

Вторичные метаболиты морских микроорганизмов.

II. Морские грибы и места их обитания

Т. И. ОРЛОВА, В. Г. БУЛГАКОВА, А. Н. ПОЛИН

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

Secondary Metabolites from Marine Microorganisms. II. Marine Fungi and Their Habitats

T. I. ORLOVA, V. G. BULGAKOVA, A. N. POLIN

M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Морские грибы представляют большой интерес, как новый многообещающий источник биологически активных веществ — противоопухолевых соединений, антибиотиков, ингибиторов биохимических процессов. Поскольку морские организмы обитают в биологически конкурентной среде с уникальными условиями, вторичные метаболиты морских грибов отличаются значительным многообразием. Последние исследования в области генома показали, что грибы могут быть носителями геновых кластеров, кодирующих образование ранее неизвестных вторичных метаболитов. Активизация таких ослабленных или спящих генов может быть использована как для повышения активности известных соединений, так и для выделения новых веществ.

Ключевые слова: морские грибы, биоактивные вторичные метаболиты, активизация спящих генов биосинтеза, глубоководные гидротермальные выбросы (чёрные курильщики), солеустойчивые грибы, экстремофильные грибы.

Marine-derived fungi are of great interest as a new promising source of biologically active products such as anticancer compounds, antibiotics, inhibitors of biochemical processes. Since marine organisms inhabit biologically competitive environment with unique conditions, the chemical diversity of the secondary metabolites from marine fungi is considerably high. Recent genomic studies demonstrated that fungi can carry gene clusters encoding production of previously unknown secondary metabolites. Activation of the attenuated or silent genes would be useful either for improving activities of the known compounds or for discovery of new products.

Key words: marine fungi, bioactive secondary metabolites, activation of silent biosynthetic genes, deep-sea hydrothermal vents, halotolerant fungi, extremophilic fungi.

Последние пять–семь лет отмечены публикациями о биологически активных природных продуктах из морских организмов (губки, ацидии, звёзды), водорослей и морских микроорганизмов (бактерии, актиномицеты, грибы). Многие из них образуют соединения разных типов: липополисахариды, липиды, поликетиды, пептиды, циклопептиды, гетероциклы, алкалоиды, терпеноиды и другие чрезвычайно важные для медицины соединения. Это могут быть противоопухолевые и противовоспалительные вещества, антибиотики, активные против микроорганизмов с множественной устойчивостью, ингибиторы метаболических процессов [1–6].

Морские микроорганизмы являются важным и неисчерпаемым источником вторичных метаболитов как основы для получения лекарственных препаратов. Один из важнейших источников активных природных продуктов — морские грибы.

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12. Биологический факультет МГУ

Процесс изоляции морских микроорганизмов и их культивирование требуют систематических исследований в каждом случае. 99% микроорганизмов из отобранный пробы не образуют колоний на традиционных средах, возможно из-за отсутствия специфических питательных веществ и других факторов (сигнальных молекул, электронных доноров и акцепторов, экстрактов губок). Методы выделения и культивирования морских грибов, ассоциированных с различными морскими организмами (губки, звёзды, водоросли, кораллы и др.), детально описаны в работе [7]. Изолятами морских грибов далее культивируются для выявления биосинтеза ими новых веществ, обладающих определёнными биологическими свойствами.

У выделенных культур можно идентифицировать кластеры биосинтетических генов конкретных метаболитов. При комбинировании данных гомологической базы и филогенетического анализа скрининг генов даёт возможность быстро определить тип структуры нового метаболита [8].

В настоящем обзоре представлены достаточно новые (2007—2015/16 гг.) данные о морских грибах как продуцентах новых вторичных метаболи-

тов: места их обитания, ассоциация с другими морскими организмами, особенности культивирования, химическая структура и биологическая активность новых метаболитов. Особое внимание уделяется цитотоксическим свойствам и антимикробной активности в отношении клинических изолятов, устойчивых к антибиотикам.

1. Активация «молчащих» генов

Биосинтетический потенциал морских микробов, в частности, грибов, значительно больше, чем тот объём соединений, которые уже обнаружены и выделены. Многие микробные кластеры биосинтетических генов не проявляются в лабораторных условиях и остаются «молчаними», в состоянии репрессии. Предложен ряд стратегий для их активации, основанных на создании тем или иным способом стрессовой ситуации. Доминирующий тип репрессии — положительная регуляция трансляционных белков. Члены семейства белков-регуляторов LysR, обладающие активностью «угнетение», являются мишенью действия для снятия этой регуляции. Удаление или дезактивация супрессорных белков даёт шанс освободить «молчание» гены и активировать их [9].

Химический мутагенез как один из методов создания стресса также был использован для активации «молчаний» генов. Морской гриб *Penicillium purpurogenum* подвергали действию диэтилсульфата, полученный мутант G59 образовал три новых и два известных C25 стероидов необычной структуры. Вещества не синтезировались до обработки микроорганизма мутагеном, т.е. идентифицированные стероиды являются продуктами активированных мутагенезом генов. Все эти стероиды цитотоксичны против ряда линий раковых клеток [10].

Споры глубоководного гриба *Aspergillus versicolor* ZBY-3 не образующего активных веществ, обрабатывали ультразвуком в различных режимах в присутствии высокой концентрации неомицина. Ультразвук увеличивал поступление в клетку экзогенного неомицина. Получено 30 устойчивых к неомицину штаммов, 22 мутанта ингибировали рост клеток рака человека K562. Видимо, возникновение устойчивости в условиях стресса, активировало «молчание» гены. Показан синтез четырёх циклодипептидов (дикетопиперазинов) и двух соединений другого типа [11].

Известно, что кластеры генов биосинтеза вторичных метаболитов расположены в дистальных отделах хромосом, находящихся в виде гетерохроматина, для экспрессии которого возможен эпигенетический контроль. Это даёт возможность с помощью эпигенетических модификаторов воздействовать на «молчание» гены. У морского гриба *Leucostoma persoonii* — продуцента

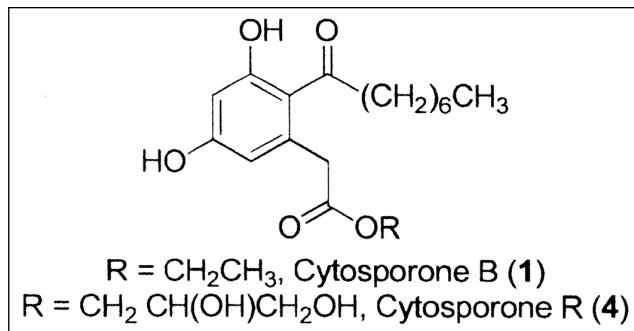


Рис. 1. Цитоспороны [12]

антибиотиков цитоспоронов B, C, E и R (рис. 1) при выращивании в присутствие эпигенетических модификаторов (гистендеацетилаза, ДНК-метилтрансфераза, бутират натрия, 5-аза-цитидин) синтез цитоспоронов увеличивался в 3—8 раз по сравнению с культурой, растущей в лабораторных условиях без модификаторов. Цитоспорон Е активен против малярийного плазмодия, цитотоксичен в отношении линии клеток A549 [12].

Активация «молчаний» генов может произойти в результате так называемого абиотического стресса, например, при воздействии солей металлов. Клаватустиды B и C синтезируются морским штаммом *A. clawatus* C2WU, выделенным из краба, обитающего вблизи гидротермального источника (Тайвань), воды которого богаты соединениями серы и солями металлов, в частности, цинка. Клаватустиды представляют собой циклодипептиды, содержащие, кроме аминокислот, димер антракиловой кислоты, ранее не обнаруженный в природных продуктах. Клаватустиды получают, культивируя аспергилл на среде с солями цинка. Вещества оказывают сильное цитотоксическое действие в отношении различных линий раковых клеток. Механизм их действия состоит в блокировке перехода G,I-S клеточного цикла, индуцируемой клаватустидом. Клаватустид B предположительно может быть использован как препарат для лечения химио- и радиоустойчивых видов рака [13, 14].

Pestalotiopsis sp. Z233, выделенный из морской водоросли, культивировали на среде, содержащей абиотический стресс-агент CuCl₂. В этих условиях образовывались два дополнительных соединения, идентифицированные как сесквитерпены, обладающие активностью ингибитора тирозиназы, сравнимой по величине с активностью эталонного ингибитора тирозиназы. Содержащий медь многофункциональный фермент тирозиназа используется в клинике при лечении дерматологических заболеваний, связанных с меланингиперпигментацией [15].

Индукция включения «молчаний» генов в ряде случаев может быть вызвана совместным куль-

тивированием пар микроорганизмов: гриб—гриб, гриб—бактерия, бактерия—бактерия. Появляющиеся при этом антагонизм и конкуренция между микроорганизмами ведут к увеличению выхода первоначальной продукции или к накоплению новых соединений, которые не обнаруживаются в чистой культуре продуцента из-за их ничтожного содержания. Это явление представляет собой результат стресса, вызванного конкурентным микроорганизмом и, видимо, является частью химической защиты и ингибирования антагониста [16]. При совместном культивировании эндофитного гриба *Fusarium tricinctum* и *Bacillus subtilis* на плотной рисовой среде в 78 раз увеличивается накопление вторичных метаболитов (латеропирон, энниатины, липопептид фузаристатин и три новых продукта-макрокарпон С, 2-(карбоксиметиламино)-бензойная кислота, цитриокумаринол). Латеропирон ингибировал рост большого числа бактерий при 2–8 мкг/мл, энниатины подавляли рост *B. subtilis* при 8–16 мкг/мл [17].

Морской гриб *Emericella* sp. при совместном культивировании с морским штаммом стрептомицета *Salinospora arenicola* синтезирует новые циклодепептиды эмерицелламиды А и В, в состав которых входит 3-гидрокси-2,4-диметилдекановая и 3-гидрокси-2,4,6-триметилдодекановая кислоты. Соединения активны против метициллиноустойчивых стафилококков [18].

Стрессовая ситуация может быть создана варьированием состава ферментационной среды и условий культивирования: источники углерода и других компонентов, плотная или жидкая среда, аэрация, температура выращивания и др. При разных вариантах культивирования образуются разные метаболиты согласно принципу: один штамм — много соединений.

Морской гриб *Ascotricha* sp. ZJ-M-5 на автотрофной среде синтезирует аналоги циклонера-диола, 3,4-ланостан тритерпеноид и дикетопиепразин. На олиготрофной среде Чапека образуются три новых производных карифиллена и известные 1,3,6-тригидрокси-8-метилксантон и деметилпесталотиопсины А и С, которые ингибируют рост клеток рака легких [19].

Морской гриб *P.adametziooides* AS-53 на картофельном декстрозном бульоне образует два новых производных бис-тиодикетопиепразинов адаметизины А и В. На плотной рисовой среде образуются два новых сесквитерпена адаметкеролы А и В. Все соединения активны против бактерий, но очень токсичны [20].

Штамм *Neosartorya pseudofishery*, выделенный из морской звезды, на среде с глицерином, пептоном и дрожжевым экстрактом синтезирует два новых дикетопиепразина неосартины А и В вместе с двумя известными родственными дикетопиепразинами. При замещении в среде глицерина

глюкозой состав метаболитов значительно изменяется, появляются новый глиотоксиновый алкалоид — меротерпеноид и другие производные глиотоксина [21].

2. Морские грибы в ассоциациях с кораллами

Сложные микробные взаимоотношения чрезвычайно важны для многих экосистем, особенно для экосистем с участием кораллов. Однако о роли микроорганизмов в таких экосистемах известно мало.

Изучение разнообразия симбиотических грибов, связанных с кораллом *Echinogorgia rebekka* из рифа Weizhou Южнокитайского моря, привело к выделению 18 штаммов, принадлежащих к группе *Ascomycota* (7 родов, относящихся к 5 порядкам). Большую часть изолятов составляли представители *Penicillium*, *Aspergillus* и *Cladosporium*. Все штаммы показали тот или иной уровень антибиотической активности. Большинство изолятов было активно против патогенных стафилококков и *Micrococcus tetragenus* [22].

Ассоциированный с кораллом *Penicillium* sp. SCSGAF0023 синтезировал два новых поликетида — 6,8,5',6'-тетрагидрокси-3-метилфлавон и пецилин С, а также шесть аналогов секалоновой кислоты. Эти аналоги и пецилин С активны против патогенных бактерий и личинок *Balanus amphitrite* [23].

При культивировании гриба *Cladosporium* sp. получен новый бициклический лактам кладоспорилактам (7-окса-бицикло-[6,3,0]-лактам) — первый пример бициклического лактама из природных источников (рис. 2). Выделено также шесть известных 12-членных макролидов, некоторые из них активны против ряда патогенных бактерий, одно вещество — против различных линий раковых клеток [24].

P.pinophilum XS-20090E18 синтезирует производные азафилона пинофилины и новый дифениловый эфир гидроксипеницилид. Некоторые соединения в нетоксичных концентрациях ингибируют рост личинок *Balanus amphitrite* и прояв-

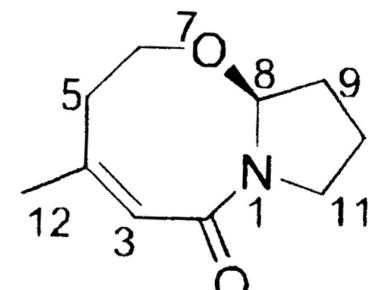


Рис. 2. Кладоспорилактам [24]

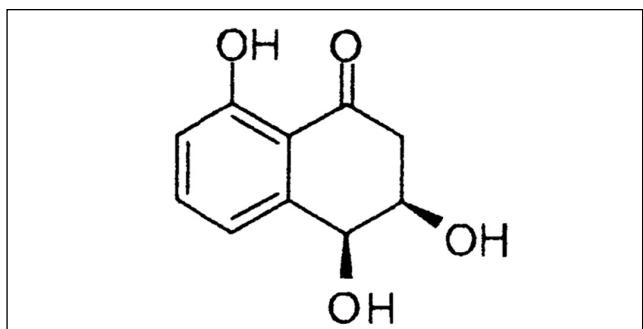


Рис. 3. Поликетид [28]

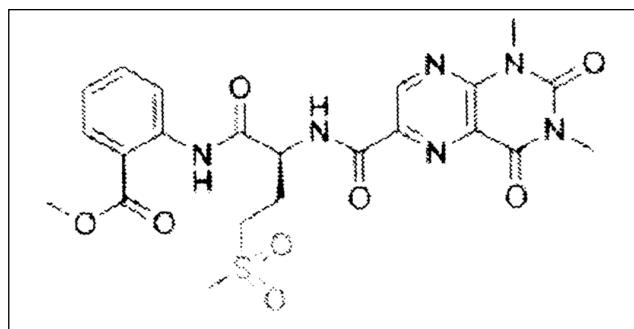


Рис. 4. Лумазиламид [29]

ляют цитотоксичность в отношении линий клеток Нер-2, RD и Hela [25].

Два новых пренилированных дигидрохинолоновых производных VI и VII и два известных аналога — α -хинолоны A(3) и D были выделены из мицелия *Aspergillus* sp. XS-20090B15 — симбионта коралла. Пренилированный участок молекул VI и VII ацилирован N-метилвалином. Соединение VII имеет очень высокую (IC_{50} 42 нМ) активность против респираторного вируса RSV — в 500 раз эффективнее контрольного препарата рибаверина [26].

Шесть стероидных производных (1—6) и пять производных бутиrolактона (7—11) были выделены из ферментативной среды штамма *Aspergillus* sp., извлечённого из кораллового рифа. Соединение I — новый высококонъюгированный стероид и некоторые другие из полученных веществ ингибируют рост личинок *B. amphitrite*, два соединения проявляют высокую антибиотическую активность против *S. aureus* [27].

Грибной штамм *Xylariaceae* sp. SCSGAF 0086, выделенный с поверхности кораллового рифа, образует 18 поликетидов (рис. 3), включая цитринины, производные фенола, циклопентенон, тетрапеноны и нафтилиновые производные, однако никакой биологической активности у соединений обнаружить не удалось [28].

Четыре лумазиновые пептиды — пенилумамиды, в том числе три новых, а также новый циклопептид асперпептид А получены из *Aspergillus* XS-20090B15, выделенного из кораллового рифа. Новые лумазиновые пептиды — редкие соединения (рис. 4) [29].

Грибы из мягких кораллов

Sarcophyton tortuosum — наиболее обильный мягкий коралл, обитающий на мелководье Южно-Китайского моря. Из этих кораллов было выделено много разнообразных терпеноидов, однако в последние годы интерес переключился на микрорганизмы, находящиеся в симбиозе с кораллами.

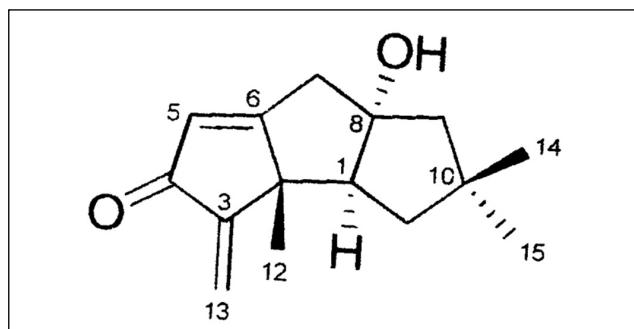


Рис. 5. Хондростерин [30]

Из мягкого коралла выделен гриб *Chondrostereum* sp., при культивировании которого на дектротройной среде было получено пять новых триквинан-сесквитерпеноидов — хондростерины A–E (рис. 5) и известный сесквитерпеноид хирсутанол. Препарат А имеет значительную цитотоксическую активность против линий клеток рака A549, CNE2 и LoVo (IC_{50} 2,45, 4,95 и 5,47 мкМ, соответственно), остальные препараты не обладают биологической активностью [30]. Синтезируемый этим грибом ранее описанный инкарнад был цитотоксичен против различных линий раковых клеток. Цитотоксичность препарата А и инкарнала объясняют наличием в их структурах фрагмента α -метиленкетона [31].

Выделенный из мягкого коралла гриб *Lophiostoma* образует новый меросесквитерпеноид кратереллин D, ранее известные кратереллин A2 и пять 10-членных макролидов. Кратереллины обнаруживают антибактериальную активность против *B. cereus* (МИК 3,12 мкМ) [32].

Два новых поликетида кладосполиды E и F вместе с известным изокладосполидом были получены при культивировании *Cladosporium* sp. TZP-29, выделенного из мягкого коралла. Компонент E является мощным продуцентом липополипидемической НерG2 гепатоцитов [33].

Морской гриб *Alternaria* sp. ZJ-2008003, выделенный из внутренних тканей мягкого коралла, образует пять новых производных антрахинона и пять новых антраноидных димеров альтерпорриолов. Некоторые из соединений активны против

вируса свиного репродуктивного и респираторного синдрома [34].

Четыре новых поликетида синтезируются грибом *Paecilomyces variotii*, выделенным из медузы. Полученные соединения были активны против патогенных бактерий, включая устойчивый к метициллину *S.aureus* 3089 и обладающий множественной устойчивостью *Vibrio parahemolyticus* 7001 (МИК 5—40 мкг/мл) [35]. Из этого же гриба были изолированы производные спирокеталей — паецилокетали. Одно из соединений активно против морского патогена *Vibrio ichthyoenteri* [36].

Особенностью вторичных метаболитов, выделенных из обитающих в кораллах (рифы и мягкие кораллы) грибов, является их ингибирующее действие на морские грамположительные патогены, а также на бактерии с устойчивостью к метициллину и с множественной устойчивостью. Кроме того, эти соединения токсичны для личинок *B.amphitrite*, что снижает обрастане предметов в морской воде. Соединения относятся к различным группам химических веществ. Грибы из рифов и мягких кораллов принадлежат к разным родам.

3. Грибы, выделенные с больших глубин из гидротермальных источников

Геологическое окружение и геохимическая природа гидротермальных глубоководных источников привлекают различные микроорганизмы, благодаря которым идут процессы хемосинтеза, формируется метаболитическое разнообразие, в том числе вторичных метаболитов. Гидротермальные источники очень важны как «горячие пятна», дающие обширный материал для исследования обитающих там микроорганизмов и образуемых ими природных продуктов [37, 38].

Гриб *Aspergillus* sp. 16-021 был выделен из глубинных осадков вблизи гидротермального источника Lau Basin на юго-западе Тихого океана (t° 114°C). При культивировании на жидкой среде гриб синтезировал только ранее известные метаболиты, на плотной среде получено девять новых компонентов и пять известных. Новые соединения являются поликетидами и происходят из β -ненасыщенного γ -лактона или ненасыщенного δ -лактона. Все полученные поликетиды ингибируют в различной степени раковые клетки человека K562, HL-60, BGC-823, HeLa [39].

Гриб *A.terreus*, выделенный из горячей зоны источника (Тайвань) синтезирует два новых меротерпеноида. Ферментация проводится при 40°. Предполагается, что биосинтез этих веществ определяется взаимодействием сесквитерпена с фенил- α -пираном. Одно из соединений ингибирует экспрессию циклооксигеназы-2 в LPS-стимулированных макрофагах [40].

A.clavatus C2WU, выделенный из краба, обитающего в экстремальных токсических условиях вблизи гидротермальных источников (Тайвань), в лабораторных условиях синтезирует два новых циклодепептида — клаватустиды А и В. Клаватустиды представляют собой циклодепептиды, содержащие остатки D-фенил-молочной кислоты и димер антракиловой кислоты, ранее не обнаруженный в природных продуктах. Циклопептиды такого состава очень редки в природных продуктах, однако димеры антракиловой кислоты используются в медицинской химии. Циклопептиды А и В угнетают пролиферацию в гепатоклеточной карциноме, клеточных линиях HepG2, SMMC-7721, BeL-7402 [13].

Тот же микроорганизм, также выделенный из краба, при культивировании в присутствии солей цинка, синтезирует новый циклопептид клаватустид С вместе с уже известным клаватустидом В. Клаватустид С цитотоксичен против целого ряда клеточных линий рака человека [14].

Из донного осадка с глубины 5115 м выделен *Penicillium* sp., образующий при культивировании на плотной среде три новых биоактивных спиродитерпеноида — бревионы. Вещества обладают значительной цитотоксичностью против клеток MCF-7 [41].

Зоны вокруг гидротермальных источников, видимо, предпочтительны для представителей рода *Aspergillus*.

Грибы из зон с низкими температурами

Trichoderma sp. MF-106 — гриб из Гренландского моря синтезирует два новых пиридана — триходины А и В и известное соединение пиридоксантина. Триходины, возможно, образовались в результате межмолекулярной циклизации пиридинового основания и фенильной группы. Триходин А и пиридоксантин активны против клинических изолятов *S.epidermidis* с IC₅₀ 24 и 4 мкМ, соответственно [42].

Pseudogymnoascus sp. — морской гриб из антарктической губки образует четыре производных нитроастерриновой кислоты. Эти вещества — первые нитропроизводные известного метаболита грибов астерриновой кислоты. Новые соединения не проявляют активности против бактерий и грибов [43].

Penicillium sp. PR19 N-I выделен с глубины 1000 м антарктического океана, из зоны с экстремально неблагоприятными условиями существования. Гриб образует четыре новых хлорсодержащих эремофилан сесквитерпена (рис. 6), в основе структуры которых декалиновый цикл. Одно из соединений представляет собой 1-хлор-3- β -ацетокси-7-гидрокси-тринорэремофилан-6-9-триен-8-ОН, вещество цитотоксично против двух клеточных линий рака человека [44].

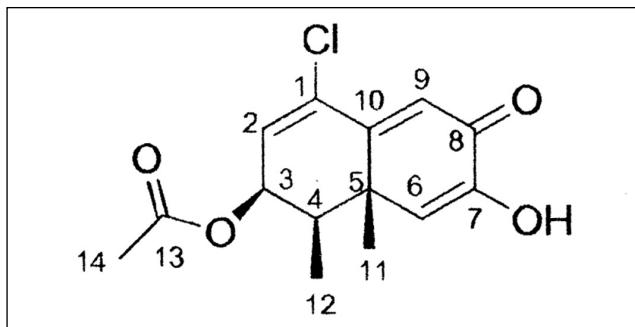


Рис. 6. Эремофилан сесквитерпен [44]

Penicillium sp. K3620, выделенный из вод Северного моря, синтезирует четыре новых ароматических эутироида, являющихся ингибиторами активности гликогенсинтазы киназы [45].

Морские грибы из крайне экстремальных условий обитания (низкие температуры) сохраняют способность к синтезу вторичных метаболитов, обладающих биологической активностью. Это отмечено и для грибов, выделенных из почв Антарктиды и Арктики.

Охрацеопоны А-Е — новые высоко оксегенированные α -пиран меросесквитерпеноиды вместе с новым изомером астелтоксина — изоастелтоксином и рядом известных метаболитов были получены при культивировании гриба *A. ochraceopetaliformis* SCSIO 05702, выделенного из почв Антарктиды. Охрацеопоны А-Д являются первым примером α -пиран меросесквитерпеноида с линейным тетрациклическим углеродным скелетом. Компонент А и изоастелтоксин активны против вирусов гриппа H1N1 и H3N2 [46].

Два новых дитерпена — либертелленоны G и Н были выделены из гриба *Eutypella* sp. D-1, изолированного из почвы высоких широт Арктики. Компонент Н активен против семи линий опухолевых клеток, IC₅₀ между 0,31 и 44,1 мКМ [47].

Грибы из Berkeley Pit Lake

Berkeley Pit Lake (Монтана) — заброшенный медный рудник глубиной в 540 м, содержащий 1140 млн л отработанной кислотной воды с растворёнными в ней сернокислыми солями металлов. Из воды этого «озера» с глубины 270 м было выделено несколько штаммов экстремофильных грибов, способных синтезировать метаболиты, некоторые из которых обладали биологической активностью.

Три меротерпена — беркелидион, беркелитрион и беркелиацетали А-С были получены при культивировании штамма *Penicillium* sp. [48]. Несколько новых биологически активных гибридных поликетид-терпеноидов и новых беркелиамидов синтезировала культура *P. rubrum* [49]. Выделен-

ный штамм *P. solitum* образовывал драймен-сесквитерпеноиды беркелидраймены А и В. Эти вещества ингибируют сигнал трансдукции ферментов каспазы-1 и каспазы-3, что снижает образование интерлейкина 1- β в индуцированных клетках клеточной линии про-моноцитной лейкемии [50].

Из культуральной жидкости *P. rubrum* выделены новые берказафилоны, производные беркедиено-вой кислоты, беркединолактон, а также описанные ранее азафилон, вермистатин, дигидровермистатин. Берказафилоны активны против некоторых клеточных линий лейкемии [51].

Экстремофильный штамм *Pleurostomophora* на жидкой среде образует беркхетоазафилоны А-С и красный пигмент беркхеторубрамин. Беркхетофилон В ингибирует биосинтез интерлейкинов-1 β и -6, TNF- α , цитотоксичен в отношении клеточной линии ретинобластомы Y79 человека (IC₅₀ 1,1 мКМ), клеток лейкемии линий CCRF-CEM и SR и линии клеток меланомы LOX IMVI (IC₅₀ 10 мКМ) [52].

Галотолерантные грибы

Галотолерантные грибы относят к экстремофильным микроорганизмам, так как они обитают в среде с высоким содержанием хлористого натрия, (например, Мёртвое море, соляные озера, соляные разработки, морские водоросли). Предполагается, что высокое содержание соли может пробудить «молчавшие» гены, активировать уникальные биосинтетические пути и сделать возможным образование новых уникальных метаболитов. В связи с этим галотолерантные грибы привлекают внимание микробиологов и химиков. Грибы выделяют из морских водорослей [53], морских соляных разработок [54, 55], соляных озер [56], морей [57, 58].

За последние годы с использованием галотолерантных штаммов грибов получен ряд новых метаболитов с новыми свойствами. Было установлено, что культивирование этой группы грибов приводит к биосинтезу новых компонентов только при содержании в среде не менее 10% NaCl [55, 56, 59].

Эндотрофный галотолерантный гриб *Aspergillus* sp. F00785 из морской водоросли синтезирует три новых соединения типа асперентина. Некоторые из них активны в отношении патогенных микроорганизмов [53].

Выделенный из морских соляных разработок штамм *Alternaria* синтезирует три новых цереброзида — альтернарозиды, различающиеся по структуре жирной кислоты и обладающие слабой антимикробной активностью [54].

При культивировании выделенного из соляного бассейна Внутренней Монголии (Китай) штамма *Aspergillus variecolor* B-17 синтезируется два новых цитотоксичных хинона — вариколорхиноны А и В (рис. 7) и ряд родственных известных соединений. Струк-

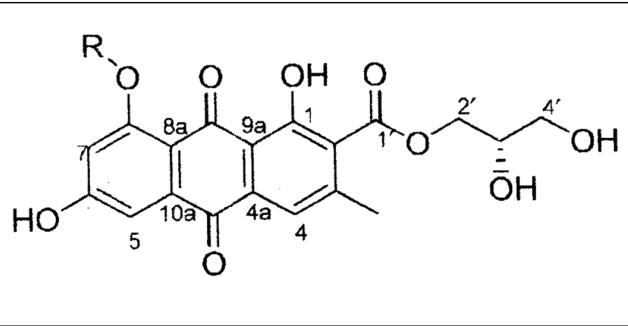


Рис. 7. Вариехинонолор [55]

тура компонента А представляет собой $(2S')$ -2,3-дигидроксипропил-1,6,8-три-гидрокси-метил-9,10-диоксоантрацен-2- карбоновую кислоту. Новые вещества обладают цитотоксической активностью [55].

Галотолерантный штамм *P.notatum* D-52, выделенный из соляного озера Китая, синтезирует новое производное димера цитринина пенницитрион D (рис. 8) вместе с ранее известными пенницитрионом A, цитринином и микрофеноловой кислотой, которые, возможно, являются предшественниками при биосинтезе нового соединения [56].

Штамм *Spicaria elegans* KLA-03, выделенный из морских отложений, образует одно новое соединение — производное диакриловой кислоты (рис. 9) и четыре известных метаболита. Новый метаболит обладает активностью против *P.aeruginosa* и *E.coli* (МИК 0,038 и 0,767 mM, соответственно) [57].

A.terreus PT06-2, выделенный из осадков разработок морской соли, синтезирует три новых соединения — терремиды А и В и террелактон А, а также ранее известные метаболиты. Терремиды А и В активны против *P.aeruginosa* и *Enterobacter aeruginosa*, МИК 63,9 и 33,5, соответственно [59].

Морской гриб *Trichoderma brevicompactum* на среде с пресной водой образует глиовирин, претриходермамид А и триходермамид А. Первые два вещества — эпидитиодикетопиразины, содержащие необычные дисульфидные связи. В морской воде дополнительно образуются 5-хлоро-5-дезокси-производные этих веществ, а при добавлении к среде NaBr_2 или NaJ_2 — 5-бром- и 5-йод-производные, соответственно [60].

Культивирование морского гриба *Fusarium tricinctum* в присутствии CaBr_2 приводит к образованию бромированных аналогов хламидоспоролов А и В вместе с двумя известными хламидоспоролами. Основу этих структур составляют пиранопираноны. Все выделенные метаболиты умеренно активны против стафилококков, обладающих множественной устойчивостью, в том числе устойчивостью к метициллину [61].

Галогенированные природные соединения широко распространены в природе, многие из

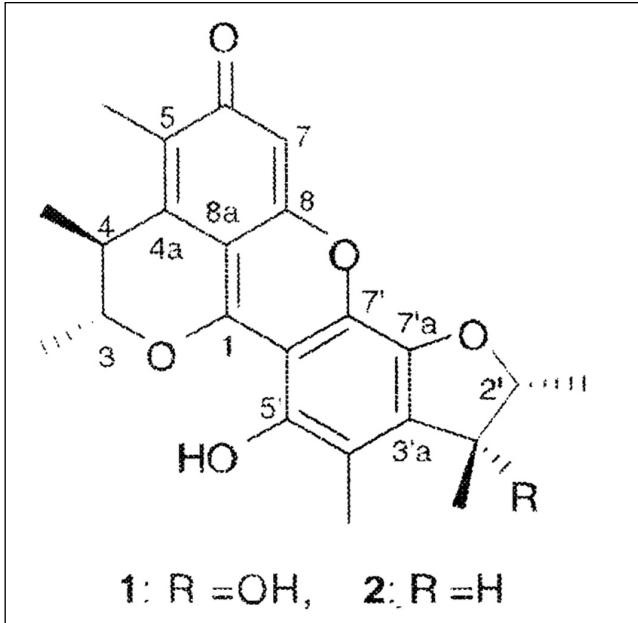


Рис. 8. Пенницитрион [56]

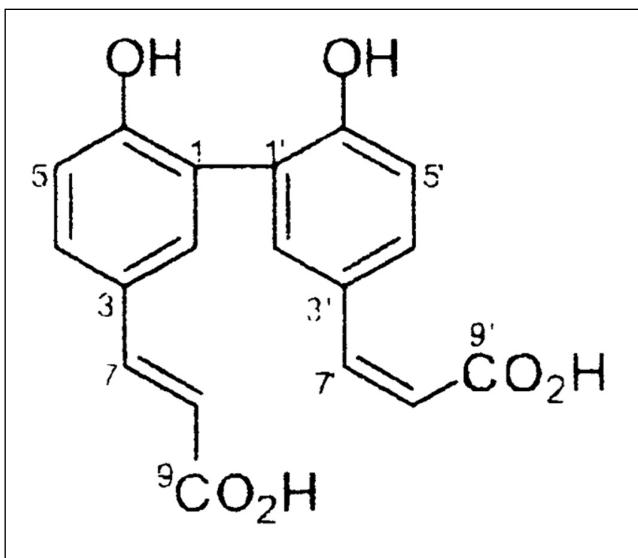


Рис. 9. Производное диакриловой кислоты [57]

них биологически активны. Поскольку для введения атома галогена в молекулу химическим путем требуются весьма жесткие условия реакций, большой интерес представляет изучение процесса биосинтеза галогенированных природных продуктов и биотехнологического потенциала галогенирующих ферментов [62].

Среди микроскопических грибов, обитающих в морях, наиболее часто встречаются грибы родов *Penicillium* и *Aspergillus*. Литература об этих грибах как продуцентах новых биологически активных продуктов чрезвычайно обширна. Выше приведены лишь сведения относительно морских пенициллов и аспергиллов, связанные с проблемой

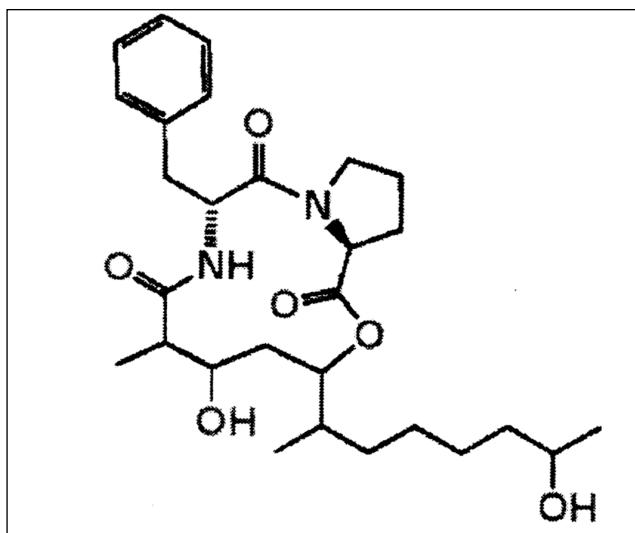


Рис. 10. Акремолид [64]

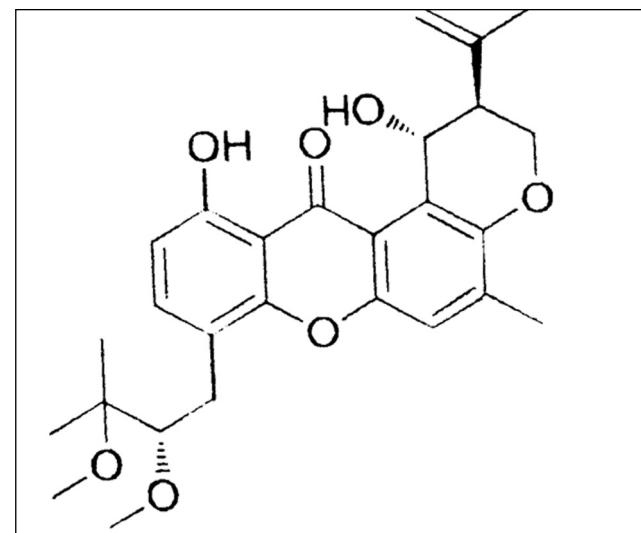


Рис. 11. Эмериксантон [70]

активации «молчащих» генов или с особенностями мест обитания грибов. Авторы считают целесообразным представить данные об этих двух категориях морских грибов и их продуктах в отдельной публикации.

Достаточно обширен и материал о некоторых других морских грибах, которые редко встречаются и редко культивируются. Однако таких грибов относительно много, и они также являются потенциальными источниками новых биологически активных соединений.

Ниже представлены данные относительно морских грибов разных родов, часто выделяемых из морских организмов и синтезирующих ряд новых, ранее не описанных метаболитов, обладающих биологической активностью.

Acremonium persicinum SCSIO 115 образует новые циклические гептапептиды (кордигептапептиды C-E). Соединения цитотоксичны в отношении ряда линий клеток рака в диапазоне IC_{50} 2,5–12,1 мКМ [63].

Acremonium sp. MST-MF588a синтезирует новое семейство липодепептидов — акремолиды A-D (рис. 10). В состав липопептидов входят аминокислоты фенилаланин и пролин, оксижирная оксикислота, между карбоксилом пролина и гидроксилом оксижирной кислоты установлена лактонная связь [64].

Новый трициклический лактон с уникальным скелетом акремостриктин синтезирует гриб *Acremonium strictum*, выделенный из морской губки с побережья Кореи. Лактон имеет незначительную антибиотическую активность и умеренные антиоксидантные свойства [65].

Два новых бензофенона акрединоны A и B были выделены из культуральной жидкости *Acremonium* sp. F9AO15, изолированного из морской губки. Вещества A и B ингибируют выброс

ионов K^+ из линии клеток, секретирующих инсулин-1 с IC_{50} 0,59 и 1,0 мКМ [66].

Acremonium sp. образует четыре новых сесквитерпеноида уникальной структуры и шесть ранее описанных производных. Скрининг, направленный на обнаружение противовоспалительных метаболитов (определение уровня провоспалительных медиаторов NO, интерлейкина-6, $TNF\alpha$ в макрофаговых клетках мыши), показал, что только некоторые из уже известных метаболитов ингибируют образование NO и $TNF\alpha$ при концентрации 100 мКМ [67].

Пять новых метаболитов — фузарантрахинон, три фузарнафтохинона и фузарон — были получены при культивировании штаммов гриба *Fusarium* sp. PSU, PSU-F14 и PSU-F135, выделенных из морских организмов. Одновременно синтезировалось еще 18 известных метаболитов [68].

Глубоководный гриб *Cladosporium sphaerospermum* синтезирует пять новых гибридных поликетидов кладозинов. Структуры соединений находятся в равновесном состоянии таутомерных превращений. Один из кладозинов незначительно активен против вируса гриппа H1N1 [69].

Cladosporium sp., выделенный из коралловых рифов Южно-Китайского моря, образует новый бициклический лактам и шесть известных 12-членных макролидов [24].

Два новых поликетида — кладосполиды E и F синтезирует гриб *Cladosporium TZP-29*. Соединения обладают сильным гиполипидемическим действием [33].

Грибы рода *Emericella* могут продуцировать разнообразные метаболиты — индолевые алкалоиды, пренилированные поликетиды и другие структуры с различной биологической активностью.

Штамм *Emericella* sp. SCSIO 05240, выделенный из глубоководных морских осадков, при

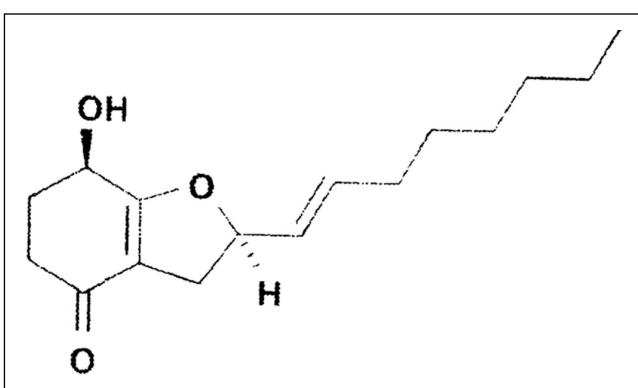


Рис. 12. Трихокетид [73]

культивировании на твёрдой среде образует четыре новых пренилированных ксантона — эмериксантоны А–Д (рис. 11) и шесть известных аналогов. Новые варианты ксантона возникли в результате модификации заместителей в дигидрогенированном цикле ксантона, предположительно путём гидроксилирования, окисления, хлорирования, метилирования и перегруппировок. Соединения А и С имеют незначительную антибактериальную активность, соединение Д — умеренную антигрибную активность против сельскохозяйственных патогенов [70].

Выделенный из морской губки штамм *Emericella variecolor* синтезирует семь новых поликетидов — вариоксиранолы А–Г, новый гибридный преноидный метаболит 19-О-метил-22-метоксипре-шамиксантон, а также 9 его известных аналогов. Один из этих аналогов является ингибитором накопления липида в HepG2 клетках без цитотоксического эффекта, что сопровождается значительным снижением общего холестерина и триглицеридов. Вызываемое этим веществом снижение аккумуляции липидов происходит в результате понижающей регуляции экспрессии ключевого липогенного транскрипционного фактора SREBP-1c [71].

Два новых октакетида трихокетиды А и В выделены из культуральной жидкости гриба

Trichoderma TPU1237, полученного из морской водоросли.

Вещества являются эпимерами при С-8 дигидрофuranового цикла. Одновременно синтезируются два известных аналога — триходермакетоны С и D. Все соединения являются ингибиторами активности тирозинфосфатазы с IC₅₀ 53,1, 65,1, 68,0, и 55,9 мкМ. Этот фермент играет ключевую роль в поникающем регулировании инсулин- и лептин-сигнальных систем, его активность важна при лечении таких заболеваний, как диабет, дисфункция иммунных систем [72].

Пять новых поликетидов, 7-О-метил-конингин D и триходермакетоны A–D выделены из морского гриба *Trichoderma koningii*. Триходермакетоны В и С имеют необычный для поликетидов тетраклинический битетрафuranовый скелет (рис. 12). Соединение В показало синергизм с кетоконазолом (0,05 мкг/мл против *Candida albicans* [73].

Морской гриб из губки, собранной в районе острова Окинава, определён как *Beauveria bassiana* TPU 942. Из культуральной жидкости гриба выделено новое соединение 1-гидрокси-10-метоксидибенз[b,e]оксепин-6,11. Соединения такой структуры редки в природе, это седьмой по счёту природный продукт этого класса. Гриб синтезирует также два известных вещества — хрисазин и глобосуксантон, обнаружающих антигрибную активность. Последнее соединение активно в отношении двух линий раковых клеток человека НСТ-15 и Т-клеток лимфомы [74].

Один новый циклодепептид изо-изареин D, два новых О-содержащих гетероциклических соединения — фелиноны А и В и четыре известных циклодепептида получены при культивировании энтомопатогенного гриба *Beauveria feline* EN-135, выделенного из морских полипов. Новое вещество содержит аминокислоты аланин, лейцин, Валин, пролин и остаток β-гидрокси-алифатической кислоты, т.е. является циклогептадепептидом [75].

Выделенный из морской губки гриб *Stachybotrys* sp. XX1-ZSDSIF-1-2 синтезирует два

Таблица 1. Цитотоксичные вторичные метаболиты из морских грибов

| Название метаболита | Продуцент | Источник |
|--|--|----------|
| Стероиды С-25 | <i>Penicillium purpurogenum</i> | 10 |
| Цитоспорон Е | <i>Leucostoma persoonii</i> | 12 |
| Клаватустид В | <i>Aspergillus clavatus</i> C2WU | 13,14 |
| Кариофилены | <i>Ascotricha</i> sp. ZJ-M-5 | 19 |
| Бициклический лактам | <i>Cladosporium</i> sp. | 24 |
| Поликетиды, содержащие ненасыщенный лактон | <i>Aspergillus</i> sp. 16-021 | 39 |
| Эрмофилан сесквитерпен | <i>Penicillium</i> sp. PR19 N-I | 44 |
| Берказафилон | <i>Penicillium rubrum</i> | 51 |
| Беркхетоазафилоны | <i>Pleurostomophora</i> sp. | 52 |
| Вариколорхиноны | <i>Aspergillus variecolor</i> B-17 | 55 |
| Кордигептапептиды | <i>Acremonium persicinum</i> SCSIO 115 | 63 |
| Глобосуксантон А | <i>Beauveria bassiana</i> TPU 942 | 74 |
| Производные ксантона | <i>Stachybotrys</i> sp. XX1-ZSDSIF-1-2 | 76 |

Таблица 2. Антимикробные вторичные метаболиты (антибиотики) из морских грибов

| Название метаболита | Продуцент | Источник |
|-----------------------------------|---|----------|
| Цитоспорон Е | <i>Leucostoma persoonii</i> | 12 |
| Энниатины | <i>Fusarium tricinctum</i> и <i>Bacillus subtilis</i> | 17 |
| Эмерицелламид | <i>Emericella</i> sp. и <i>Salinospora arenicola</i> | 18 |
| Не идентифицированы | <i>Penicillium</i> , <i>Aspergillus</i> и <i>Cladosporium</i> | 22 |
| Поликетид пецилин С | <i>Penicillium</i> sp. SCSGAF0023 | 23 |
| Гидроксипенициллид | <i>Penicillium pinophilum</i> XS-20090E18 | 25 |
| Триходины А и В | <i>Trichoderma</i> sp. MF-106 | 42 |
| Терремиды А и В | <i>Aspergillus terreus</i> PT06-2 | 59 |
| Диакриловая кислота (производные) | <i>Spicaria elegans</i> KLA-03 | 57 |
| Пираонопираноны А и В | <i>Fusarium tricinctum</i> | 61 |
| Пренилированные ксантоны | <i>Emericella</i> sp. SCSIO 05240 | 70 |
| Акремостриктин | <i>Acremonium strictum</i> | 65 |
| Триходермакетон | <i>Trichoderma koningii</i> | 73 |

Таблица 3. Ингибиторы метаболитических процессов или вирусов — вторичные метаболиты из морских грибов

| Название метаболита | Действие | Продуцент | Источник |
|-------------------------|--|---|----------|
| Кладосполид Е | Гиполипидемическая активность в HepG-2 гепатоцитов | <i>Cladosporium</i> sp. TZP-29 | 33 |
| Яминтерритрем В | Ингибитор экспрессии циклооксигеназы в LPS-стимулированных макрофагах | <i>Aspergillus terreus</i> | 40 |
| Охрацеопоны | Ингибиторы вирусов H1N1 и H3N2 | <i>Aspergillus ochraceopetaliformis</i> SCSIO 05702 | 46 |
| Беркелидраймены | Ингибиторы сигнала трансдукции каспаз-1 и -3 | <i>Penicillium solitum</i> | 50 |
| Кладозин С | Ингибитор вируса H1N1 | <i>Cladosporium sphaerospermum</i> | 69 |
| Вариоксиранол | Ингибитор накопления липидов в клетках HepG-2 | <i>Emericella variecolor</i> | 71 |
| Трихокетиды | Ингибиторы тирозинфосфатазы Е | <i>Trichoderma TPU1237</i> | 72 |
| Производные ксантона | Ингибиторы кишечного вируса EV71 | <i>Stachybotrys</i> sp. XX1-ZSDSIF-1-2 | 76 |
| Сесквитерпены | Ингибиторы тирозиназы | <i>Pestalotiopsis</i> sp. Z233 | 15 |
| Дигидрохинолоны | Ингибиторы респираторного вируса RSV | <i>Aspergillus</i> sp. XS-20090B15 | 26 |
| Производные антрахинона | Активность против вируса свиного репродуктивного и респираторного синдрома | <i>Alternaria</i> sp. ZJ-2008003 | 34 |
| Эутипоиды В-Е | Ингибиторы активности гликоген синтазы киназы | <i>Penicillium</i> sp. K3620 | 47 |
| Акрединоны | Ингибиторы выброса ионов К ⁺ из клеток, образующих инсулин | <i>Acremonium</i> sp. F9AO1 | 66 |

новых и четыре известных сесквитерпеноида, а также два новых и восемь известных производных ксантина. Некоторые из полученных соединений цитотоксичны, ингибируют активность циклооксидазы-2, действуют на вирус EV71 кишечника [76]. Из культуральной жидкости морского штамма *Stachybotrys* sp. выделены два спироциклических драймена. Один из них состоит из двух блоков — спиродигидробензофуранлактама и спиродигидробензофурана, место связывания структур — C-N вместо традиционной N-N связи. Одновременно образуется ряд спироциклических известных драйменов, а также сесквитерпен. Два спироциклических драймена и сесквитерпен активны против клинических изолятов устойчивых к метициллину стафилококков [77].

В табл. 1—3 приведены суммарные данные о характере биологической активности описанных выше вторичных метаболитов, синтезируемых морскими грибами. В табл. 1 представлены метаболиты, обладающие цитотоксической активностью, в табл. 2 — метаболиты с антимикробной активностью, в табл. 3 — метаболиты,

ингибирующие различные метаболитические процессы или вирусы.

Заключение

Приведенные нами экспериментальные данные, опубликованные в специализированных научных журналах, создают картину интенсивного изучения морских грибов в качестве продуцентов потенциальных или резервных биологически активных природных продуктов. Предложены и используются стратегии пробуждения «молчящих» генов, в частности: «Один штамм — много соединений».

Просматривается зависимость между условиями обитания и некоторым предпочтением тех или иных условий для определённых родов грибов. Морские грибы чаще всего находятся в ассоциации с другими морскими организмами, особенно с губками. Для морских грибов характерно большое разнообразие синтезируемых химических структур, которые устанавливаются современными бездеградационными методами. Химическое разнообразие возникает за счёт модификаций пептидов,

дикетопиперазинов, дитиокетопиперазинов, меро- и сесквитерпеноидов, гетероциклов, поликетидов и др. Спектр биологической активности веществ: цитотоксичные по отношению к большому количеству клеточных линий рака человека, антивирусные, антибактериальные (в том числе активные против устойчивых к антибиотикам штам-

мов), ингибиторы метаболитических процессов, важных для лечения ряда заболеваний.

Исследования в области синтетической микробиологии [78] показали, что нитчатые грибы достаточно доступны для генетических манипуляций и могут стать бесценной основой для развития синтетической микробиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dyshlovoy S.A., Honecker F.* Marine compounds and cancer: Where do we stand? *Mar Drugs* 2015; 13: 5657–5665.
2. *Zheng L-N., Wang Y-J., Sheng J. et al.* Antitumor peptides from marine organisms. *Mar Drugs* 2011; 9: 1840–1859.
3. *Stonic V.A., Fedorow S.* Marine low molecular weight natural products as potential cancer preventive compounds. *Mar Drugs* 2014; 12: 2: 636–671.
4. *Fouilaud M., Venkatachalam M., Girard-Valenciennes E. et al.* Antraquinone and derivatives from marine-derived fungi: structural diversity and selected biological activities. *Mar Drugs* 2016; 14: 4: pii E64
5. *Blunt J.W., Copp B.R., Keyzers R.A. et al.* Marine natural products. *Nat Prod Rep* 2016; 33: 3: 382–431.
6. *Imhoff J.* Natural products from marine fungi — still an underrepresented resource. *Mar Drugs* 2016; 14: 1: 19.
7. *Kjer J., Debbab A., Aly A.N., Proksch P.* Methods for isolation of marine-derived endophytic fungi and their bioactive secondary products. *Nat Protoc* 2010; 5: 3: 479–490.
8. *Xiong Z-Q., Wang J-F., Hao Y-Y., Wang Y.* Recent advances in the discovery and development of marine microbial products. *Mar Drugs* 2013; 11: 3: 700–717.
9. *Reen F.J., Romano S., Dobson A.D., O'Gara.* The sound of silence: activating silent biosynthetic gene clusters in marine microorganisms. *Mar Drugs* 2015; 13: 8: 4754–4783.
10. *Xia M-W., Cui C-B., Li C-W., Wu C-J.* Three new and eleven known unusual C25 steroids: activated production of silent metabolites in a marine-derived fungus by chemical mutagenesis strategy using diethyl sulphate. *Mar Drugs* 2014; 12: 3: 1545–1568.
11. *Dong Y., Cui C-B., Li C-W. et al.* Activation of dormant secondary metabolite production by introducing neomycin resistance into the deep-sea fungus, *Aspergillus versicolor* ZBY-3. *Mar Drugs* 2014; 12: 8: 4326–4352.
12. *Bean J., Mahid N., Burda W.N. et al.* Epigenetic tailoring for the production of anti-infective cytosporones from the marine fungus *Leucostoma persoonii*. *Mar Drugs* 2012; 10: 4: 762–774.
13. *Jiang W., Ye P., Chen C.T. et al.* Two novel hepatocellular carcinoma cycle inhibitory cyclodepsipeptides from a hydrothermal vent crab-associated fungus *Aspergillus clavatus* C2WU. *Mar Drugs* 2013; 11: 12: 4761–4772.
14. *Ye P., Shen L., Jiang W. et al.* Zn-driven discovery of a hydrothermal vent fungal metabolite clavatustide C, and an experimental study of the anti-cancer mechanism of clavatustide B. *Mar Drugs* 2014; 12: 6: 3203–3217.
15. *Wu B., Wu X., Sun M. et al.* Two novel tyrosinase inhibitory sesquiterpenes induced by CuCl₂ from a marine-derived fungus *Pestalotiopsis* sp. Z233. *Mar Drugs* 2013; 11: 8: 2713–2721.
16. *Marmann A., Aly A.N., Lin W. et al.* Co-cultivation — a powerful emerging tool for enhancing the chemical diversity of microorganisms. *Mar Drugs* 2014; 12: 2: 1043–1065.
17. *Ola A.R.B., Thomy D., Lai D. et al.* Inducing secondary metabolite production by endophytic fungus *Fusarium tricinctum* coculture with *Bacillus subtilis*. *J Nat Prod* 2013; 76: 11: 2094–2099.
18. *Oh D-C., Kauffman C.A., Jensen P.R., Fenical W.* Induced production of emericellamides A and B from the marine-derived fungus *Emericella* sp. In competing co-culture. *J Nat Prod* 2007; 70: 4: 515–520.
19. *Wang W-J., Li D-Y., Li Y-C. et al.* Caryophyllene sesquiterpenes from the marine-derived fungus *Ascotricha* sp. ZJ-M-5 by the one strain — many compounds strategy. *J Nat Prod* 2014; 77: 6: 1367–1371.
20. *Liu Y., Li X-M., Meng L-H. et al.* Bisthioketopiperazines and acorane sesquiterpenes produced by from the marine-derived fungus *Penicillium adametzoides* AS-53 on different culture media. *J Nat Prod* 2015; 78: 6: 1294–1299.
21. *Liang W-L., Le X., Li H-J. et al.* Exploring the chemodiversity and biological activities of secondary metabolites from the marine fungus *Neosartorya pseudofischeri*. *Mar Drugs* 2014; 12: 11: 5657–5676.
22. *Wang Y-N., Shao C-L., Zheng C-J. et al.* Diversity and antibacterial activities of fungi derived from the Gorgonian *Echinogorgia rebekka* from the South China Sea. *Mar Drugs* 2011; 9: 8: 1379–1390.
23. *ao J., Sun U-L., Zhang X-Y. et al.* Antifouling and antibacterial polyketides from marine gorgonian coral-associated fungus *Penicillium* sp. SCSGAF 0023. *J Antibiot* 2013; 66: 4: 219–223.
24. *Cao F., Yang Q., Shao C-L. et al.* Bioactive 7-oxabicyclic[6.3.0]lactam and 12-membered macrolides from a gorgonian-derived *Cladosporium* sp. fungus. *Mar Drugs* 2015; 13: 7: 4171–4178.
25. *Zhao D-L., Shao C-L., Zhang Q. et al.* Asaphilone and diphenyl ether derivatives from a gorgonian-derived strain of the fungus *Penicillium pinophilum*. *J Nat Prod* 2015; 78: 9: 2310–2314.
26. *Chen M., Shao C-L., Meng H. et al.* Anti-respiratory syncytial virus prenylated dihygroquinolone derivatives from the gorgonian-derived fungus *Aspergillus* sp. XS-20090B15. *J Nat Prod* 2014; 77: 12: 2720–2724.
27. *Chen M., Wang K-L., Liu M. et al.* Bioactive steroid derivatives and butyrolactone derivatives from a gorgonian-derived *Aspergillus* sp. fungus. *Chem Biodivers* 2015; 12: 9: 1398–1406.
28. *Nong X-H., Zheng Z-H., Zhang X-Y. et al.* Polyketides from a marine-derived fungus *Xylariaceae* sp. *Mar Drugs* 2013; 11: 5: 1718–1727.
29. *Chen M., Shao C-L., Fu X-M. et al.* Lumazine peptides penilumamides B-D and the cyclic pentapeptide asperpeptide A from a gorgonian-derived *Aspergillus* sp. fungus. *J Nat Prod* 2014; 77: 7: 1601–1606.
30. *Li H-J., Xie Y-L., Xie Z-L. et al.* Chondrosterins A-E, triquinane-type sesquiterpenoids from soft coral-associated fungus *Chondrostereum* sp. *Mar Drugs* 2012; 10: 3: 627–638.
31. *Li H-J., Chen T., Xie Y-L. et al.* Isolation and structural elucidation of chondrosterins F-H from the marine fungus *Chondrostereum* sp. *Mar Drugs* 2013; 11: 2: 551–558.
32. *Zheng C-J., Shao C-L., Chen M. et al.* Meroesquiterpenoids and ten-membered macrolides from a soft coral-derived *Lophiostoma* sp. fungus. *Chem Biodivers* 2015; 12: 9: 1407–1414.
33. *Zhu M., Gao H., Wu C. et al.* Lipid-lowering polyketides from a soft coral-derived fungus *Cladosporium* sp. TZP29. *Bioorg Med Chem Lett* 2015; 25: 17: 3606–3609.
34. *Zheng C-J., Shao C-L., Guo Z-Y. et al.* Bioactive hydroanthraquinones and anthraquinone dimers from a soft coral-derived *Alternaria* sp. fungus. *J Nat Prod* 2012; 75: 2: 189–197.
35. *Liu J., Li F., Kim E.L. et al.* Antibacterial polyketides from the jellyfish-derived fungus *Paecilomyces variotii*. *J Nat Prod* 2011; 74: 8: 1826–1829.
36. *Wang H., Hong J., Yin J. et al.* Dimeric octaketide spiroketals from the jellyfish-derived fungus *Paecilomyces variotii* J08NF-1. *J Nat Prod* 2015; 78: 11: 2832–2836.
37. *Teske A., Reysenbach A-L.* Editorial: Hydrothermal microbial ecosystems. *Front Microbiol* 2015; 6: 884.
38. *Thornburg C.C., Zabriskie T.M., McPhail K.L.* Deep-sea hydrothermal vents: potential hot spots for natural products discovery. *J Nat Prod* 2010; 73: 3: 489–499.
39. *Chen X-W., Li C-W., Cui C-B. et al.* Nine new and five known polyketides derived from a deep sea-sourced *Aspergillus* sp. 16-02-1. *Mar Drugs* 2014; 12: 6: 3116–3137.
40. *Liaw C-C., Yang Y-L., Lin C-K. et al.* New meroterpenoids from *Aspergillus terreus* with inhibition of cyclooxygenase-2 expression. *Org Lett* 2015; 17: 10: 2330–2333.
41. *Li Y., Ye D., Shao Z. et al.* A sterol and spiroditerpenoids from a *Penicillium* sp. isolated from a deep sea sediment sample. *Mar Drugs* 2012; 10: 2: 497–506.
42. *Wu B., Oesker V., Wiese J. et al.* Two new antibiotic pyridones produced by a marine fungus, *Trichoderma* sp. strain MF106. *Mar Drugs* 2014; 12: 3: 1208–1219.
43. *Figueroa L., Jiménez C., Rodrigues J. et al.* 3-Nitroasteric acid derivatives from an antarctic sponge-derived *Pseudogymnoascus* sp. fungus. *J Nat Prod* 2015; 78: 4: 919–923.
44. *Wu G., Lin A., Gu Q. et al.* Four new chloro-eremophilane sesquiterpenes from an antarctic deep-sea derived fungus, *Penicillium* sp. PR19N-1. *Mar Drugs* 2013; 11: 4: 1399–1408.
45. *Schulz D., Ohlendorf B., Zincke H. et al.* Eutypoids B-E produced by a *Penicillium* sp. strain from the North sea. *J Nat Prod* 2011; 74: 1: 99–101.
46. *Wang J., Wei X., Qin X. et al.* Antiviral merosesquiterpenoids produced by the antarctic fungus *Aspergillus ochraceopetaliformis* SCSIO 05702. *J Nat Prod* 2016; 79: 1: 59–65.
47. *Lu X-L., Liu J-T., Liu X-Y. et al.* Pimarane diterpenes from the arctic fungus *Eutypella* sp. D-1. *J Antibiot* 2014; 67: 2: 171–174.

48. Stierle D.B., Stierle A.A., Patacini B. The berkeleyacetals, three meroterpenes from a deep water acid mine waste *Penicillium*. *J Nat Prod* 2007; 70: 11: 1820–1823.
49. Stierle A.A., Stierle D.B., Patacini B. The berkeleyamides, amides from the acid lake fungus *Penicillium rubrum*. *J Nat Prod* 2008; 71: 5: 856–860.
50. Stierle D.B., Stierle A.A., Girtsman T. et al. Caspase-1 and -3 inhibiting diterpene sesquiterpenoids from the extremophilic fungus *Penicillium solitum*. *J Nat Prod* 2012; 75: 2: 262–266.
51. Stierle D.B., Stierle A.A., Girtsman T. Caspase-1 inhibitors from an extremophilic fungus that target specific leukemia cell lines. *J Nat Prod* 2012; 75: 3: 344–350.
52. Stierle A.A., Stierle D.B., Girtsman T. et al. Azaphilones from an acid mine extremophile strain of a *Pleurostomophora* sp. *J Nat Prod* 2015; 78: 12: 2917–2923.
53. Tang Q., Guo K., Li X.-Y. et al. Three new asperentin derivatives from the algicolous fungus *Aspergillus* sp. F00785. *Mar Drugs* 2014; 12: 12: 5993–6002.
54. Wang W., Wang Y., Tao H. et al. Cerebrosides of the halotolerant fungus *Alternaria raphani* isolated from a sea salt field. *J Nat Prod* 2009; 72: 9: 1695–1698.
55. Wang W., Zhu T., Tao H. et al. Two new cytotoxic quinine type compounds from the halotolerant fungus *Aspergillus variecolor*. *J Antibiot* 2007; 60: 10: 603–607.
56. Xin Z.-H., Wang W.-L., Zhang Y.-P. et al. Pennicitrinone D, a new citrinin dimer from the halotolerant fungus *Penicillium notatum* B-52. *J Antibiot* 2009; 62: 4: 225–227.
57. Wang Y., Lu Z., Sun K., Zhu W. Effect of high salt stress on secondary metabolite production in the marine-derived fungus *Spicaria elegans*. *Mar Drugs* 2011; 9: 4: 535–542.
58. Li Y., Ye D., Chen X. et al. Breviane spiroditerpenoids from an extreme-tolerant *Penicillium* sp. isolated from a deep sea sediment sample. *J Nat Prod* 2009; 72: 5: 912–916.
59. Wang Y., Zheng J., Liu Pm et al. Three new compounds from *Aspergillus terreus* PT06-2 grown in a high salt medium. *Mar Drugs* 2011; 9: 8: 1368–1378.
60. Yamazaki H., Rotinsulu H., Narita R. et al. Induced production of halogenated epidithiodiketopiperazines by a marine-derived *Trichoderma* cf. *brevicompactum* with sodium halides. *J Nat Prod* 2015; 78: 10: 2319–2321.
61. Nenkep V., Yun K., Zhang D. et al. Induced production of bromomethylchloramydosporols A and B from the marine-derived fungus *Fusarium tricinctum*. *J Nat Prod* 2010; 73: 12: 2061–2063.
62. Wagner C., El Omari M., König G.M. Biohalogenation: nature's way to synthesize halogenated metabolites. *J Nat Prod* 2009; 72: 3: 540–553.
63. Chen Z., Song Y., Chen Y. et al. Cyclic heptapeptides, cordyheptapeptides C-E, from the marine-derived fungus *Acremonium persicinum* SCSIO 115 and their cytotoxic activities. *J Nat Prod* 2012; 75: 6: 1215–1219.
64. Patnayake R., Fremlin L.J., Lacey E. et al. Acremolides A-D, lipopeptides from an australian marine-derived fungus, *Acremonium* sp. *J Nat Prod* 2008; 71: 3: 403–408.
65. Juliani E., Oh H., Jang K.H. et al. Acremostrictin, a highly oxygenated metabolite from the marine fungus *Acremonium strictum*. *J Nat Prod* 2011; 74: 12: 2592–2594.
66. Kim H., Yang I., Ryu S.-Y. et al. Acredinones A and B, voltage-dependent potassium channel inhibitors from the sponge-derived fungus *Acremonium* sp. *J Nat Prod* 2015; 78: 3: 363–367.
67. Zhang P., Bao B., Dang H.T. et al. Anti-inflammatory sesquiterpenoids from a sponge-derived fungus *Acremonium* sp. *J Nat Prod* 2009; 72: 2: 270–275.
68. Trisawan K., Khamthong N., Rukachaisirikul V. et al. Anthraquinone, cyclopentanone and naphthoquinone derivatives from the sea fan-derived fungi *Fusarium* spp. PSU-F14 and PSU-F135. *J Nat Prod* 2010; 73: 9: 1507–1511.
69. Wu G., Sun X., Yu G. et al. Cladosins A-E, hybrid polyketides from a deep-sea derived fungus, *Cladosporium sphaerospermum*. *J Nat Prod* 2014; 77: 2: 270–275.
70. Fredimoses M., Zhou X., Lin X. et al. New prenylxanthones from the deep-sea derived fungus *Emericella* sp. SCSIO 05240. *Mar Drugs* 2014; 12: 6: 3190–3202.
71. Wu Q., Wu C., Long R. et al. Varioxiranols A-G and 19-O-methyl-22-methoxypre-shamixanthone, PKS and hybrid PKS-derived metabolites from a sponge-associated *Emericella variecolor* fungus. *J Nat Prod* 2015; 78: 10: 2461–2470.
72. Yamazaki H., Saito R., Takahashi O. et al. Trichoketides A and B, two new protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors from the marine-derived fungus *Trichoderma* sp. *J Antibiot* 2015; 68: 10: 628–632.
73. Song F., Dai H., Tong Y. et al. Trichodermaketones A-D and 7-O-methylkoninginin D from the fungus *Trichoderma koningii*. *J Nat Prod* 2010; 73: 5: 806–810.
74. Yamazaki H., Rotinsulu H., Kaneko T. et al. A new dibenz[b,e]oxepine derivative, 1-hydroxy-10-methoxy-dibenz[b,e]oxepine-6,11-dione, from a marine-derived fungus *Beauveria bassiana* TPU942. *Mar Drugs* 2012; 10: 12: 2691–2697.
75. Du F-Y., Li X-M., Zhang P. et al. Cyclodepsipeptides and other O-containing heterocyclic metabolites from *Beauveria felina* EN-135, a marine-derived entomopathogenic fungus. *Mar Drugs* 2014; 12: 5: 2816–2826.
76. Oin C., Lin X., Lu X. et al. Sesquiterpenoids and xanthones derivatives produced by sponge-derived fungus *Stachybotrys* sp. HH1 ZSDS1F1-2. *J Antibiot* 2015; 68: 2: 121–125.
77. Wu B., Oesker V., Wiese J. Spirocyclic drimanes from the marine fungus *Stachybotrys* sp. strain MF347. *Mar Drugs* 2014; 12: 4: 1924–1938.
78. Mattern D.J., Valiante V., Unkles S.E., Brakhage A.A. Synthetic biology of fungal natural products. *Front Microbiol* 2015; 6: 775.

СВЕДЕНИЯ О АВТОРАХ:

Орлова Тамара Ивановна — д.м.н., старший научный сотрудник; старший научный сотрудник кафедры микробиологии биологического факультета МГУ, Москва

Булгакова Вера Георгиевна — к.б.н., старший научный сотрудник; старший научный сотрудник кафедры микробиологии биологического факультета МГУ, Москва

Полин Анатолий Николаевич — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник кафедры микробиологии биологического факультета МГУ, Москва