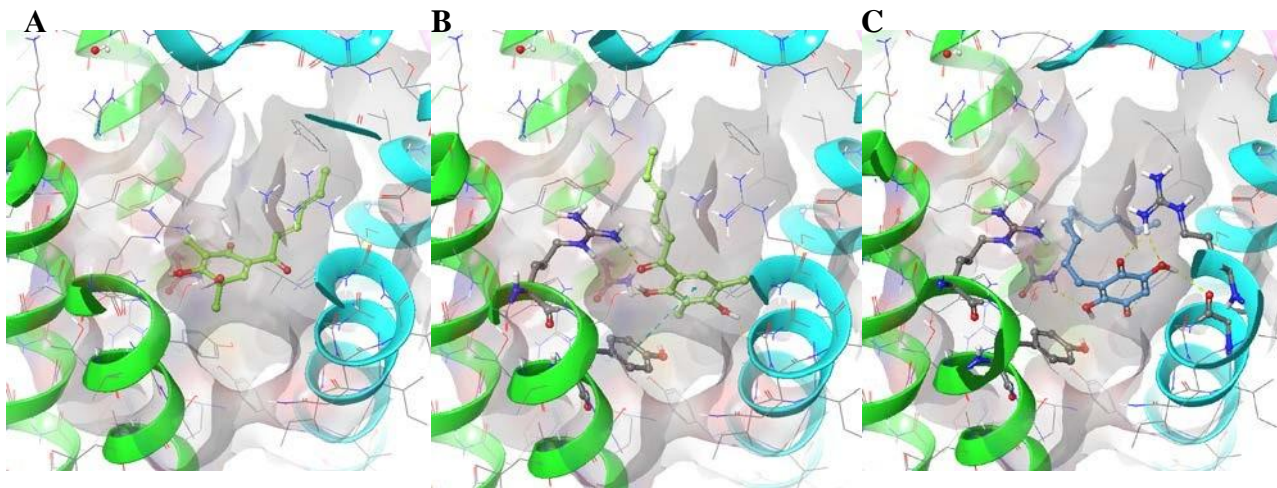


Рис. 3.7. Положення молекул епоксісорбіцилінолу (А), сорбіциліну (В) і ембеліну (С) в сайті зв'язування S1 білка MPGES-1, обрані після аналізу результатів молекулярного докінгу

Моделювання молекулярної взаємодії сорбіциліну із 5-LOX та MPGES-1

Припущення щодо дії сорбіциліну і його похідних на 5-ліпооксигеназу (5-LOX) і простагландин Е-синтетазу (MPGES-1) було висловлено спираючись на літературні дані, що описують інгібуючу дію ембеліну [116]. Виходячи з явної структурної подібності між сорбіциліном і ембеліном, ми вирішили відтворити комп'ютерні розрахунки, представлені статті, і застосувати відпрацьовану методику до досліджуваних речовин.

Редокінг інгібіторів із кожним з білків показав, що моделі досить якісні і можуть бути використані для дослідження взаємодії з різними речовинами. Молекули води не мали особливого значення, тому їм не приділяли особливої уваги.

Подальший молекулярний докінг речовин показав близькі значення енергії зв'язування для ембеліну, сорбіциліну і його похідних. У разі MPGES-1 речовини епоксісорбіцилінол, сорбіцилін і ембелін краще зв'язуються з сайтом зв'язування S1 (значення енергії -30.055, -24.1, -20.2, відповідно), а сорбікінол і триходімерол краще зв'язуються з сайтом зв'язування S2 (-24.9,

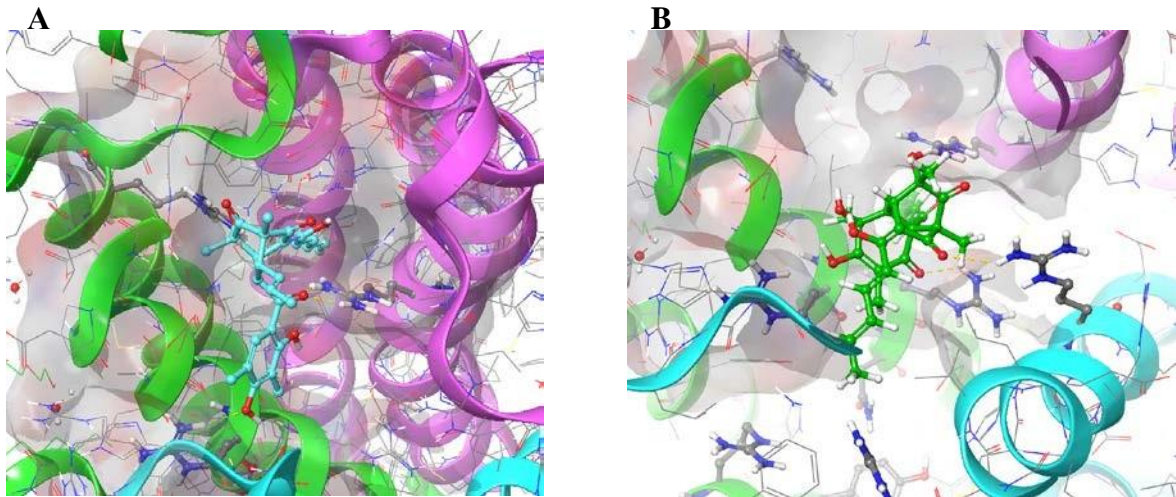


Рис. 3.8. Положення молекул сорбікінола (А) і триходімерола (В) в сайті зв'язування S2 білка MPGES-1

-19.2). Не дуже зрозуміло, чому досліджувані похідні зі значною перевагою займають місце глутатіону зі структури 3DWW, а не відомих закристалізуватися інгібіторів [5K0I, 5BQI, 4YK5].

Сайт зв'язування глутатіону (S1) представлений амінокислотами Arg38, Arg70, Glu77, Thr129, що утворюють водневі зв'язки, і двома стекінговими Phe106, His113. А передбачений сайт, розташований всередині пори (S2) – позитивно зарядженими Arg38, Arg70, Arg73 від кожного з трьох мономерів.

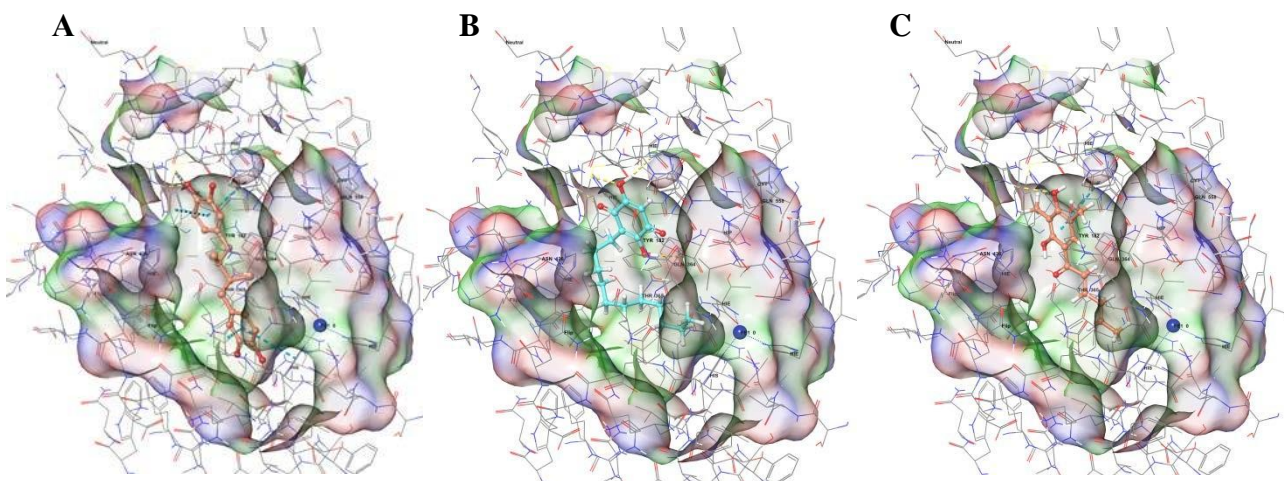


Рис. 3.9. Результати молекулярного докінгу інгібітора з кристалічної структури 6N2W (А), ембеліна (В) і сорбіциліна (С) в сайт зв'язування білка 5-LOX

Докінг молекул в сайт зв'язування 5-LOX дав результат у вигляді такої послідовності по енергії зв'язування: ембелін, сорбіцилін, епоксісорбіцилін, сорбікінол (значення оціночних функцій -31, -27.8, -23.3, -17.2, відповідно). Також цікаво, що модель запропонована в статті [116] менш реалістична, тому що не відображає роль металу в зв'язуванні ненасичених вуглеводнів. У нашому випадку молекули ембеліну і похідних сорбіциліна відмінно вписуються в теорію, займаючи місце закристилизованого ліганда і утворюючи водневі і стекінгові взаємодії з Tyr181, Gln363, Thr364, Asn425, Gln557 [117]. До того ж ліганди розташовуються на відносно близькій відстані від металу, що дозволяє припустити більш коректну орієнтацію молекул, близьку до такої субстрату.

Враховуючи результати докінгу, що свідчать про теоретичну можливість дії сорбіциліну як інгібітора обраних молекулярних мішеней, та дані про роль 5-LOX при ВК [38], із двох обраних мішеней скоріше взаємодія із 5-LOX є механізмом лікувального впливу сорбіциліну при індукованому ВК у щурів.

4. ВИСНОВКИ

При визначенні ефективності сорбіциліновмісного екстракту *Penicillium flavigenum* при індукованому виразковому коліті на щурах було виявлено дозозалежний ефект. Щури, що отримували найвищу дозу екстракту мали таку ж структуру збільшення маси тіла, як і контрольна група; сорбіциліновмісний екстракт залежно від дози зменшував зону уражень товстої кишки, розширення товстої кишки та площу втрати складчастого рельєфу, співвідношення вологої товстої кишки у щурів з індукованим ВК проти щурів, оброблених метилцелюлозою, зменшував підвищення проникності судин при індукованому ВК. Максимальна доза екстракту знижувала рівень активності МРО в 1,5 рази і підвищувала вміст слизу в оболонці товстої кишки щурів в 1,5 рази порівняно з контрольною групою.

На сьогоднішній день для 68 сорбіциліноїдів вивчалась біологічна активність. Серед них більшість в експериментальних умовах показали протиракову, протівірусну, антиоксидантну, протимікробну та антифунгальну активність. Тільки для 8 сорбіциліноїдів визначено релевантні молекулярні мішені. Жодне раніше проведене дослідження не дає підґрунтя для припущення про молекулярний механізм протизапального ефекту сорбіциліну при індукованому ВК.

За результатами комп'ютерного моделювання взаємодії сорбіциліну із відомими протизапальними мішенями ембеліну: 5-ліпооксигеназою (5-LOX) і простагландин Е-синтетазою (MPGES-1), – структурно близької до сорбіциліну речовини, можна зробити припущення, що сорбіцилін також може виступати їх інгібітором.

Враховуючи відомості про біохімічні шляхи запалення при ЗЗК, робимо висновок, що вірогідною молекулярною мішенню протизапального

ефекту сорбіциліну при ВК є 5-ліпооксигеназа. Дана тема потребує подальшого дослідження.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

- [1] J. D. Feuerstein, A. C. Moss, and F. A. Farraye, “Ulcerative Colitis,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 94, no. 7, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.018.
- [2] Wilks S., “Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes,” *London Med Times Gaz.*, pp. 2–264, 1859.
- [3] R. Ungaro, S. Mehandru, P. B. Allen, L. Peyrin-Biroulet, and J.-F. Colombel, “Ulcerative colitis,” *Lancet*, vol. 389, no. 10080, Apr. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
- [4] S. Danese and C. Fiocchi, “Ulcerative Colitis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 18, Nov. 2011, doi: 10.1056/NEJMra1102942.
- [5] J. Cosnes, C. Gower–Rousseau, P. Seksik, and A. Cortot, “Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases,” *Gastroenterology*, vol. 140, no. 6, May 2011, doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
- [6] N. A. Molodecky *et al.*, “Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review,” *Gastroenterology*, vol. 142, no. 1, Jan. 2012, doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
- [7] M.-B. Bengtson *et al.*, “Familial aggregation in Crohn’s disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years,” *J. Crohn’s Colitis*, vol. 3, no. 2, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.crohns.2008.11.002.
- [8] C. G. Loftus *et al.*, “Update on the incidence and prevalence of Crohn’s disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 13, no. 3, Mar. 2007, doi: 10.1002/ibd.20029.
- [9] M. E. V Johansson *et al.*, “Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis,” *Gut*, vol. 63, no. 2, Feb. 2014, doi: 10.1136/gutjnl-2012-

303207.

- [10] A. Andoh *et al.*, “Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn’s disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis,” *J. Gastroenterol.*, vol. 46, no. 4, Apr. 2011, doi: 10.1007/s00535-010-0368-4.
- [11] M. Hausmann *et al.*, “Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation,” *Gastroenterology*, vol. 122, no. 7, Jun. 2002, doi: 10.1053/gast.2002.33662.
- [12] H. Hanai *et al.*, “Relationship Between Fecal Calprotectin, Intestinal Inflammation, and Peripheral Blood Neutrophils in Patients with Active Ulcerative Colitis,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 49, no. 9, Sep. 2004, doi: 10.1023/B:DDAS.0000042243.47279.87.
- [13] A. Kornbluth and D. B. Sachar, “Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults (Update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 99, no. 7, Jul. 2004, doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40036.x.
- [14] A. C. Ford *et al.*, “Efficacy of 5-Aminosalicylates in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, no. 4, Apr. 2011, doi: 10.1038/ajg.2011.67.
- [15] N. Narula *et al.*, “Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 111, no. 4, Apr. 2016, doi: 10.1038/ajg.2016.7.
- [16] S. C. Truelove and L. J. Witts, “Cortisone in Ulcerative Colitis,” *BMJ*, vol. 2, no. 4947, Oct. 1955, doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
- [17] G. R. Lichtenstein, M. T. Abreu, R. Cohen, and W. Tremaine, “American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease,” *Gastroenterology*, vol. 130, no. 3, Mar. 2006, doi:

- 10.1053/j.gastro.2006.01.047.
- [18] K. J. Khan, M. C. Dubinsky, A. C. Ford, T. A. Ullman, N. J. Talley, and P. Moayyedi, "Efficacy of Immunosuppressive Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, no. 4, Apr. 2011, doi: 10.1038/ajg.2011.64.
- [19] F. J. eds. Cheifetz AS, *Treatment of Inflammatory Bowel Disease with Biologics*. New York: Springer, 2017.
- [20] B. G. Feagan *et al.*, "Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 8, Aug. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
- [21] F. Cominelli, "Inhibition of Leukocyte Trafficking in Inflammatory Bowel Disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 8, Aug. 2013, doi: 10.1056/NEJMe1307415.
- [22] F. Mocciaro *et al.*, "Cyclosporine or infliximab as rescue therapy in severe refractory ulcerative colitis: Early and long-term data from a retrospective observational study," *J. Crohn's Colitis*, vol. 6, no. 6, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.crohns.2011.11.021.
- [23] L.-X. Sang, "Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: A meta-analysis," *World J. Gastroenterol.*, vol. 16, no. 15, 2010, doi: 10.3748/wjg.v16.i15.1908.
- [24] J. A. Eaden, "The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis," *Gut*, vol. 48, no. 4, Apr. 2001, doi: 10.1136/gut.48.4.526.
- [25] E. Dejardin *et al.*, "The Lymphotoxin- β Receptor Induces Different Patterns of Gene Expression via Two NF- κ B Pathways," *Immunity*, vol. 17, no. 4, Oct. 2002, doi: 10.1016/S1074-7613(02)00423-5.
- [26] H. J. Coope, "CD40 regulates the processing of NF-kappaB2 p100 to p52," *EMBO J.*, vol. 21, no. 20, Oct. 2002, doi: 10.1093/emboj/cdf542.
- [27] E. Claudio, K. Brown, S. Park, H. Wang, and U. Siebenlist, "BAFF-induced NEMO-independent processing of NF- κ B2 in maturing B cells," *Nat.*

- Immunol.*, vol. 3, no. 10, Oct. 2002, doi: 10.1038/ni842.
- [28] I. Atreya, R. Atreya, and M. F. Neurath, "NF- κ B in inflammatory bowel disease," *J. Intern. Med.*, vol. 263, no. 6, Jun. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01953.x.
- [29] P. M. O'Connor, T. K. Lapointe, P. L. Beck, and A. G. Buret, "Mechanisms by which inflammation may increase intestinal cancer risk in inflammatory bowel disease," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 16, no. 8, Aug. 2010, doi: 10.1002/ibd.21217.
- [30] J. Bradley, "TNF-mediated inflammatory disease," *J. Pathol.*, vol. 214, no. 2, Jan. 2008, doi: 10.1002/path.2287.
- [31] S. Friis, A. H. Riis, R. Erichsen, J. A. Baron, and H. T. Sørensen, "Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk," *Ann. Intern. Med.*, vol. 163, no. 5, Sep. 2015, doi: 10.7326/M15-0039.
- [32] M. Oshima *et al.*, "Suppression of Intestinal Polyposis in Apc Δ 716 Knockout Mice by Inhibition of Cyclooxygenase 2 (COX-2)," *Cell*, vol. 87, no. 5, Nov. 1996, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81988-1.
- [33] P. C. Chulada *et al.*, "Genetic Disruption of Ptgs-1, as well as of Ptgs-2, Reduces Intestinal Tumorigenesis in Min Mice," 2000.
- [34] D. Wang *et al.*, "CXCL1 induced by prostaglandin E2 promotes angiogenesis in colorectal cancer," *J. Exp. Med.*, vol. 203, no. 4, Apr. 2006, doi: 10.1084/jem.20052124.
- [35] H. Katoh, D. Wang, T. Daikoku, H. Sun, S. K. Dey, and R. N. DuBois, "CXCR2-Expressing Myeloid-Derived Suppressor Cells Are Essential to Promote Colitis-Associated Tumorigenesis," *Cancer Cell*, vol. 24, no. 5, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.ccr.2013.10.009.
- [36] W. R. Henderson, "The Role of Leukotrienes in Inflammation," *Ann. Intern. Med.*, vol. 121, no. 9, Nov. 1994, doi: 10.7326/0003-4819-121-9-199411010-00010.
- [37] T. M. McIntyre, G. A. Zimmerman, and S. M. Prescott, "Leukotrienes C4

- and D4 stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils.” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 83, no. 7, Apr. 1986, doi: 10.1073/pnas.83.7.2204.
- [38] S. Cuzzocrea *et al.*, “5-Lipoxygenase modulates colitis through the regulation of adhesion molecule expression and neutrophil migration,” *Lab. Investig.*, vol. 85, no. 6, Jun. 2005, doi: 10.1038/labinvest.3700276.
- [39] M. Buchert, C. J. Burns, and M. Ernst, “Targeting JAK kinase in solid tumors: emerging opportunities and challenges,” *Oncogene*, vol. 35, no. 8, Feb. 2016, doi: 10.1038/onc.2015.150.
- [40] M. J. Waldner and M. F. Neurath, “Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development,” *Semin. Immunol.*, vol. 26, no. 1, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.smim.2013.12.003.
- [41] F. SCHAPER *et al.*, “Activation of the protein tyrosine phosphatase SHP2 via the interleukin-6 signal transducing receptor protein gp130 requires tyrosine kinase Jak1 and limits acute-phase protein expression,” *Biochem. J.*, vol. 335, no. 3, Nov. 1998, doi: 10.1042/bj3350557.
- [42] M. M. Zegeye *et al.*, “Activation of the JAK/STAT3 and PI3K/AKT pathways are crucial for IL-6 trans-signaling-mediated pro-inflammatory response in human vascular endothelial cells,” *Cell Commun. Signal.*, vol. 16, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12964-018-0268-4.
- [43] J. Han and A. L. Theiss, “Stat3,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 20, no. 12, Dec. 2014, doi: 10.1097/MIB.0000000000000180.
- [44] K. Sugimoto *et al.*, “IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis,” *J. Clin. Invest.*, Jan. 2008, doi: 10.1172/JCI33194.
- [45] S. Eyerich *et al.*, “Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling,” *J. Clin. Invest.*, Nov. 2009, doi: 10.1172/JCI40202.
- [46] J. S. Samuels *et al.*, “Prostaglandin E2 and IL-23 interconnects STAT3 and

- RoRy pathways to initiate Th17 CD4+ T-cell development during rheumatoid arthritis,” *Inflamm. Res.*, vol. 67, no. 7, Jul. 2018, doi: 10.1007/s00011-018-1153-8.
- [47] Y. Iwakura, “The IL-23/IL-17 axis in inflammation,” *J. Clin. Invest.*, vol. 116, no. 5, May 2006, doi: 10.1172/JCI28508.
- [48] S. Fujino, “Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease,” *Gut*, vol. 52, no. 1, Jan. 2003, doi: 10.1136/gut.52.1.65.
- [49] S. I. Grivennikov *et al.*, “Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth,” *Nature*, vol. 491, no. 7423, Nov. 2012, doi: 10.1038/nature11465.
- [50] A. R. Neves *et al.*, “Overexpression of ATP-activated P2X7 Receptors in the Intestinal Mucosa Is Implicated in the Pathogenesis of Crohn’s Disease,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 20, no. 3, Mar. 2014, doi: 10.1097/01.MIB.0000441201.10454.06.
- [51] V. R. Figliuolo *et al.*, “P2X7 receptor promotes intestinal inflammation in chemically induced colitis and triggers death of mucosal regulatory T cells,” *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.*, vol. 1863, no. 6, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.bbadis.2017.03.004.
- [52] P. Hofman *et al.*, “Genetic and Pharmacological Inactivation of the Purinergic P2RX7 Receptor Dampens Inflammation but Increases Tumor Incidence in a Mouse Model of Colitis-Associated Cancer,” *Cancer Res.*, vol. 75, no. 5, Mar. 2015, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1778.
- [53] S. Kado *et al.*, “Intestinal Microflora Are Necessary for Development of Spontaneous Adenocarcinoma of the Large Intestine in T-Cell Receptor Chain and p53 Double-Knockout Mice,” 2001.
- [54] J. M. Uronis, M. Mühlbauer, H. H. Herfarth, T. C. Rubinas, G. S. Jones, and C. Jobin, “Modulation of the Intestinal Microbiota Alters Colitis-Associated Colorectal Cancer Susceptibility,” *PLoS One*, vol. 4, no. 6, Jun. 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0006026.

- [55] A. D. Kostic, R. J. Xavier, and D. Gevers, "The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead," *Gastroenterology*, vol. 146, no. 6, May 2014, doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
- [56] S. Yachida *et al.*, "Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer," *Nat. Med.*, vol. 25, no. 6, Jun. 2019, doi: 10.1038/s41591-019-0458-7.
- [57] M. T. Abreu, "Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 10, no. 2, Feb. 2010, doi: 10.1038/nri2707.
- [58] H. Xiao *et al.*, "The Toll–Interleukin-1 Receptor Member SIGIRR Regulates Colonic Epithelial Homeostasis, Inflammation, and Tumorigenesis," *Immunity*, vol. 26, no. 4, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.immuni.2007.02.012.
- [59] R. Kesselring *et al.*, "IRAK-M Expression in Tumor Cells Supports Colorectal Cancer Progression through Reduction of Antimicrobial Defense and Stabilization of STAT3," *Cancer Cell*, vol. 29, no. 5, May 2016, doi: 10.1016/j.ccell.2016.03.014.
- [60] E. L. M. Vieira *et al.*, "Oral administration of sodium butyrate attenuates inflammation and mucosal lesion in experimental acute ulcerative colitis," *J. Nutr. Biochem.*, vol. 23, no. 5, May 2012, doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.01.007.
- [61] K. Atarashi *et al.*, "Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species," *Science (80-.)*, vol. 331, no. 6015, Jan. 2011, doi: 10.1126/science.1198469.
- [62] D. J. Cram and M. Tishler, "Mold Metabolites. I. Isolation of Several Compounds from Clinical Penicillin," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 70, no. 12, Dec. 1948, doi: 10.1021/ja01192a076.
- [63] A. al Fahad *et al.*, "Oxidative dearomatisation: the key step of sorbicillinoid biosynthesis," *Chem. Sci.*, vol. 5, no. 2, 2014, doi: 10.1039/C3SC52911H.
- [64] L. Kahlert, E. F. Bassiony, R. J. Cox, and E. J. Skellam, "Diels–Alder

- Reactions During the Biosynthesis of Sorbicillinoids,” *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 59, no. 14, Mar. 2020, doi: 10.1002/anie.201915486.
- [65] J. Meng *et al.*, “Sorbicillinoids from Fungi and Their Bioactivities,” *Molecules*, vol. 21, no. 6, Jun. 2016, doi: 10.3390/molecules21060715.
- [66] C. Li *et al.*, “Constitutive hyperproduction of sorbicillinoids in *Trichoderma reesei* ZC121,” *Biotechnol. Biofuels*, vol. 11, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13068-018-1296-4.
- [67] L. Du, T. Zhu, L. Li, S. Cai, B. Zhao, and Q. Gu, “Cytotoxic Sorbicillinoids and Bisorbicillinoids from a Marine-Derived Fungus *Trichoderma* sp.,” *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 57, no. 2, 2009, doi: 10.1248/cpb.57.220.
- [68] Y.-M. Ying, Z.-J. Zhan, Z.-S. Ding, and W.-G. Shan, “Bioactive metabolites from *Penicillium* sp. P-1, a fungal endophyte in *Huperzia serrata*,” *Chem. Nat. Compd.*, vol. 47, no. 4, Sep. 2011, doi: 10.1007/s10600-011-9991-4.
- [69] J. L. C.-S. J. X.-X. Z. Z.-H. M. H.-T. L. P. Z. W.-X. Y. W.-Q. L. Yao Yao, “Trichodimerol and sorbicillin induced apoptosis of HL-60 cells is mediated by reactive oxygen species,” *Pharmazie*, vol. 70, no. 6, pp. 394–398, Jun. 2015.
- [70] T. El-Elimat *et al.*, “Sorbicillinoid analogs with cytotoxic and selective anti-*Aspergillus* activities from *Scytalidium album*,” *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 68, no. 3, Mar. 2015, doi: 10.1038/ja.2014.125.
- [71] D.-H. Li, S.-X. Cai, T.-J. Zhu, F.-P. Wang, X. Xiao, and Q.-Q. Gu, “New Cytotoxic Metabolites from a Deep-Sea-Derived Fungus, *Phialocephala* sp., Strain FL30r,” *Chem. Biodivers.*, vol. 8, no. 5, May 2011, doi: 10.1002/cbdv.201000134.
- [72] L. Ma, W. Liu, Y. Huang, and X. Rong, “Two acid sorbicillin analogues from saline lands-derived fungus *Trichoderma* sp.,” *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 64, no. 9, Sep. 2011, doi: 10.1038/ja.2011.54.
- [73] W. Liu, Q. Gu, W. Zhu, C. Cui, and G. Fan, “Two New Benzoquinone Derivatives and Two New Bisorbicillinoids were Isolated from a Marine-

- derived Fungus *Penicillium terrestre*,” *J. Antibiot. (Tokyo)*., vol. 58, no. 7, Jul. 2005, doi: 10.1038/ja.2005.57.
- [74] W. Liu, Q. Gu, W. Zhu, C. Cui, and G. Fan, “Dihydrotrichodimerol and Tetrahydrotrichodimerol, Two New Bisorbicillinoids, from a Marine-derived *Penicillium terrestre*,” *J. Antibiot. (Tokyo)*., vol. 58, no. 10, Oct. 2005, doi: 10.1038/ja.2005.85.
- [75] E. S. Balde *et al.*, “Investigations of Fungal Secondary Metabolites with Potential Anticancer Activity,” *J. Nat. Prod.*, vol. 73, no. 5, May 2010, doi: 10.1021/np900731p.
- [76] D. Li *et al.*, “Two New Bisorbicillinoids Isolated from a Deep-sea Fungus, *Phialocephala* sp. FL30r,” *J. Antibiot. (Tokyo)*., vol. 60, no. 5, May 2007, doi: 10.1038/ja.2007.40.
- [77] D. Li *et al.*, “Trisorbicillinone A, a novel sorbicillin trimer, from a deep sea fungus, *Phialocephala* sp. FL30r,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 48, no. 30, Jul. 2007, doi: 10.1016/j.tetlet.2007.05.134.
- [78] D. Li, S. Cai, T. Zhu, F. Wang, X. Xiao, and Q. Gu, “Three new sorbicillin trimers, trisorbicillinones B, C, and D, from a deep ocean sediment derived fungus, *Phialocephala* sp. FL30r,” *Tetrahedron*, vol. 66, no. 27–28, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.tet.2010.04.111.
- [79] D. Li *et al.*, “Chloctanspirones A and B, novel chlorinated polyketides with an unprecedented skeleton, from marine sediment derived fungus *Penicillium terrestre*,” *Tetrahedron*, vol. 67, no. 41, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.tet.2011.08.037.
- [80] G. Bringmann *et al.*, “The first sorbicillinoid alkaloids, the antileukemic sorbicillactones A and B, from a sponge-derived *Penicillium chrysogenum* strain,” *Tetrahedron*, vol. 61, no. 30, Jul. 2005, doi: 10.1016/j.tet.2005.05.026.
- [81] K. WASHIDA, N. ABE, Y. SUGIYAMA, and A. HIROTA, “Novel Secondary Metabolites, Spirosorbicillinols A, B, and C, from a Fungus,”

- Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 73, no. 6, Jun. 2009, doi: 10.1271/bbb.90015.
- [82] R. F. Reátegui, D. T. Wicklow, and J. B. Gloer, "Phaeofurans and Sorbicillin Analogues from a Fungicolous *Phaeoacremonium* Species (NRRL 32148)," *J. Nat. Prod.*, vol. 69, no. 1, Jan. 2006, doi: 10.1021/np0504199.
- [83] R. P. Maskey, I. Grün-Wollny, and H. Laatsch, "Sorbicillin Analogues and Related Dimeric Compounds from *Penicillium notatum*," *J. Nat. Prod.*, vol. 68, no. 6, Jun. 2005, doi: 10.1021/np040137t.
- [84] M.-M. Zhai *et al.*, "Isolation of Secondary Metabolites from the Soil-Derived Fungus *Clonostachys rosea* YRS-06, a Biological Control Agent, and Evaluation of Antibacterial Activity," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 64, no. 11, Mar. 2016, doi: 10.1021/acs.jafc.6b00556.
- [85] R. F. MILLER and S. HUANG, "Isolation and Structure of Sorrentanone: A New Tetrasubstituted Quinone from *Penicillium chrysogenum*," *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 48, no. 6, 1995, doi: 10.7164/antibiotics.48.520.
- [86] X. Pang *et al.*, "Structurally various sorbicillinoids from the deep-sea sediment derived fungus *Penicillium* sp. SCSIO06871," *Bioorg. Chem.*, vol. 107, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104600.
- [87] J. Peng *et al.*, "Sorbicatechols A and B, Antiviral Sorbicillinoids from the Marine-Derived Fungus *Penicillium chrysogenum* PJX-17," *J. Nat. Prod.*, vol. 77, no. 2, Feb. 2014, doi: 10.1021/np400977e.
- [88] S. Skariyachan, A. B. Acharya, S. Subramaniyan, S. Babu, S. Kulkarni, and R. Narayanappa, "Secondary metabolites extracted from marine sponge associated *Comamonas testosteroni* and *Citrobacter freundii* as potential antimicrobials against MDR pathogens and hypothetical leads for VP40 matrix protein of Ebola virus: an *in vitro* and *in silico* investigation," *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. 34, no. 9, Sep. 2016, doi: 10.1080/07391102.2015.1094412.
- [89] T. Finkel, "Radical medicine: treating ageing to cure disease," *Nat. Rev. Mol.*

- Cell Biol.*, vol. 6, no. 12, Dec. 2005, doi: 10.1038/nrm1763.
- [90] N. Abe and A. Hirota, "Chemical studies of the radical scavenging mechanism of bisorbicillinol using the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical," *Chem. Commun.*, no. 6, Mar. 2002, doi: 10.1039/b200039n.
- [91] A. M. Harned and K. A. Volp, "The sorbicillinoid family of natural products: Isolation, biosynthesis, and synthetic studies," *Nat. Prod. Rep.*, vol. 28, no. 11, 2011, doi: 10.1039/c1np00039j.
- [92] A. Evidente *et al.*, "Bisorbicillinoids Produced by the Fungus *Trichoderma citrinoviride* Affect Feeding Preference of the Aphid *Schizaphis graminum*," *J. Chem. Ecol.*, vol. 35, no. 5, May 2009, doi: 10.1007/s10886-009-9632-6.
- [93] N. Koyama, T. Ohshiro, H. Tomoda, and S. Ōmura, "Fungal Isobisvertinol, a New Inhibitor of Lipid Droplet Accumulation in Mouse Macrophages," *Org. Lett.*, vol. 9, no. 3, Feb. 2007, doi: 10.1021/ol062722m.
- [94] D. Lee *et al.*, "Fungal Metabolites, Sorbicillinoid Polyketides and Their Effects on the Activation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ ," *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 58, no. 10, Oct. 2005, doi: 10.1038/ja.2005.84.
- [95] M. Kontani, Y. Sakagami, and S. Marumo, "First β -1,6-glucan biosynthesis inhibitor, bisvertinolone isolated from fungus, *Acremonium strictum* and its absolute stereochemistry," *Tetrahedron Lett.*, vol. 35, no. 16, Apr. 1994, doi: 10.1016/S0040-4039(00)77175-9.
- [96] G. A. WARR *et al.*, "BMS-182123, a Fungal Metabolite that Inhibits the Production of TNF- α by Macrophages and Monocytes," *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 49, no. 3, 1996, doi: 10.7164/antibiotics.49.234.
- [97] T. KOMODA and M. NISHIKAWA, "6'-Hydroxyoxosorbicillinol, a New Lipoxygenase Inhibitor and PGD₂/LTB₄ Release Suppressor from *Penicillium* sp.," *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 76, no. 7, Jul. 2012, doi: 10.1271/bbb.120115.
- [98] A. Bateman *et al.*, "UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021," *Nucleic Acids Res.*, vol. 49, no. D1, Jan. 2021, doi: 10.1093/nar/gkaa1100.

- [99] H. M. Berman, "The Protein Data Bank," *Nucleic Acids Res.*, vol. 28, no. 1, Jan. 2000, doi: 10.1093/nar/28.1.235.
- [100] Z. Sun, X. Wang, and R. Andersson, "Role of Intestinal Permeability in Monitoring Mucosal Barrier Function," *Dig. Surg.*, vol. 15, no. 5, 1998, doi: 10.1159/000018651.
- [101] T. Foitzik, M. Kruschewski, A. Kroesen, and H. J. Buhr, "Does microcirculation play a role in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases?," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 14, no. 1, Mar. 1999, doi: 10.1007/s003840050179.
- [102] M. Thornton and M. J. Solomon, "Crohn's disease: in defense of a microvascular aetiology," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 17, no. 5, Sep. 2002, doi: 10.1007/s00384-002-0408-5.
- [103] G. Tolstanova *et al.*, "Early endothelial damage and increased colonic vascular permeability in the development of experimental ulcerative colitis in rats and mice," *Lab. Investig.*, vol. 92, no. 1, Jan. 2012, doi: 10.1038/labinvest.2011.122.
- [104] M. E. V. Johansson, J. M. H. Larsson, and G. C. Hansson, "The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 108, no. Supplement_1, Mar. 2011, doi: 10.1073/pnas.1006451107.
- [105] M. A. McGuckin, S. K. Lindén, P. Sutton, and T. H. Florin, "Mucin dynamics and enteric pathogens," *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 9, no. 4, Apr. 2011, doi: 10.1038/nrmicro2538.
- [106] Y. Z. Z.-L. X. L.-Z. L. W.-Y. S. L.-P. Z. D.-P. Y. X.-F. Z. H.-J. L. Wen-Jian Lan, "Novel sorbicillin analogues from the marine fungus *Trichoderma* sp. associated with the seastar *Acanthaster planci*," *Nat Prod Commun*, vol. 7, no. 10, pp. 1337–1340, Oct. 2012.
- [107] C. E. Mazzucco and G. Warr, "Trichodimerol (BMS-182123) inhibits lipopolysaccharide-induced eicosanoid secretion in THP-1 human monocytic

- cells,” *J. Leukoc. Biol.*, vol. 60, no. 2, Aug. 1996, doi: 10.1002/jlb.60.2.271.
- [108] W. Guo, J. Peng, T. Zhu, Q. Gu, R. A. Keyzers, and D. Li, “Sorbicillamines A–E, Nitrogen-Containing Sorbicillinoids from the Deep-Sea-Derived Fungus *Penicillium* sp. F23–2,” *J. Nat. Prod.*, vol. 76, no. 11, Nov. 2013, doi: 10.1021/np4006647.
- [109] A. Sib *et al.*, “Chemoenzymatic Total Synthesis of Sorbicatechol Structural Analogues and Evaluation of Their Antiviral Potential,” *ChemBioChem*, vol. 21, no. 4, Feb. 2020, doi: 10.1002/cbic.201900472.
- [110] T. Kawahara, M. Takagi, and K. Shin-ya, “JBIR-124: a novel antioxidative agent from a marine sponge-derived fungus *Penicillium citrinum* SpI080624G1f01,” *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 65, no. 1, Jan. 2012, doi: 10.1038/ja.2011.98.
- [111] X. Zhou, J. Liu, B. Yang, X. Lin, X.-W. Yang, and Y. Liu, “Marine Natural Products with Anti-HIV Activities in the Last Decade,” *Curr. Med. Chem.*, vol. 20, no. 7, Mar. 2013, doi: 10.2174/092986713805219118.
- [112] N. ABE, T. MURATA, and A. HIROTA, “Novel DPPH Radical Scavengers, Bisorbicillinol and Demethyltrichodimerol, from a Fungus,” *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 62, no. 4, Jan. 1998, doi: 10.1271/bbb.62.661.
- [113] N. ABE, K. YAMAMOTO, and A. HIROTA, “Novel Fungal Metabolites, Demethylsorbicillin and Oxosorbicillinol, Isolated from *Trichoderma* sp. USF-2690,” *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, vol. 64, no. 3, Jan. 2000, doi: 10.1271/bbb.64.620.
- [114] P. Zhang *et al.*, “Anti-inflammatory Mono- and Dimeric Sorbicillinoids from the Marine-Derived Fungus *Trichoderma reesei* 4670,” *J. Nat. Prod.*, vol. 82, no. 4, Apr. 2019, doi: 10.1021/acs.jnatprod.8b01029.
- [115] J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, M. H. G. Munro, and M. R. Prinsep, “Marine natural products,” *Nat. Prod. Rep.*, vol. 31, no. 2, 2014, doi: 10.1039/c3np70117d.
- [116] A. M. Schaible *et al.*, “Potent inhibition of human 5-lipoxygenase and

microsomal prostaglandin E2 synthase-1 by the anti-carcinogenic and anti-inflammatory agent embelin,” *Biochem. Pharmacol.*, vol. 86, no. 4, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.bcp.2013.04.015.

[117] N. C. Gilbert *et al.*, “Structural and mechanistic insights into 5-lipoxygenase inhibition by natural products,” *Nat. Chem. Biol.*, vol. 16, no. 7, Jul. 2020, doi: 10.1038/s41589-020-0544-7.