

Биологически активные соединения, образуемые микроорганизмами-эндофитами

Н. Г. МАЧАВАРИАНИ, Л. П. ТЕРЕХОВА

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе РАМН, Москва

Biologically Active Compounds Produced by Microbial Endophytes

N. G. MACHAVARIANI, L. P. TEREKHOVA

G. F. Gause Institute of New Antibiotics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Микроорганизмы-эндофиты — богатый и далеко ещё не полностью изученный источник новых природных биологически активных соединений, привлекающий внимание многих ученых во всем мире. Наш обзор посвящен результатам исследования природных соединений с разнообразным биологическим действием, образуемых эндофитами.

Ключевые слова: биологически активные соединения, антибиотики, эндофиты.

Microbial endophytes present a rich and not fully studied source of novel natural biologically active compounds of wide interest all over the world. The research of natural compounds with various biological effects produced by endophytes are described in the review.

Key words: biologically active compounds, antibiotics, endophytes.

Эндофиты — микроорганизмы, которые населяют внутренние ткани высших растений и находятся с ними в симбиотических или мутуалистических отношениях [1]. Эти микробы живут в разных частях растения: корнях, стеблях, листьях, цветках, плодах и семенах. Наиболее часто выделяемыми эндофитами являются грибы, одноклеточные бактерии и актиномицеты. Считается, что эндофиты являются потенциальным источником новых антибиотиков и других биологически активных веществ для медицины, сельского хозяйства и биотехнологического использования [1, 2]. Именно поэтому в последнее время исследование этих микроорганизмов всё чаще привлекает внимание многих ученых во всем мире.

Растущий интерес к природным соединениям, полученным из культур эндофитов, можно оценить по количеству обзорных статей, появившихся в последнее время [2—11]. Недавние исследования показали большое разнообразие видов микроорганизмов-эндофитов и выделенных из них разнообразных соединений с различным биологическим действием [12—15].

1. Биологически активные вещества из грибов эндофитов

Из грибов-эндофитов чаще, чем из одноклеточных бактерий и актиномицетов, выделяют вторичные метаболиты с разнообразным биологическим действием (табл. 1).

Эндофитный гриб *Cryptosporiopsis quercina* синтезирует вещество криптокандин (cryptocandin), активное в отношении *Candida albicans*, *Trichophyton spp.* и ряда растительных патогенных грибов, в том числе *Sclerotinia sclerotiorum* и *Botrytis cinerea* [16]. *C. quercina* продуцирует также криптоцин (cryptocin) — уникальную тетрамовую кислоту. Это необычное соединение обладает высокой активностью в отношении *Pyricularia oryzae* (IC₅₀ 0,39 μM), а также ряда других растительных патогенных грибов [17].

Из культуры эндофитного гриба *Pestalotiopsis microspora* получили амбуиновую (ambuic) кислоту, обладающую противогрибковым действием. Штамм *P. microspora* был выделен из находящегося под угрозой исчезновения дерева *Torreya taxifolia*. Помимо амбуиновой кислоты *P. microspora* синтезирует ещё несколько соединений, которые также обладают противогрибковой активностью: песталозид (pestalocide), ароматический β-глюкозид и два пирона — песталопирон (pestalopyrone) и гидроксипесталопирон (hydroxypestalopyrone) [18]. Эти соединения обладают

© Н. Г. Мачавариани, Л. П. Терехова

Адрес для корреспонденции: 119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11. E-mail: machavariani.nina@mail.ru

Таблица 1. Биологически активные вещества из грибов-эндофитов

Активное вещество		Активность	Продуцент	Растение-хозяин	Источник
Криптокандин	Cryptocandin	Противогрибная	<i>Cryptosporiopsis quercina</i>	—	[16]
Криптоцин	Cryptocin	Противогрибная	<i>Cryptosporiopsis quercina</i>	—	[17]
Амбуиновая кислота	Ambuic acid	Противогрибная	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Torreya taxifolia</i>	[18]
Песталозид	Pestaloside	Противогрибная	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Torreya taxifolia</i>	[18]
Песталопирон	Pestalopyrone	Противогрибная	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Torreya taxifolia</i>	[18]
Гидроксипесталопирон	Hydroxypestalopyrone	Противогрибная	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Torreya taxifolia</i>	[18]
Песталотиопсины А, В	Pestalotiopsins A, B	Противогрибная	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Torreya brevifolia</i>	[19]
2- α -гидроксидименинол	2- α -hydroxydimeninol	Противогрибная	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Torreya brevifolia</i>	[19]
Гумулан	Humulane	противогрибная	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Torreya brevifolia</i>	[19]
Коллетотриковая кислота	Colletotric acid	Антибактериальная	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	<i>Artemisia mongolica</i>	[20]
Фомопсихалазин	Phomopsichalasin	Антибактериальная	<i>Phomopsis</i> sp.	Измельченная пшеница	[21, 22]
Цитохалазаны N-S	Cytochalasans N-S	Цитотоксическая	<i>Phomopsis</i> spp.	Измельченная пшеница	[23]
Цитохалазаны H, J	Cytochalasans H, J	Цитотоксическая	<i>Phomopsis</i> spp.	Измельченная пшеница	[23]
Эпоксицитохалазаны H, J	Epoxycytochalasans H, J	Цитотоксическая	<i>Phomopsis</i> spp.	Измельченная пшеница	[23]
Дицерандрол А	Dicerandrol A	Антибактериальная, дрожжи	<i>Phomopsis longicolla</i> S1B4	<i>Dicerandra frutescens</i>	[24, 25]
Дицерандрол В	Dicerandrol B	Антибактериальная	<i>Phomopsis longicolla</i> S1B4	<i>Dicerandra frutescens</i>	[24, 25]
Дицерандрол С	Dicerandrol C	Антибактериальная	<i>Phomopsis longicolla</i> S1B4	<i>Dicerandra frutescens</i>	[24, 25]
Фузаристатин А	Fusaristatin A	Антибактериальная	<i>Phomopsis longicolla</i> S1B4	<i>Dicerandra frutescens</i>	[24, 25]
Диацетилфомоксантон В	Deacetylphomoxanthon B	Антибактериальная	<i>Phomopsis longicolla</i> S1B4	<i>Dicerandra frutescens</i>	[24, 25]
Монодиацетил-фомоксантон В	Monodeacetyl-phomoxanthon B	Антибактериальная	<i>Phomopsis longicolla</i> S1B4	<i>Dicerandra frutescens</i>	[24, 25]
Цилиндроциклин А	Cylindrocyclin A	Антибактериальная	<i>Cylindrocarpon</i> sp. A101-96	веточка	[28]
Пиперин	Piperine	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> и <i>M. smegmatis</i>	<i>Periconia</i> sp.	<i>Piper longum</i> L.	[29]
Церкоспорин	Cercosporin	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Mycosphaerella</i> sp. nov. F2140	<i>Psychotria horizontalis</i>	[30]
Фотипироны	Photipyrones A-B	Противоопухолевая	<i>Pestalotiopsis photinia</i>	<i>Roystonea regia</i> (H.B.K.)	[31]
Трихалазины А, В	Trichalasin A, B	Противоопухолевая	<i>Trichoderma gamsii</i>	<i>Panax notoginseng</i>	[32]
Цитоновые кислоты	Cytonic acid A, B	Противовирусное действие (hCMV)	<i>Cytonaema</i> sp.	—	[33]

Примечание. «—» — нет информации о растении-хозяине.

ещё и фитотоксичными свойствами. Другими продуцируемыми *P. microspora* (эндофит из *Torreya brevifolia*) вторичными метаболитами являются два новых кариофиллена сесквитерпена — песталотиопсины А и В (pestalotiopsins A, B) [19]. Другие новые сесквитерпены, синтезируемые этим грибом, — 2- α -гидроксидименинол (2- α -hydroxydimeninol) и гумулан (humulane). Химическое строение и биологическое действие

продуктов, синтезируемых этим грибом, зависит от культуральной среды и растения-хозяина, из которого он был изолирован [19].

Коллетотриковая (colletotric) кислота — вторичный метаболит эндофитного гриба *Colletotrichum gloeosporioides*, выделенного из полыни *Artemisia mongolica*, обладает антимикробной активностью в отношении бактерий и противогрибной активностью в отношении

Helminthosporium sativum. Другая культура *Colletotrichum sp.*, также выделенная из полыни однолетней *Artemisia annua*, синтезирует биологически активные метаболиты, которые показали антимикробный спектр активности такой же как у *A. annua* — традиционной китайской травы, хорошо известной своей способностью синтезировать артемизинин (противомалярийный препарат). *Colletotrichum sp.*, выделенный из *A. annua*, синтезирует метаболиты с активностью в отношении не только патогенных для человека грибов и бактерий, но и в отношении растительных патогенов [20].

Эндофитные грибы рода *Phomopsis spp.* могут синтезировать множество вторичных метаболитов различного химического строения и биологического действия, например, таких как 10-фенил-[11] цитохалазаны (10-phenyl-[11] cytochalasans), названные цитохалазанами N-S (cytochalasans N-S), цитохалазанами H и J (cytochalasans H, J) и эпоксицитохалазанами H и J (epoxy-cytochalasans H, J), которые обладают цитотоксическим действием [21]. Из измельченной пшеницы была выделена культура гриба *Phomopsis sp.*, которая оказалась продуцентом фомопсихалазина (phomopsichalasin) (рис. 1) — вещества с тремя цитохалазиновыми макролидными кольцами (cytochalasin macrolide ring). Данный препарат обладал антимикробной активностью [22, 23]. Культура гриба *Phomopsis longicolla S1B4*, выделенная из мяты *Dicerandra frutescens*, образует антибиотические вещества группы дицерандролов (dicerandrols) (рис. 2). Структурная формула соединений этой группы веществ представляет собой 2,2'-димерных тетрагидроксантона (2,2'-dimeric tetrahydroxanthones) [24, 25]. Данные препараты активны в отношении *Xanthomonas oryzae* КАСС 10331 — бактерии, поражающей культуры риса и других сельскохозяйственных культур азиатского региона, вызывая бактериоз. Результаты исследований антибиотической активности показали, что диацетилфомоксантон В (deacetylphomoxanthone В) обладает большей антибактериальной активностью, чем другие соединения этой группы. Кроме того, дицерандрол А (dicerandrol А) показал значительную активность в отношении семи других штаммов *X.oryzae* по сравнению с контролем (2,4-диацетилфлороглюцинол) (2,4-diacetylphloroglucinol) (ВФЗП) и антимикробную активность по отношению к грамположительным бактериям (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) и грибам (*Candida albicans*) [26]. Таким образом, дицерандрол А (dicerandrol А) может применяться в качестве природного профилактического препарата против бактериоза риса. Помимо соединений дицерандролов *Phomopsis spp.* синтезирует новый антимикробный вторичный метаболит монодиаце-

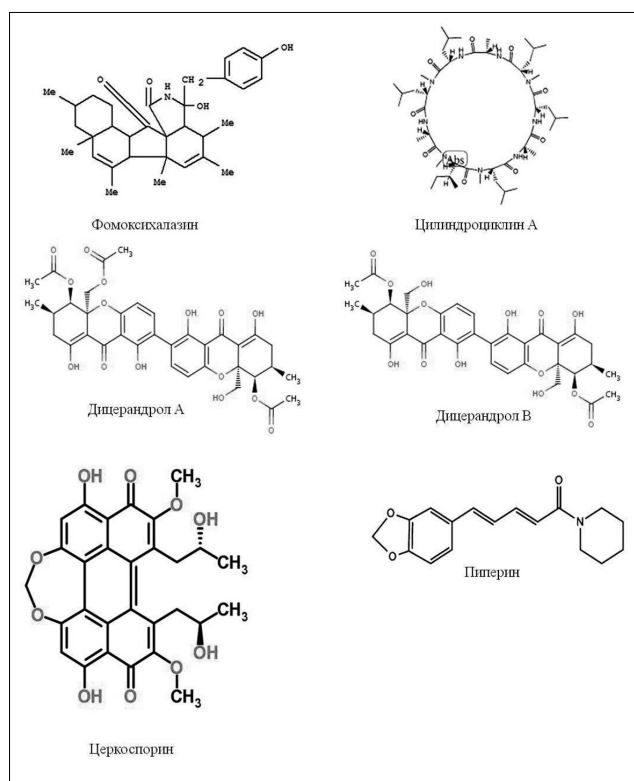


Рис. 1. Химические структуры некоторых представителей биологически активных соединений, образуемых грибами-эндофитами.

тилфомоксантон В (monodeacetylphomoxanthone В), который также оказался эффективным в отношении *X. oryzae* [27].

Из штамма эндофитного гриба *Cylindrocarpon sp.* A101-96 был получен циклопептидный антибиотик цилиндроциклин А (cyindrocyclin А) (рис. 1), который обладал активностью только по отношению к нематодам в концентрациях 11–53 μM [28].

Культура эндофитного гриба *Periconia sp.*, выделенная из *Piper longum L.*, синтезирует биологически активное вещество алкалоидной природы — пиперин (piperine) (рис. 1), который обладает высокой антибиотической активностью в отношении возбудителей туберкулёза *Mycobacterium tuberculosis* и *M. smegmatis* с минимальной подавляющей концентрацией 1,74 μM и 2,62 μM соответственно [29].

Из нового вида гриба-эндофита *Mycosphaerella sp. nov.* F2140 получен церкоспорин (cercosporin) (рис. 1). Продуцент выделен из растения *Psychotria horizontalis*. Вещество обладало антипаразитарной активностью *in vitro* в отношении возбудителя малярии (*Plasmodium falciparum*), лейшманиоза (*Leishmania donovani*) и болезни Шагаса (*Trypanosoma cruzi*) [30].

Культура *Pestalotiopsis photiniae* выделена из растения *Roystonea regia* (Н.В.К.), собранного в горах Китайской Народной Республики образует

семейство фотипиринов (photipyrones). Семейство включает в себя два основных компонента фотипирон А (photipyron A) и фотипирон В (photipyron B), а также их производные LL-P880b, LL-P880v, 1'-гидрокси-4-метокси-6-пентил-2Р-пиран-2-он (1'-hydroxy-4-methoxy-6-pentyl-2H-pyran-2-one), 1',2'-дигидрокси-4-метокси-6-пентил-2Р-пиран-2-он (1',2'-dihydroxy-4-methoxy-6-pentyl-2H-pyran-2-one). По химической структуре фотипирины представляют собой производные пирина. Все вещества показали цитотоксическую активность в отношении клеточной линии рака человека MDA-MB-231 в IC₅₀ объёмом 40 мМ [31].

Группа вторичных метаболитов цитохалазинов, состоящая из трихалазина А (trichalasin A) и трихалазина В (trichalasin B), синтезируется культурой *Trichoderma gamsii*, выделенной из китайского лекарственного растения *Panamax notoginseng*. Данные вещества показали цитотоксическую активность в отношении клеточной линии раковых клеток HeLa в IC₅₀ объёмом 40 мМ [32].

Соединения цитоновой кислоты А и В (cytonic acid A, B), синтезирующиеся эндофитным грибом *Cytospora sp.*, ингибируют протеазы человеческого цитомегаловируса (hCMV). Структура данных веществ представлена *p*-тридепсид изомерами (*p*-tridepside isomers) [33].

2. Биологически активные вещества из одноклеточных бактерий-эндофитов

Из культуральной жидкости эндофитного штамма *Pseudomonas syringae* получены противогрибные соединения, включающие 4 циклических нонапептидных антибиотика — псевдомицины А-D (pseudomycins A-D). Преобладающий пептид псевдомицин А обладает высокой активностью в отношении патогена человека *Candida albicans*. Все вещества данной группы эффективны в отношении человеческих и растительных грибных патогенов, включая *C. albicans* и *Cryptococcus neoformans* [34].

Из эндофитного штамма *Pseudomonas viridiflava* EB273 получены липопептидные антибиотики экомицины (ecomycins) — экомицины А, В и С (ecomycin A, B, C). Экомицин А близок к уже известному антибиотику синринготоксину (syringotoxin), в то время как экомицины В и С представляют собой уникальный набор связанных липопепти-

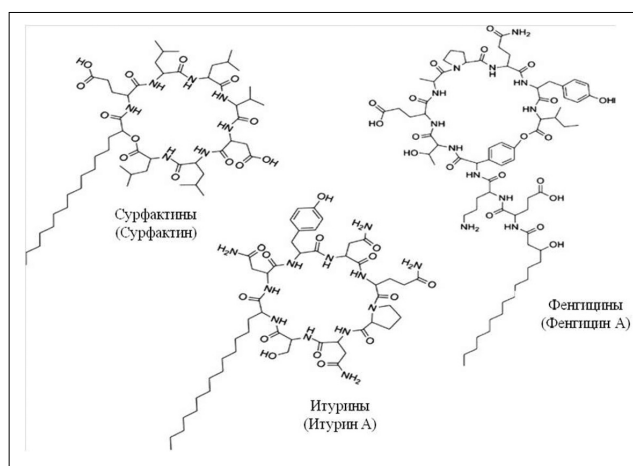


Рис. 2. Структуры основных соединений семейств сурфактинов, итуринов и фенгицинов.

дов, которые включают псевдомицины (pseudomycins), синрингомицины (syringomycins), синрингостатины (syringostatins), синринготоксин (syringotoxin). Изучение других эндофитных штаммов *P. viridiflava* EB274 и EB227 показало, что они также синтезируют противогрибные липопептиды, которые идентичны экомицинам В и С. Эти вещества способны подавлять рост человеческих патогенов *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans* [34].

Известно, что представители рода *Bacillus* синтезируют большое разнообразие антимикробных соединений. Продуцируемые эндофитами *Bacillus subtilis* вещества семейства сурфактинов (surfactins), итуринов (iturins) и фенгицинов (fengycins) (рис. 2) защищают растение-хозяина от ряда патогенов [35]. Циклические липопептиды сурфактины состоят из гептапептидных колец, присоединенных к β-гидрокси-жирным кислотам, образуя лактонное кольцо с 13—15 атомами углерода в цепи. Сурфактины, известные в основном как поверхностно-активные вещества биологического происхождения, обладают гемолитическими, противовирусными и антибактериальными свойствами. Итурины также содержат гептапептидные кольца с аминокислотными последовательностями, отличающимися от сурфактинов числом атомов углерода — от 14 до 17. Итурины обладают ограниченным противовирусным и антибактериальным действием, но в отличие от сурфактинов показывают высокую противогрибковую активность. Фенгицины

Таблица 2. Биологически-активные вещества из одноклеточных бактерий-эндофитов

Активное вещество	Активность	Продуцент	Источник
Псевдомицины А-D	Pseudomycins A-D	<i>Pseudomonas syringae</i>	[34]
Экомицины А, В, С	Ecomycins A, B, C	<i>Pseudomonas viridiflava</i> EB273	[34]
Сурфактины	Surfactins	<i>Bacillus subtilis</i>	[35]
Фенгицины	Fengycins	<i>Bacillus subtilis</i>	[35]
Итурины	Iturins	<i>Bacillus subtilis</i>	[35]

Таблица 3. Антибиотические вещества из актиномицетов-эндофитов

Активное вещество	Активность	Продуцент	Растение-хозяин	Источник
Мунумбицины А-D	Munumbicins A-D	Широкий спектр действия	<i>Streptomyces</i> NRRL 30562	<i>Kennedia nigricans</i> [36]
Мунумбицины Е-4, Е-5	Munumbicins E-4, E-5	Широкий спектр действия	<i>Streptomyces</i> NRRL 3052	<i>Kennedia nigricans</i> [37]
Какадумицины	Kakadumycins	Широкий спектр действия	<i>Streptomyces</i> sp. NRRL 30566	<i>Grevillea pteridifolia</i> [39]
Коронамицины	Coronamycins	Противогрибная, <i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Streptomyces</i> sp. MSU-2110	<i>Monstera</i> sp. [40]
Саадамицины	Saadamycin	Противогрибная, в отношении дерматофитов	<i>Streptosporangium oxazolonicum</i> nov. K07-0460	<i>Orchid (root)</i> [41]
Ксиамицин А	Xiamycin A	Избирательная активность в отношении ВИЧ	<i>Streptomyces</i> sp. GT 2002/1503	<i>Bruguiera gymnorrhiza</i> [42]
Ксиамицин В	Xiamycin B	Антибактериальная, включая MRSA и VREF	<i>Streptomyces</i> sp. HKI0595	<i>Kandelia candel</i> [38]
Индосеспин	Indosespene	Антибактериальная, включая MRSA и VREF	<i>Streptomyces</i> sp. HKI0595	<i>Kandelia candel</i> [38]
Сеспенин	Sespenin	Антибактериальная, включая MRSA и VREF	<i>Streptomyces</i> sp. HKI0595	<i>Kandelia candel</i> [38]
6-пренилиндол	6 - prenylindole	противогрибная	<i>Streptomyces</i> sp. TP-A0595	<i>Allium tuberosum</i> [38]
Цедармицины А-В	Cedarmycins A-B	Противогрибная	<i>Streptomyces</i> sp. TP-A0456	<i>Cryptomeria japonica</i> [38]
Лансаи	Lansai A-D	Противовоспалительная	<i>Streptomyces</i> sp. SUC1	<i>Ficus benjamina</i> [44–46]
3'-диметилдигидро-малдоксин	3'-demethyl-dihydro-maldoxin	Противовоспалительная	<i>Steganospora</i> sp. IBWFE07110	<i>Robinia pseudoacacia</i> [47]
Дигидромалдоксин	Dihydromaldoxin	Противовоспалительная	<i>Steganospora</i> sp. IBWFE07110	<i>Robinia pseudoacacia</i> [47]
Актиномицин D	Actinomycin D	Противогрибная	<i>Streptomyces</i> sp. Tc022	<i>Alpinia galanga</i> [43]

содержат β-гидрокси-жирные ацильные цепи, связанные с декапептидом восьмью аминокислотами, образующими лактонное кольцо. Жирные ацильные цепи могут быть насыщенными или ненасыщенными, количество атомов углерода в цепи может изменяться от 14 до 18. Фенгицины обладают сильным противогрибковым действием в отношении мицелиальных грибов [35].

3. Антибиотические вещества из актинобактерий-эндофитов

Многие эндофитные актинобактерии, особенно из лекарственных растений, обладают способностью ингибировать рост или вызывать гибель разнообразных патогенных бактерий, грибов и вирусов (табл. 3).

В настоящее время из эндофитных актинобактерий выделена и изучена группа пептидных антибиотиков широкого спектра действия — мунумбицины (munumbicins). Данное семейство включает 6 антибиотиков широкого спектра действия: мунумбицины А-D (munumbicins А-D) и мунумбицины Е-4 и Е-5 (munumbicins Е-4, Е-5), продуценты которых выделены из лекарственного растения *Kennedia nigricans*. Мунумбицины А-D синтезируются культурой *Streptomyces* NRRL 30562, а мунумбицины Е-4 и Е-5 — *Streptomyces* sp.

NRRL 30566 [36, 37]. Все представители семейства мунумбицинов активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Bacillus anthracis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллин-резистентный штамм *S.aureus* (MRSA, ATCC 33591) и ванкомицин-резистентный штамм *E.faecalis* (VREF, ATCC 51299). Мунумбицин В активен в отношении лекарственно-устойчивого (MDR) *Mycobacterium tuberculosis*. Мунумбицины А и D наряду с активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, также активны в отношении возбудителя малярии *Plasmodium falciparum* [38]. Пептидные антибиотики какадумицины (kakadumycins) синтезируются культурой актиномицета-эндофита *Streptomyces* NRRL30566, выделенной из листьев папоротника *Grevillea pteridifolia*. Какадумицины имеют схожую с мунумбицинами активность широкого спектра действия [39].

Группа пептидных антибиотиков коронамицинов (coronamycins) образуется культурой актиномицета-эндофита *Streptomyces* sp. MSU-2110, выделенной из растения *Monstera* sp. Антибиотики ингибируют рост грибов, а также обладают активностью в отношении возбудителя малярии *P.falciparum* [40]. Культура актиномицета-эндофита *Streptomyces* sp. Hedaya48 синтезирует пептидный

антибиотик саадамицин (saadamycin), обладающий значительной активностью в отношении дерматофитов и других клинических грибов [41].

Первый пентациклический индолосесквитерпеновый (pentacyclic indolosesquiterpene) антибиотик ксиамицин А (xiamycin A) (рис. 3) образуется культурой *Streptomyces* sp. GT 2002/1503, выделенной из растения *Bruguiera gymnorrhiza*. Антибиотик обладает избирательной активностью в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [42]. Индолосесквитерпены ксиамицин В (xiamycin B) (рис. 3), индосеспин (indosespene) и сеспенин (sespenin) синтезируются культурой *Streptomyces* sp. НК10595 — эндофита широко распространенного мангрового дерева *Kandelia candel*. Исследования показали, что все вещества группы ксиамицина обладают высокой активностью по отношению к некоторым патогенным бактериям, включая метицилин-резистентный штамм *S.aureus* (MRSA) и ванкомицин-резистентный штамм *E. faecalis* (VREF) [38].

Алкалоидное соединение 6-пренилиндол (6-prenylindole), активное в отношении патогенного гриба *Fusarium oxysporum*, было выделено из культуральной жидкости эндофитного штамма *Streptomyces* sp. TP-A0595, а из эндофитного штамма *Streptomyces* sp. TP-A0456 были получены два новых бутиролактона (butyrolactones) — цедармицины А и В (cedarmycins A-B), активных в отношении грибных патогенов *C.glabrata* с MIC значением 0,4 мМ. Культура была выделена из веточки кедр *Cryptomeria japonica* [38].

Выделенная из корней *Alpinia galanga* культура *Streptomyces* sp. Tc022 сильно ингибировала рост *C.albicans* и *Colletotrichum musae*. Основной компонент экстракта культуральной жидкости *Streptomyces* Sp. Tc022 — актиномицин D (actinomycin D) (рис. 3), соединение полипептидной природы [43].

Группа биологически активных веществ лансаи А-Д (lansai A-D) синтезируется эндофитным штаммом *Streptomyces* sp. SUC1, который выделен из фикуса *Ficus benjamina*. Лансаи В (Lansai B) показал слабую активность в отношении клеточной линии BC (IC₅₀ 15,03 мкг/мл), лансаи С (lansai C) также показал значительную противовоспалительную активность в LPS-индуцированных RAW 264.7 клетках [44, 45, 46]. Два соединения диарил-эфиров — 3'-диметилдигидромалдоксин (3'-demethyl-dihydromaldoxin) и дигидромалдоксин (dihydromaldoxin) образуются культурой *Steganospora* sp. IBWFE07110, полученной из веточек растения *Robinia pseudoacacia*, собранных в Германии. Эти соединения препятствуют активации связывания факторов транскрипции с регуляторными сайтами гена [47].

Противоопухолевые соединения. Помимо антибактериальных и противогрибных антибиотиков из актиномицетов-эндофитов выделены противо-

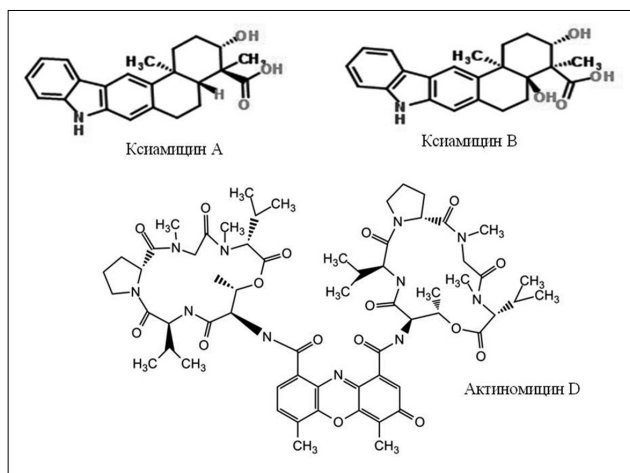


Рис. 3. Структурные формулы некоторых антибиотиков, образуемых актиномицетами-эндофитами.

опухолевые соединения различного химического строения (табл. 4).

Новый хлорсодержащий анзамицин (ansamycin) названный нафтомицином К (naphthomycin K), образуется штаммом актиномицета — эндофита *Streptomyces* sp. CS, выделенного из лекарственного растения *Maytenus hookeri*. Он показал цитотоксическую активность в отношении клеточных линий P388 и A-549 в IC₅₀ 0,07 и 3,17 мМ [48, 49]. Из культуры *Streptomyces* sp. ls9131, который также был выделен из *Maytenus hookeri*, было получено два новых макротетролида — димерный динактин (dimeric dinactin) и димерный нонактин (dimeric nonactin). Результаты анализа биологической активности показали, что димерный динактин обладает высокой противоопухолевой и антибактериальной активностью [50].

Известно, что представители рода *Streptomyces* являются продуцентами макролидных соединений семейства бафиломицинов. Эндофитной культурой *Streptomyces* sp. CS образуются новые производные бафиломицина: 24-диметилбафиломицин С1 (24-demethylbafilomycin C1) и пять новых 16-членных бафиломицина (bafilomycin), показывающих цитотоксическую активность против MDA-MB-435 клеточных линий *in vitro* [51]. Из культуры *Streptomyces* sp. YIM56209, выделенной из здоровых стеблей растения *Drymaria cordata*, получены 11 макролидных антибиотиков этого семейства, обладающих антимикробной, противогрибной и противоопухолевой активностью, а также антипаразитическим и иммунодепрессантным действием [52].

Два соединения из семейства арилкумаринов 5,7-диметокси-4-фенилкумарин (5,7-dimethoxy-4-phenylcoumarin) и 5,7-диметокси-4-*p*-метоксифенилкумарин (5,7-dimethoxy-4-*p*-methoxyphenylcoumarin) образуются эндофитным штаммом *Streptomyces aureofaciens* CMUAc130 и обла-

Таблица 4. Противоопухолевые соединения из актиномицетов-эндофитов

Активное вещество	Активность	Продуцент	Растение-хозяин	Источник
Нафтомицин К	Naphthomycin K	Противоопухолевая	<i>Streptomyces</i> sp. CS	<i>Maytenus hookeri</i> [48, 49]
Димерный динактин	Dimeric dinactin	Противоопухолевая	<i>Streptomyces</i> sp. Is9131	<i>Maytenus hookeri</i> [50]
Димерный нонактин	Dimeric nonactin	Противоопухолевая	<i>Streptomyces</i> sp. Is9131	<i>Maytenus hookeri</i> [50]
24-диметилбафиломицин С1	24 - demethylbafilmycin C1	Противоопухолевая	<i>Streptomyces</i> sp. CS	<i>Maytenus hookeri</i> [51]
5,7-диметокси-4-фенил-кумарин	5,7-dimethoxy-4-phenylcoumarin	Противогрибная, противоопухолевая, противовоспалительная	<i>Streptomyces aureofaciens</i> CMUAc130	<i>Zingiber officinale</i> Rosc. [53–55]
5,7-диметокси-4-п-метоксилфенилкумарин	5,7-dimethoxy-4-p-methoxyphenylcoumarin	Противогрибная, противоопухолевая, противовоспалительная	<i>Streptomyces aureofaciens</i> CMUAc130	<i>Zingiber officinale</i> Rosc. [53–55]
Салацеины А и В	Salaceyins А и В	Противоопухолевая	<i>Streptomyces laceyi</i> MS53	<i>Ricinus communis</i> L. [56]
Птероцидин	Pterocidin	Противоопухолевая	<i>Streptomyces hygrosopicus</i> TP-A045	<i>Pteridium aquilinum</i> [57]
Циклогексимид	Cycloheximide	Противоопухолевая	<i>Streptomyces</i> sps. YIM56132	<i>Carex baccaus</i> [58]
Изо-циклогексимид	Iso-cycloheximide	Противоопухолевая	<i>Streptomyces</i> sps. YIM56141	<i>Carex baccaus</i> [58]
Секоциклогексимиды А, В	Secocycloheximide А, В	Противоопухолевая	<i>Streptomyces</i> sps. YIM56132	<i>Carex baccaus</i> [58]

дают противогрибной и противоопухолевой активностью [53, 54, 55].

Штамм *Streptomyces laceyi* MS53 синтезирует 6-алкилсалициловые кислоты (6 — alkylsalicylic acids): салацеины А и В (salaceyins А и В), которые показывают цитотоксичность в отношении линии клеток рака молочной железы человека SKBR3 с IC₅₀ значениями 3,0 и 5,5 мМ соответственно [56].

Из актиномицета-эндофита *Streptomyces hygrosopicus* TP-A045 был выделен птероцидин (pterocidin). Он показал цитотоксичность в отношении некоторых клеточных линий рака человека со значениями IC₅₀ 2,9–7,1 мМ [57].

Из актиномицетов-эндофитов *Streptomyces* sps. YIM56132 и YIM56141 были получены два но-

вых антибиотических вещества — циклогексимид (cycloheximide) и изо-циклогексимид (iso-cycloheximide), а также их производные секоциклогексимиды А и В (secocycloheximide А–В), которые обладают цитотоксическими свойствами и ингибируют синтез белка в клетках [58].

Заключение

Таким образом, микроорганизмы-эндофиты представляют собой богатый и далеко ещё не полностью изученный источник новых природных биологически активных соединений с различными структурами и разнообразным биологическим действием, потенциальных для применения в фармацевтической и биотехнологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Strobel G., Bryn Daisy B. Bioprospecting for Microbial Endophytes and Their Natural Products. *Microbiol mol biol rev* 2003; 67: 4: 491–502
2. Qin S. Xing K., Jiang J.-H., Xu L.-H. Li W.-J. Biodiversity, bioactive natural products and biotechnological potential of plant-associated endophytic actinobacteria. *Appl Microbiol Biotechnol* 2011; 89: 457–473.
3. Qin S., Li J., Chen H.-H., Zhao G.-Z., Zhu W.-Y., Jiang C.-L., Xu L.-H., Li W.-L. Isolation, diversity and antimicrobial activity of rare actinobacteria from medicinal plants of tropical rain forests in Xishuangbanna, China. *China Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 6176–6186.
4. Hasegawa S., Meguro A., Shimizu M., Nishimura T., Kunoh H. Endophytic actinomycetes and their interactions with host plants. *Actinomycetologica* 2006; 20: 72–81.
5. Zhang H.W., Song Y.C., Tan R.X. Biology and chemistry of endophytes. *Nat Prod Rep* 2006; 23: 753–771.
6. Gunatilaka A.A.L. Natural products from plant-associated microorganisms: distribution, structural diversity, bioactivity, and implications of their occurrence. *J Nat Prod* 2006; 69: 509–526.
7. Guo B., Wang Y., Sun X., Tang K. Bioactive natural products from endophytes: a review. *Appl Biochem Microbiol* 2008; 44: 153–158.

8. Staniek A., Woerdenbag H.J., Kayser O. Endophytes: exploiting biodiversity for the improvement of natural product-based drug discovery. *J Plant Interact* 2008; 3: 75–93.
9. Ryan R.P., Germaine K., Franks A., Ryan D.J., Dowling D.N. Bacterial endophytes: recent development and applications. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 278: 1–9.
10. Verma V.C., Gond S.K., Kumar A., Mishra A., Kharwar R.N., Gange A.C. Endophytic actinomycetes from *Azadirachta indica* A. Juss: isolation, diversity, and antimicrobial activity. *Microb Ecol* 2009; 57: 749–756.
11. Verma V.C., Kharwar R.N., Strobel G.A. Chemical and functional diversity of natural products from plant-associated endophytic fungi. *Nat Prod Commun* 2009; 11: 1511–1532.
12. Araujo W.L., Marcon J., Maccheroni W.Jr., Van Elsas J.D., van Vuurde J.W.L., Azevedo J.L. Diversity of endophytic bacterial populations and their interaction with *Xylella fastidiosa* in citrus plants. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68: 4906–4914.
13. Coombs J.T., Franco C.M.M. Isolation and identification of actinobacteria isolated from surface-sterilized wheat roots. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 5603–5608.
14. Ryan R.P., Germaine K., Franks A., Ryan D.J., Dowling D.N. Bacterial endophytes: recent development and applications. *FEMS Microbiol Lett* 2008; 278: 1–9.

15. Bascom-Slack C.A., Ma C., Moore E., Babbs B., Fenn K., Greene J.S., Hann B.D., Keehner J., Kelley-Swift E.G., Kembaiyan V., Lee S.J., Li P., Light D.Y., Lin E.H., Schorn M.A., Vekhter D., Boulanger L.A., Hess W.M., Vargas P.N., Strobel G.A., Strobel S.A. Multiple, novel biologically active endophytic actinomycetes isolated from upper Amazonian rainforests. *Microb Ecol* 2009; 58: 2: 374–383.
16. Strobel G. A., Miller R. V., Miller C., Condrón M., Teplow D. B., Hess W. M. Cryptocandin, a potent antimycotic from the endophytic fungus *Cryptosporiopsis cf. quercina*. *Microbiology* 1999; 145: 1919–1926.
17. Li J. Y., Strobel G.A., Harper J.K., Lobkovsky E., Clardy J. Cryptocin, a potent tetramic acid antimycotic from the endophytic fungus *Cryptosporiopsis cf. quercina*. *Org Lett* 2000; 2: 767–770.
18. Lee J. C., Yang X., Schwartz M., Strobel G., Clardy J. The relationship between an endangered North American tree and an endophytic fungus. *Chem. Biol* 1995; 2: 721–727.
19. Pulici M., Sugawara F., Koshino H., Uzawa J., Yoshida S., Lobkovsky E., Clardy J. Pestalotiopsin-A and pestalotiopsin-B: new caryophyllenes from an endophytic fungus of *Taxus brevifolia*. *J Org Chem* 1996; 61: 2122–2124.
20. Zou W. X., Meng J.C., Lu H., Chen G.X., Shi G.X., Zhang T.Y., Tan R.X. Metabolites of *Colletotrichum gloeosporioides*, an endophytic fungus in *Artemisia mongolica*. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63:1529–1530
21. Zhang Y., Hao F., Liu N., Xu Y., Jia A., Yang Z., Xia X., Liu C. Stereochemical determination of a new and cytotoxic euphane triterpenoid from the plant endophytic fungus *Phimopsis chimonanthi*. *J Antibiot* 07/08/2013. (doi:10.1038/ja.2013.70).
22. Horn W.S., Simmonds M. S. J., Schwartz R. E., Blaney W.M. Phomopsichalasin, a novel antimicrobial agent from an endophytic *Phomopsis* sp. *Tetrahedron* 1995; 14: 3969–3978.
23. Shiono Y., Nitto A., Shimanuki K., Koseki T., Murayama T., Miyakawa T., Yoshida J., Kimura K. A new benzoxepin metabolite isolated from endophytic fungus *Phomopsis* sp., a new benzoxepin metabolite. *J Antibiot* 2009; 62: 533–535.
24. Wagenaar M.M., Clardy J. Dicerandrols, new antibiotic and cytotoxic dimmers produced by the fungus *Phomopsis longicolla* isolated from an endangered mint. *J Nat Prod* 2001; 64: 8: 1006–1009.
25. Chaesung L., Kim J., Choi J.N., Ponnusamy K., Jeon Y., Kim S.-U., Kim J.G., Hwan Lee C.H. Identification, fermentation, and bioactivity against *Xanthomonas oryzae* of antimicrobial metabolites isolated from *Phomopsis longicolla* S1B4. *J Microbiol Biotechnol* 2010; 20: 3: 494–500.
26. Choi J.N., Kim J., Ponnusamy K., Lim C., Kim J.G., Muthaiya M.J., Lee C.H. Identification of a new phomoxanthone antibiotic from *Phomopsis longicolla* and its antimicrobial correlation with other metabolites during fermentation. *J Antibiot* 2013; 66: 231–233.
27. Weber D., Erosa G., Sterner O., Anke T. Cyliandrocylin A, a new cytotoxic cyclopeptide from *Cylindrocarpon* sp. *J Antibiot* 2006; 59: 8: 495–499.
28. Verma V.C., Lobkovsky E., Gange A.C., Singh S.K., Prakash S. Piperine production by endophytic fungus *Periconia* sp. isolated from *Piper longum* L. *J Antibiot* 2011; 64: 427–431.
29. Moreno E., Varughese T., Spadafora C., Arnold A.E., Coley P.D., Kursar T.A., Gerwick W.H., Cubilla-Rios L. Chemical constituents of the new endophytic fungus *Mycosphaerella* sp. nov. and their anti-parasitic activity. 2011; 6: 6: 835–840.
30. Ding G., Qi Y., Liu S., Guo L., Chen X. Photopyrones A and B, new pyrone derivatives from the plant fungus *Pestalotiopsis photinae*. *J Antibiot* 2012; 65: 271–273.
31. Ding G., Wang H.-L., Chen L., Chen A.-J., Lan J., Chen X.-D., Zhang H.-W., Chen H., Liu X.-Z., Zou Z.-M. Cytochalasins with different amino-acid origin from the plant endophytic fungus *Trichoderma gamsii*. *J Antibiot* 2012; 65: 143–145.
32. Guo B., Dai J.-R., Ng S., Huang Y., Leong C., Ong W., Carté B.K. Cytotoxic acids A and B: novel tridepside inhibitors of hCMV protease from the endophytic fungus *Cytosphaera* sp. *J Nat Prod* 2000; 63: 5: 602–604.
33. Ballio A., Bossa F., DiGioglio P., Ferranti P., Paci M., Pucci P., Scaloni A., Segre A., Strobel G.A. Structure of the pseudomycins, new lipodepsipeptides produced by *Pseudomonas syringae* MSU 16H. *FEBS Lett* 1994; 355: 96–100.
34. Harrison L., Teplow D., Rinaldi M., Strobel G.A. Pseudomycins, a family of novel peptides from *Pseudomonas syringae*, possessing broad spectrum antifungal activity. *J Gen Microbiol* 1991; 137: 2857–2865.
35. Miller R. V., Miller C.M., Garton-Kinney D., Redgrave B., Sears J., Condrón M., Teplow D., Strobel G.A. Ecomycins, unique antimycotics from *Pseudomonas viridiflava*. *J Appl Microbiol* 1998; 84: 937–944.
36. Castillo U.F., Strobel G.A., Ford E.J., Hess W.M., Porter H., Jensen J.B., Albert H., Robison R., Condrón M.A.M., Teplow D.B., Stevens D., Yaver D. Munumbicins, wide-spectrum antibiotics produced by *Streptomyces* NRRL 30562, endophytic on *Kennedia nigricans*. *Microbiology* 2002; 148: 2675–2685.
37. Castillo U.F., Strobel G.A., Mullenberg K., Condrón M.M., Teplow D.B., Folgiano V., Gallo M., Ferracane R., Mannina L., Viel S., Codde M., Robison R., Porter H., Jensen J. Munumbicins E-4 and E-5: novel broad-spectrum antibiotics from *Streptomyces* NRRL3052. *FEMS Microbiol Lett* 2006; 255: 296–300.
38. Christina A., Christopher V., Bhore S.J. Endophytic bacteria as a source of novel antibiotics: an overview. *Phcog Rev* 2013; 7: 11–16.
39. Castillo U., Harper J.K., Strobel G.A., Sears J., Alesi K., Ford E., Lin J., Hunter M., Maranta M., Ge H., Yaver D., Jensen J.B., Porter H., Robison R., Miller D., Hess W.M., Condrón M., Teplow D. Kakadumycins, novel antibiotics from *Streptomyces* sp. NRRL 30566, an endophyte of *Grevillea pteridifolia*. *FEMS Microbiol Lett* 2003; 234: 183–190.
40. Ezra D., Castillo U.F., Strobel G.A., Hess W.M., Porter H., Jensen J.B., Condrón M.A.M., Teplow D.B., Sears J., Maranta M., Hunter M., Weber B., Yaver D. Coronamycins, peptide antibiotics produced by a verticillate *Streptomyces* sp. (MSU-2110) endophytic on *Monstera* sp. *Microbiology* 2004; 150: 785–793.
41. El-Gendy M.M.A., EL-Bondkly A.M.A. Production and genetic improvement of a novel antimycotic agent, saadamycin, against dermatophytes and other clinical fungi from endophytic *Streptomyces* sp. Hedaya48. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2010; 37: 8: 831–841.
42. Ding L., Muenich J., Goerls H., Maier A., Fiebig H.-H., Lin W.-H., Hertweck C. Xiamycin, a pentacyclic indolosesquiterpene with selective anti-HIV activity from a bacterial mangrove endophyte. *Bioorgan Med Chem Lett* 2010; 20: 22: 6685–6687.
43. Taechowisan T., Wanbanjob A., Tuntiwachwuttikul P., Taylor W.C. Identification of *Streptomyces* sp. Tc022, an endophyte in *Alpinia galanga*, and the isolation of actinomycin D. *Ann Microbiol* 2006; 56: 2: 113–117.
44. Tuntiwachwuttikul P., Taechowisan T., Wanbanjob A., Thadaniti S., Taylor W.C. Lansai A–D, secondary metabolites from *Streptomyces* sp. SUC1. *Tetrahedron* 2008; 64: 7583–7586.
45. Taechowisana T., Wanbanjob A., Tuntiwachwuttikul P., Liu J.K. Anti-inflammatory activity of lansais from endophytic *Streptomyces* sp. SUC1 in LPS-induced RAW 264.7 cells. *Food Agric Immunol* 2009; 20: 67–77.
46. Tuntiwachwuttikul P., Taechowisan T., Wanbanjob A., Thadaniti S., Taylor W.C. Lansai A–D, secondary metabolites from *Streptomyces* sp. SUC1. *Tetrahedron* 2008; 64: 7583–7586.
47. Schreiber D., Jung M., Sandjo L.P., Liermann J.C., Opatz T., Erkel G. 3'-Demethylhydromaldoxin and dihydromaldoxin, two anti-inflammatory diaryl ethers from a *Steganospora* species. *J Antibiot* 2012; 65: 473–477.
48. Lu C.H., Shen Y.M. A new macrolide antibiotic with antitumor activity produced by *Streptomyces* sp. CS, a commensal microbe of *Maytenus hookeri*. *J Antibiot* 2003; 56: 415–418.
49. Lu C.H., Shen Y.M. Two new macrolides produced by *Streptomyces* sp. CS. *J Antibiot* 2004; 57: 597–600.
50. Lu C.H., Shen Y.M. A novel ansamycin, naphthomycin K from *Streptomyces* sp. *J Antibiot* 2007; 60: 649–653.
51. Zhao P.J., Fan L.M., Li G.H., Zhu N., Shen Y.M. Antibacterial and antitumor macrolides from *Streptomyces* sp. Is9131. *Arch Pharm Res* 2005; 28: 1228–1232.
52. Li J., Lu C.H., Shen Y.M. Macrolides of the bafilomycin family produced by *Streptomyces* sp. CS. *J Antibiot* 2010; 63: 10: 595–599.
53. Yu Z., Zhao L.-X., Jiang C.L., Duan Y., Wong L., Carver K.C., Shuler L.A., Shen B. Bafilomycins produced by an endophytic actinomycete *Streptomyces* sp. YIM56209. *J Antibiot* 2011; 64: 159–162.
54. Taechowisan T., Lu C., Shen Y., Lumyong S. Secondary metabolites from endophytic *Streptomyces aureofaciens* CMUAc130 and their antifungal activity. *Microbiology* 2005; 151: 1691–1695.
55. Taechowisan T., Lu C.H., Shen Y.M., Lumyong S. 4-Arylcoumarin inhibits immediate-type allergy. *Food Agric Immunol* 2007; 18: 203–211.
56. Taechowisan T., Lu C.H., Shen Y.M., Lumyong S. Antitumor activity of 4-arylcoumarins from endophytic *Streptomyces aureofaciens* CMUAc130. *J Cancer Res Trer* 2007; 3: 86–91.
57. Kim N., Shin J.C., Kim W., Hwang B.Y., Kim B.S., Hong Y.S., Lee D. Cytotoxic 6-alkylsalicylic acids from the endophytic *Streptomyces laceyi*. *J Antibiot* 2006; 59: 797–800.
58. Igarashi Y., Miura S., Fujita T., Furumai T. Pterocidin, a cytotoxic compound from the endophytic *Streptomyces hygrosopicus*. *J Antibiot* 2006; 59: 193–195.
59. Huang S.-X., Yu Z., Robert F., Zhao L.-X., Jiang Y., Duan Y., Pelletier J., Shen B. Cycloheximide and congeners as inhibitors of eukaryotic protein synthesis from endophytic actinomycetes *Streptomyces* sp. YIM56132 and YIM56141. *J Antibiot* 2011; 64: 163–166.