

Вторичные метаболиты морских микроорганизмов.

I. Вторичные метаболиты морских актиномицетов

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

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

Secondary Metabolites from Marine Microorganisms. I. Secondary Metabolites from Marine Actinomycetes

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

M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

В обзоре представлены опубликованные в период с 2007 по 2014 гг. данные по вторичным метаболитам, синтезируемым определённой группой морских микроорганизмов — морскими актиномицетами. По химической структуре описанные метаболиты относятся к разным классам соединений и проявляют различную биологическую активность. Ряд метаболитов обладает антибиотическим действием в отношении бактерий, в том числе устойчивых патогенов, а также вирусов и грибов. Многие морские актиномицеты являются продуцентами цитотоксических соединений, проявляющих противораковую активность, а также синтезируют вещества — ингибиторы различных групп ферментов.

Ключевые слова: морские микроорганизмы, актиномицеты, вторичные метаболиты.

Review represents data on new active metabolites isolated from marine actinomycetes published in 2007 to 2014. Marine actinomycetes are an unlimited source of novel secondary metabolites with various biological activities. Among them there are antibiotics, anticancer compounds, inhibitors of biochemical processes.

Key words: marine microorganisms, marine actinomycetes, secondary metabolites.

Биоресурсы мирового океана использовались человеком с незапамятных времен, но сферой интересов были промысловые зверь и рыба, моллюски, водоросли и др. К морским микроорганизмам научный и промышленный интерес пробудился в середине прошлого века, хотя отдельные научные работы опубликованы ранее [1, 2]. Побудительной причиной интереса к морским микроорганизмам явилось то обстоятельство, что антибиотики, продуцентами которых были почвенные микроорганизмы (грибы, бактерии, актиномицеты), постепенно переставали быть эффективными ингибиторами патогенов в результате возникновения антибиотикорезистентности. Теперь выделить из почвенных образцов продуценты новых эффективных антибиотиков удается крайне редко [3, 4].

Мировой океан является природной нишей микроорганизмов. Среда их обитания характеризуется экстремальными условиями: высокое гидростатическое давление, низкая температура и изменяющаяся солёность воды, отсутствие света, изменяющаяся

концентрация кислорода, нерегулярное поступление питательных веществ [5, 6]. Лишь незначительная часть обнаруженных микроорганизмов может быть культивирована в лабораторных условиях.

Разнообразие микроорганизмов морской среды, их способность синтезировать различные метаболиты с разной биологической активностью, в том числе антибиотики, привлекли внимание микробиологов, химиков, биотехнологов. Микробиология и химия вторичных метаболитов морских микроорганизмов стали развиваться быстрыми темпами, и к концу прошлого века сформировалось научно-практическое направление — морская биотехнология, выразившаяся в комплексном изучении морских микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, роли симбиоза микроорганизмов с моллюсками в биосинтезе вторичных метаболитов [7—10].

Значительным вкладом в изучение биологии морских микроорганизмов и исследование их биосинтетической активности, а также в разработку проблем морской биотехнологии является создание в лаборатории морской микробиологии Тихоокеанского института биоорганической химии РАН большой коллекции морских микроорганизмов [11].

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 12. Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова

В последние годы разработаны быстрые методы обнаружения продуцентов потенциально интересных вторичных метаболитов. Суммарную ДНК, выделенную непосредственно из проб окружающей среды (экологическая ДНК), клонируют в легко культивируемые бактерии, выделяют клоны, продуцирующие вторичные метаболиты или содержащие гены биосинтеза этих метаболитов, сгруппированные на бактериальных хромосомах [12, 13]. Создаются метагеномные библиотеки, содержащие эти гены, что дает возможность выявлять потенциальные продуценты ещё на стадии ДНК, до культивирования микроорганизма.

Разработан автоматический метод экстракции ДНК, методы компьютерной идентификации и анализа отдельных поликетидсинтетаз (ПКС) в единой цепочке, а также расположение последовательностей нуклеотидов, кодирующих мультимодульные ПКС, включая гибридные ПКС/нерибосомальные пептидсинтетазы. Установлено, что последовательности ПКС кластируются согласно структурному сходству между их поликетидными продуктами [14].

Для обнаружения продуцентов метаболитов с конкретными желаемыми биохимическими активностями требуется разработка специфических моделей — «активный скрининг». Так, продуцент ацилариламидов получен при скрининге актиномицетов на клетки рака лёгкого [15]. Диазахиномицины E-G получены при скрининге морских актиномицетов на устойчивые к цис-платине раковые клетки яичников [16]. Скрининг микроорганизмов — продуцентов гиалуронидазы проводился с использованием мембранной фракции CD44-клеток и флуоресцентных конъюгатов [17].

Для быстрого скрининга и идентификации метаболитов предложено использовать высокоэффективную жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией. Этот же метод может быть применен при подборе оптимальных условий культивирования [18]. Создаются библиотеки вторичных метаболитов (спектры поглощения, время вымывания при жидкостной хроматографии).

Экспериментальный и обзорный материал, касающийся вторичных метаболитов морских микроорганизмов, чрезвычайно обширен, поэтому в предлагаемой обзорной статье представлены данные только о морских актиномицетах (продуценты, вторичные метаболиты и их биологическая активность), опубликованные в период 2007—2014 гг. Аналогичные вопросы обсуждаются и другими авторами [7, 9, 19, 20].

1. Морские актиномицеты

Морские актиномицеты обитают в основном в донных отложениях морей, предпочитая слабо-

кислый pH воды. Их также находят в тканях морских беспозвоночных (морские звезды, губки, моллюски), с которыми актиномицеты находятся в симбиозе [8—10]. Актиномицеты являются активными компонентами морских микробных сообществ, образуют стабильные популяции в различных экосистемах и синтезируют различные вторичные метаболиты.

Экологическая роль актиномицетов в мировом океане значительна. Они медленно разрушают различные материалы, расщепляют и рециклизируют органические соединения, инициируют минерализацию органических остатков, фиксацию азота, выделяют целлюлолитические и хитинолитические ферменты, щелочную фосфатазу, щелочную амилазу, рибонуклеазу [12].

Значительная часть выделенных морских актиномицетов имеет близких родственников среди сухопутных актиномицетов, синтезирует те же вторичные метаболиты, но их разнообразие у морского варианта больше и в образуемой ими смеси практически всегда присутствуют еще 1—5 новых компонентов — вариантов общей структуры.

2. Вторичные метаболиты

Новые вторичные метаболиты из морских актиномицетов, обнаруженные в указанный период, в предлагаемой статье сгруппированы по принципу сходства химических структур у метаболитов разных продуцентов.

В связи с тем что интерес к новым вторичным метаболитам, синтезируемым морскими актиномицетами, обусловлен, прежде всего, биологической активностью этих соединений, классификация описанных метаболитов по характеру их биологического действия параллельно приведена в таблицах 1—3.

2.1. Дикетопиперазины

2,5-дикетопиперазины (ДКП) представляют собой десятичленные азотсодержащие циклические соединения, образованные двумя аминокислотами за счёт карбоксильной группы одной аминокислоты и аминной группы второй аминокислоты. Структурное разнообразие ДКП обуславливается разнообразием образующих их аминокислот и последующей модификацией молекулы (образование гетероциклов, пренилирование, окисление, димеризация).

Модифицированные ДКП сохраняют конформационную устойчивость гетероциклического ядра, устойчивы к протеолизу, сохраняют фармакодинамические и фармакокинетические характеристики. Многие ДКП обладают селективными биологическими свойствами.

Из австралийских морских донных отложений выделен актиномицет *Nocardioopsis* sp. CMV NQ 232, образующий нокардиоазины A и B, но-

Таблица 1. Антимикробные и противовирусные метаболиты (2007–2014 гг.)

Метаболит	Спектр действия	Продуцент	Ссылки
Абиссомицин	MRSA	<i>Verrucospora</i> AB-18-032	[50]
Аренимицин	Грамположительные бактерии, микобактерии MRSA	<i>Salinispora arenicola</i>	[44]
Виолапироны А-С	Слабая антимикробная активность	<i>Streptomyces violascens</i>	[25]
Дариамиды А-С	Слабая активность против <i>C.albicans</i>	<i>Streptomyces</i> sp. CNQ 085	[46]
Дикетопиперазины 1-5	Антивирусная активность (H1N1)	<i>Streptomyces</i> sp. FXJ.17328	[24]
Кабоксамицин	Слабая антимикробная активность	<i>Streptomyces</i> sp. NTK 937	[69]
Ладжолламицин	Грамположительные бактерии с множественной устойчивостью	<i>Streptomyces nodosus</i>	[62]
Лобофорины 2-5	Микобактерии, <i>B.subtilis</i> , <i>P.vulgaris</i>	<i>Streptomyces</i> sp.	[60]
Майамицин	Грамположительные бактерии с множественной устойчивостью	<i>Streptomyces</i> sp. NB 202	[49]
Маринопирролы	MRSA	<i>Streptomyces</i> sp. NCQ-418	[36]
Моллемицины	Антибактериальная активность, действие на малярийный плазмодий	<i>Streptomyces</i> sp. CMB MO244	[54]
Напиродиомицин	Антибактериальная активность	<i>Streptomyces</i> sp. SCSIO 10428	[74]
Неомаклафунгины	<i>Trichophyton mentagrophites</i>	<i>Actinoalloteichus</i> sp. NPS 702	[57]
Ноказины А-С	Слабая антимикробная активность	<i>Nocardiosis dassonvillei</i> NR-10-5	[22]
Нокардиамиды	Слабая антимикробная активность	<i>Nocardiosis</i> sp. CNXO 37	[66]
Стрептомицинол	Виды <i>Pseudomonas</i> , <i>C.albicans</i>	<i>Streptomyces</i> sp. DA 22	[40]
Стрептофеназины А-Н	Антибактериальная активность	<i>Streptomyces</i> sp.	[77]
Херонапирролы	Грамположительные бактерии	<i>Streptomyces</i> sp. CMB-MO 423	[34]

Таблица 2. Метаболиты, обладающие цитотоксической активностью (2007–2014 гг.)

Метаболит	Продуцент	Ссылки
Производное антрацена	<i>Streptomyces</i> sp.W007	[72]
Дариамиды А-С	<i>Streptomyces</i> sp.CNQ 085	[46]
Диазахиномицины Е-С	Морские актиномицеты	[16]
Кабоксамицин	<i>Streptomyces</i> sp. NTK 937	[69]
Ладжолламицин	<i>Streptomyces nodosus</i>	[62]
Лобофорины С-D	<i>Streptomyces carnosus</i> AZS17	[61]
Майамицин	<i>Streptomyces</i> sp. HB 202	[49]
Мансурамицины А-С	<i>Streptomyces</i> sp. Me 137	[41]
Маринактиноны А-С	<i>Marinactinospora thermotolerans</i> SCSIO 00606	[27]
Напиродиомицин	<i>Streptomyces</i> sp. SCSIO 10428	[74]
Нитропироллин D	<i>Actinomyces</i> sp. CMQ-509	[35]
Проксимицины	<i>Actinomyces verrucosipora</i>	[64]
РМО 70747	<i>Saccharopolyspora taberi</i> PEM-06-F23-019B	[43]
Стрептокарбазол А	<i>Streptomyces</i> sp. F.MA	[38]
Тартролон D	<i>Streptomyces</i> sp. MDG 04 17-069	[55]
Урактапелстатин А	<i>Mechercharimyces asporophorigeneus</i> YM-11-542	[67]
Усабамицин	<i>Streptomyces</i> sp. NPS 853	[70]
Церуломицины 1-5	<i>Actinoalloteichus cyanogriseus</i> WH-1-2216-6	[29]

Таблица 3. Метаболиты – ингибиторы метаболических процессов (2007–2014 гг.)

Метаболит	Мишень действия	Продуцент	Ссылки
Абиссомицин	Биосинтез <i>p</i> -NH ₂ -бензойной кислоты	<i>Verrucospora</i> AB-18-032	[50]
Альбидопирон	Тирозин-фосфатазы	<i>Streptomyces</i> sp.NTK 227	[26]
Анминденолы А и В	Индукцибельная азотоксидаза	Морской актиномицет	[53]
Бафиломицин L	Синтез холестерина	<i>Streptomyces</i> sp.OPMA 00072	[58]
Бахамаолид А	Изоцитрат-лиазы	<i>Streptomyces</i> sp.CNQ 343	[59]
Гиалуромицин	Гиалуронидаза	<i>Streptomyces</i> sp. CNT 372	[17]
Дермакозины А-С	Антиоксиданты	<i>Dermacoccus abyssi</i>	[76]
Кабоксамицин	Фосфо-диэстеразы	<i>Streptomyces</i> sp. NTK 937	[69]
Маринактиноны А-С	Топоизомераза	<i>Marinactinospora thermotolerans</i> SCSIO 00606	[27]
Нокардиоазины	Мембранный белок Р гликопротеин	<i>Nocardiosis</i> Mo 232	[21]
Нокатрионы А и В	Фотопротекторы	<i>Nocardiosis</i> KMT-002	[71]
Ракицидин D	Миграция раковых клеток	<i>Streptomyces</i> sp.	[65]
Усабамицины	Захват серотонина	<i>Streptomyces</i> sp.NP5 853	[70]
Фрадкарбазолы А-С	Киназы поликетидсинтетазы	<i>Streptomyces fradiae</i> 007 M 135	[39]
Церуломицины 1-5	Иммунодепрессанты	<i>Actinoalloteichus cyanogriseus</i> WH-1-2216-6	[29]

вый класс пренилированных ДКП. Биосинтез осуществляется действием индола на ДКП уникального региоселективного фермента ДКП-индол-пренилтрансферазы. Нокардиоазин А не цитотоксичен, но ингибирует активность мембранного гликобелка Р — эффлюкс-насоса, чем препятствует выбросу лекарственных препаратов из клетки. В частности, под действием нокардиоазина А прекращается выброс противоопухолевого антибиотика доксорубицина из раковой клетки, которая становится чувствительной к препарату. Авторы считают, что нетоксичность нокардиоазинов для клеток обусловлена центральным положением ДКП в молекуле метаболита, мостиком между двумя остатками пренилированных частей молекулы [21].

Три новых производных ДКП — ноказины А-С получены при культивировании морского актиномицета *Nocardioopsis dassonvillei* NR10-5. ДКП образованы ароматическими аминокислотами близкой структуры. Метаболиты не обладают цитотоксической активностью [22].

Морской стрептомицет *Streptomyces* sp. СМВ MQO30, выделенный из морских отложений, на среде с морской водой образует два метаболита — насесиазины 1 и 2. Молекула каждого из них состоит из двух субъединиц — А и В. В молекуле 1 субъединица А представляет собой D-аланил-D-триптофанил-ДКП, субъединица В — L-пролил-L-триптофанил-ДКП. Субъединицы связаны между собой необычной связью: между С-3 субъединицы А и ароматическим циклом триптофана субъединицы В. Соединения 1 и 2 имеют идентичные субъединицы В. Субъединицы А у 2 отличаются от субъединиц А у 1 замещением D-аланина на D-пролин.

Насесиазины 1 и 2 не обнаружили ни антимикробных, ни цитотоксических свойств, однако представляют интерес в качестве возможной основы для полусинтетических препаратов [23]. Из-за необычной связи между субъединицами эти вещества являются чрезвычайно редкими среди класса димерных ДКП.

Streptomyces sp. FXS7328, выделенный из морских донных отложений, в лабораторных условиях образует 10 ДКП, из которых 5 получены и описаны впервые (рис. 1). По версии авторов в биосинтезе этих ДКП участвуют 6 аминокислот Phe, Tyr, His, Leu, iLeu, Val. Первоначально образуются ДКП Phe — Leu, Tyr — Leu, His — Leu, iLeu — Phe, Phe — Val. В результате модификации этих ДКП (N-метилирование и последующее дегидрогенирование, окисление, гидроксильное, инверсия двойной связи) в конечном счёте образуется большое разнообразие данных метаболитов, из которых три соединения обладают сильным антивирусным действием в отношении вируса гриппа H1N1. Как следует из анализа соотношения структура — антиви-

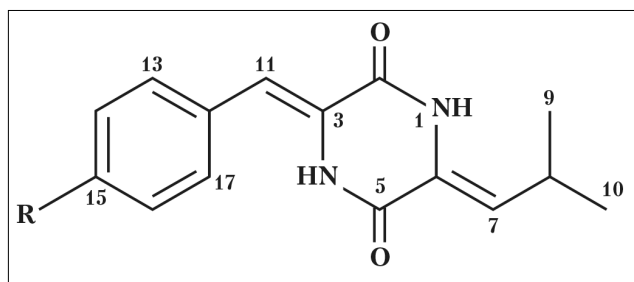


Рис. 1. Структура дикетопиперазина 3 [24].

русная активность, для проявления активности необходимо присутствие в молекуле модифицированного ДКП дегидрогенированного фенилаланина и лейцина или дегидрогенированного лейцина. Дегидрогенирование лейцина увеличивает антивирусную активность, в то время как гидроксильное дегидрогенирование фенилаланина или дегидрогенирование лейцина, инверсия двойной связи или N-метилирование сокращают её.

Пять новых ДКП не проявляли цитотоксичности, а также антимикробной активности [24].

2.2. Производные α - и γ -пиранов

α - и γ -Пираны представляют класс шестичленных лактонов, которые являются субструктурами различных природных продуктов и широко распространены в животных и растительных тканях, бактериях и др. Эти природные продукты проявляют различную биологическую активность — цитотоксичность, нейротоксичность, антифунгальное действие.

Шестичленные циклы пиранов образованы пятью атомами углерода и одним атомом кислорода, второй атом кислорода образует карбонильную группу. α - и γ -пираны различаются относительным расположением кислорода в циклической и карбонильной части молекулы.

Три новых производных α -пирана (нокапираны) получены при выращивании морского актиномицета *Nocardioopsis dassonvillei* HR 10-5 в присутствии новых производных ДКП (ноказинов). Однако интересных активностей не было обнаружено [22].

Семь производных α -пирана (виолапираны) были получены при культивировании *Streptomyces violascens*, выделенного из *Hylobates hoolock*.

Эти производные в качестве заместителей содержали углеводородные цепи с 10—12 атомами углерода, три соединения содержали карбонильные или гидроксильные группы в углеродных цепях. Лишь одно соединение проявило умеренную активность против *Bac.subtilis* [25].

Альбидопирон, новый α -пирансодержащий метаболит, синтезируется морским актиномицетом *Streptomyces* sp. N_{тк}227, выделенным из дон-

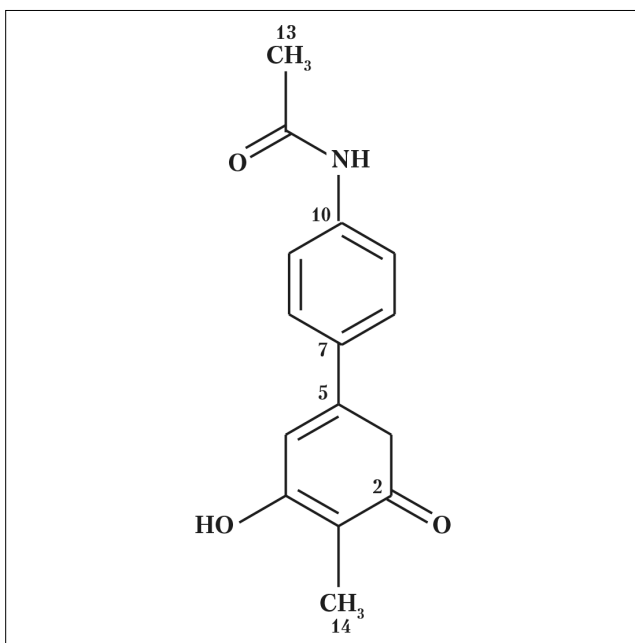


Рис. 2. Структура альбидопирона [26].

ных отложений Атлантического океана. Химическая структура альбидопирона представляет собой шестичленный ароматический лактон, в положении 3 которого присутствует метильная группа, в положении 4 — ОН-группа, в положении 6 — остаток анилинамида уксусной кислоты (рис. 2). Альбидопирон не является антибиотиком, но ингибирует активность тирозинфосфатазы В (ТФВ), которая вместе с тирозинкиназами регулирует обратимое фосфорилирование тирозина, важное для регуляции клеточных сигнальных систем. ТФВ — главный негативный регулятор инсулина (регулирует фосфорное состояние рецептора инсулина). В связи с этим ингибиторы ТФВ являются эффективными агентами для лечения диабета [26].

Продуцент альбидопирона синтезирует также редкие соединения — феруленовую кислоту и фредерикамицин.

Обнаружен новый род актиномицетов *Micromonospora thermotolerans* SCSIO 00606, культура образует три новых производных γ -пирона — маринактиноны А-С. В положении 6 циклических частей молекул располагаются углеродные цепи различной длины и разветвленности (рис. 3). Соединения оказывают умеренное цитотоксическое действие на клетки нескольких линий, слабо ингибируют активность ДНК-топоизомеразы I [27].

Аналогичные результаты получены другими авторами при исследовании органических экстрактов из культуры *Nocardopsis* НВ383, выделенной из морской губки. Производные γ -пирона у *Nocardopsis* обнаружены впервые [28].

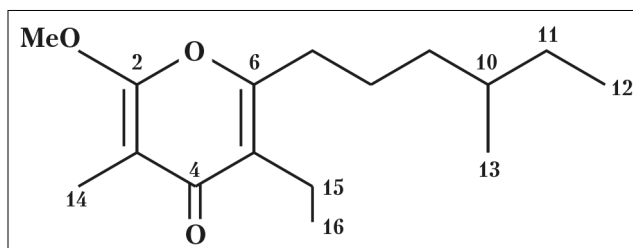


Рис. 3. Структура маринактинонов [27].

2.3. Производные пиридина

Структура пиридина представляет собой шестичленный ароматический цикл и отличается от бензола замещением одного из атомов углерода на атом трехвалентного азота. Среди вторичных метаболитов морских актиномицетов видное место занимают дипиридины — соединения, состоящие из двух остатков пиридина, связанных С-С связью, при этом возможно шесть изомеров структуры.

Морской актиномицет *Actinoalloteichus cyanogriseus* WHI-2216-6 синтезирует пять описанных впервые дипиридиновых соединений, обладающих свойствами алкалоидов и названных церуломицинами. Базовую структуру соединений составляют 2,2'-дипиридины. Компоненты различаются заместителями в одном из остатков пиридина (-ОН, -ОСН₃, -СОНН, -ОСН₃, -NH-ацил-С, =N-ОН). Все соединения показали токсичность в отношении ряда клеточных линий. Выделенный вместе с новыми соединениями ранее описанный компонент содержит в структуре оксимную группировку и является иммунодепрессором. Возникновение этой группировки объясняется действием двухкомпонентной монооксидазы на гидросиламинную группу [29, 30].

Тот же продуцент в иных условиях культивирования образует четыре новых производных дипиридина, представляющих собой циклические гликозиды, возникающие в результате взаимодействия гидроксильных групп одного из остатков дипиридина с аномерным центром и соседним карбонилем кетосахара (цианогрисайды 1—4) [31].

Многочисленные антибиотики пиридины происходят из пренилированных полиоксипиридинов. Цитотоксичные пиридины С7 и С8 были первыми описанными представителями этого класса антибиотиков, синтезируемых морским стрептомицетом. У этих соединений две гидроксильные группы из трёх в остатке пиридина метилированы, боковая пренилирующая группа представляет 15-членную сопряженную углеродную цепь с эпоксидным элементом и изобутильной группой на конце цепи (рис. 4). С7 и С8 различаются количеством и расположением метильных групп и положением двойных связей [32].

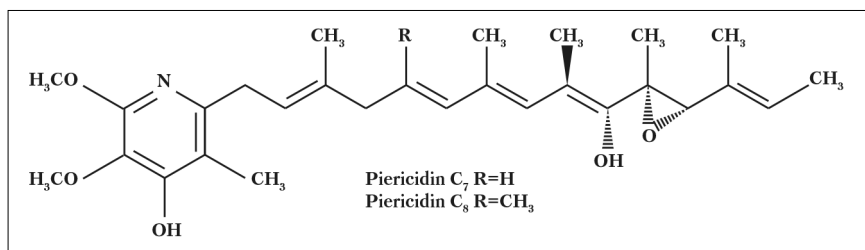


Рис. 4. Структура пирицидинов [32].

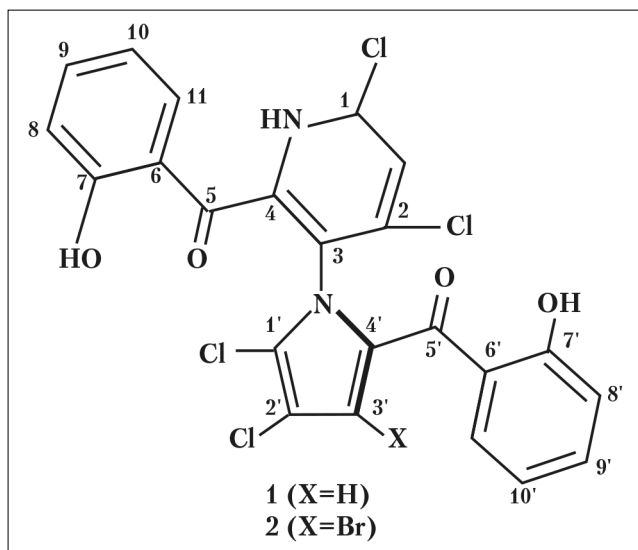


Рис. 5. Структура маринопиррола В [36].

Гликопирицидин С — гликозидное производное пирицидина С, образуется при культивировании морского стрептомицета. В основе метаболита лежит пренилированный полиоксипиридин, вещество обладает цитотоксической активностью [33].

2.4. Производные пиррола

Пиррол — пятичленный гетероцикл, в котором один атом углерода замещён на атом азота. Производные пиррола широко распространены в природе (алкалоиды, терпены, гемоглобин, хлорофилл). *Streptomyces* sp. СМВ-МО423, выделенный из пляжного песка острова Херон (Австралия), продуцирует фарнезирванные 2-нитропирролы — херонапирролы, являющиеся редкими членами пирролотерпенового класса. Фарнезильные группы в положении 4 гетероцикла состоят из остатков тетрагидрофурана. Соединения высокоактивны против грамположительных бактерий, но не цитотоксичны по отношению к клеточным линиям млекопитающих [34].

Пять новых фарнезирванных 2-нитропирролов (нитропирролины А—Е) были получены из культуры морского актиномицета CNQ-509, принадлежащего к группе «MAR4» морских актиномицетов, часто синтезирующих изопреновые вторичные метаболиты. Нитропирролины состоят из α -нитропирронов с фарнезильными группами в положении 4. Эти соединения являются первыми описанными природными терпенильными α -нит-

ропирролами. Нитропирролин D цитотоксичен в отношении НСТ клеток толстой кишки человека и обладает слабой активностью против метициллиноустойчивого золотистого стафилококка [35].

Облигатный штамм *Streptomyces* sp. CNQ-418 (близкий *Streptomyces sannorensis*), выделенный из морских отложений с

глубины 51 м вблизи La Jolla (Калифорния), при культивировании с морской водой при сильной аэрации синтезирует антибиотики маринопирролы А и В, проявляющие высокую активность против метициллиноустойчивых штаммов золотистого стафилококка [36]. Антибиотики имеют необычную структуру, основу которой составляют два дигаллоидопиррола, связанные друг с другом связью между N одного и С-3 другого. В структуре маринопиррола А два дихлорпиррола, в структуре маринопиррола В — один дихлорпиррол и один хлор-бромпиррол (рис. 5).

Рентгеноструктурный анализ показал, что при комнатной температуре антибиотик В находится в стабильном состоянии как атропо-энантиомер в М-конфигурации и рацемизируется при повышении температуры [36]. К сожалению, в присутствии сыворотки человека МПК маринопирролов увеличивается в 500 раз.

Используя структуру маринопирролов в качестве модели, химическим синтезом удалось получить несимметричные образцы продуктов, значительно превосходящие исходные маринопирролы по терапевтическому потенциалу [37]

2.4а. Карбазол- и индол-производные пиррола

Бензольные производные пиррола: карбазол-добензопиррол и индол-бензопиррол.

Два новых индолокарбазола стрептокарбазолы А и В образуются морским стрептомицетом *Streptomyces* sp. FMA. Соединение А цитотоксично для HL-60 и клеточных линий А-549, может ингибировать клеточный цикл HeLa в определённой фазе. Структуры А и В установлены с помощью спектроскопических методов и квантово-механических расчётов. Два индольных атома азота индолокарбазольного ядра образуют циклические N-гликозидные связи с 1,3 атомами углерода гликозидного фрагмента (рис. 6) [38].

Мутантный штамм морского стрептомицета *Streptomyces fradiae* 007MI35 образует три новых индолокарбазола — фрадкарбазолы А—С, обладающие уникальным скелетом, состоящим из стауропоринового кора, тиазольного цикла и индольного фрагмента. Все соединения имеют значительную цитотоксичность в отношении клеточных линий HL-60, K562, А-549, проявляют ингибиторный эффект в отношении поликетидсинтетазы [39].

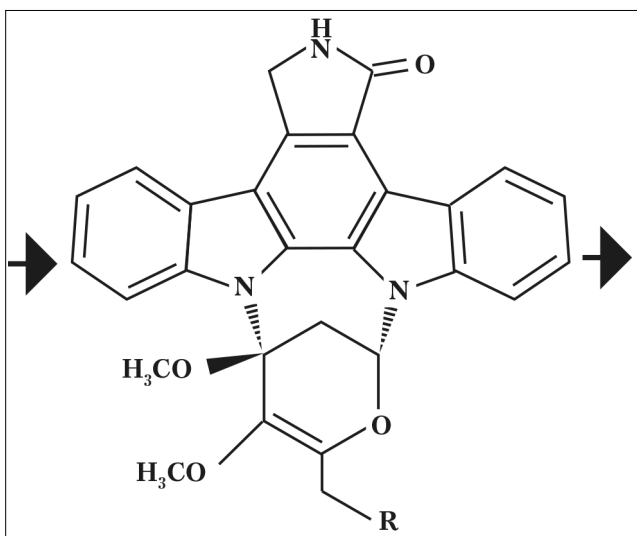


Рис. 6. Структура стрептокарбазола А [38].

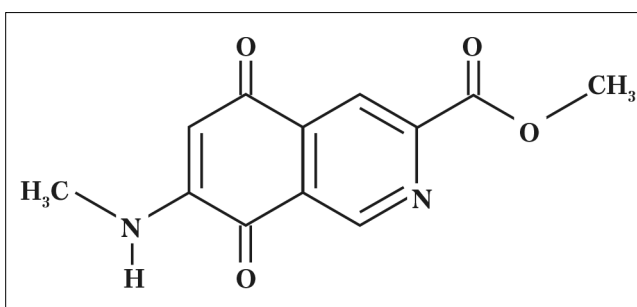


Рис. 7. Структура мансурамицина С [41].

Морской стрептомицет *Streptomyces* sp. DA-22 выделен из морской губки, обитающей в Южно-Корейском море. При культивировании микроорганизма при 28° и сильной аэрации наблюдается образование нового индольного производного — стрептомициндола вместе с ранее описанным родственным соединением N-фенил-ацетил-триптофаном. Структура метаболита установлена и подтверждена химическим синтезом. Вещество активно против грамположительных и грамотрицательных бактерий, ряда грибов [40].

2.5. Хиноны

Хиноны — соединения, имеющие строение циклических дикетонов, являются производны-

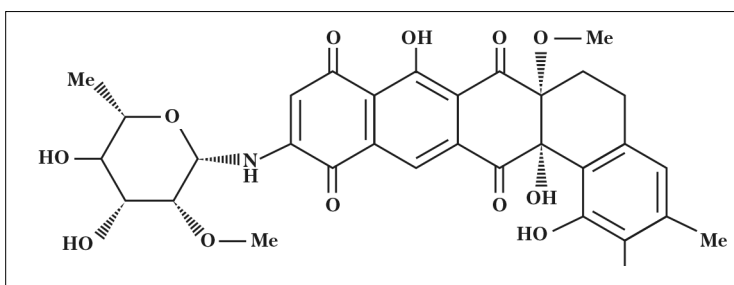


Рис. 8. Структура аренимицина [44].

ми дигидробензола. Они могут содержать кето-группы в пара- и орто-положении.

Мансурамицины А-Д синтезируются морским стрептомицетом *Streptomyces* sp. Me137. Соединения имеют структуры изохинолинхинонов с замещающими группами в пиридиновом и в хинонном циклах (рис. 7). Цитотоксичность определялась в панели с 36 клеточными линиями. Значительная активность обнаружилась при действии на раковые клетки лёгких и других дыхательных органов, простаты [41, 42]. Осуществлен полный химический синтез мансурамицина D.

Штамм морского актиномицета *Saccaropolyspora taberi* PEM-06-F23-019В выделен из морской губки вблизи побережья Танзании. Гомогенизированная эктосома губки помещалась на агаризованную среду и инкубировалась при 28°. При ферментации выделенного штамма актиномицета получено новое цитотоксичное вещество ангуциклонин, идентифицированный как бенз- α -антрахинон, структура которого близка описанным ранее антрахинонам. Вещество цитотоксично для разного типа клеток карциномы человека [43].

Морской актиномицет *Salinispora arenicola* является продуцентом антибиотика аренимицина хиноидной структуры (рис. 8). Вещество активно против рифампино- и метициллиноустойчивых стафилококков, микобактерий, ингибирует деление эукариотических клеток путём неспецифического цитотоксического действия [44].

2.6. Поликетиды

Поликетиды — вторичные метаболиты микроорганизмов образуются действием поликетид-синтетаз на углерод-кислородные единицы, вызывая удлинение углеродных цепей, которые затем модифицируются под действием иных ферментных систем.

Как в случае нерибосомального пептидного синтеза, при синтезе поликетидов используется модульный принцип: для включения одной единицы в цепь требуется один модуль, который содержит все необходимые для этого активности [45].

Морской стрептомицет серии CNQ образует новые цитотоксические соединения поликетидного происхождения (дариамиды 1-3) и амид (2E,4E)-7-метилокта-2,4-диеновой кислоты, которая, вероятно, является предшественником дариамидов [46].

Стрептомицет *Streptomyces* sp. SCSIO 03032, выделенный из морских глубоководных отложений (Австралия), является продуцентом херонамидов D—F, циклических макролактамов поликетидного происхождения. Макролактамы различаются количеством, размером и строением циклических фрагментов. Возможно, что макролактаменный цикл замыкается за счёт длинноцепочечной непредельной аминокислоты. Херона-

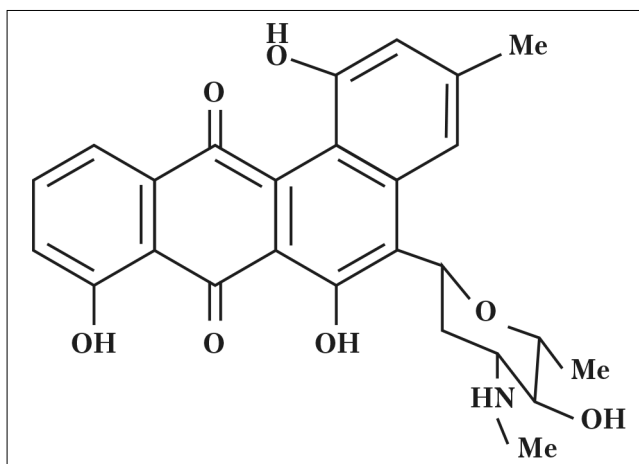


Рис. 9. Структура майямицина [49].

миды не обладают ни антибиотическими, ни цитотоксическими свойствами [47].

Непредельные макролактамы могут обладать биологической активностью, которую трудно обнаружить. Так, херонамид С и 8-дезоксид-херонамид С, образуемые морским стрептомицетом, действуют на насыщенные углеводородные цепи мембранных липидов микроорганизмов. Происходит скручивание, сшивание липидов, нарушаются структуры мембранных доменов, возникает аномальная морфология клеточных стенок [48].

Штамм морского стрептомицета *Streptomyces* sp. НВ 202, выделенный из морской губки, синтезирует новый метаболит майямицин, имеющий структуру бензантрацена (рис. 9). Вещество проявляет высокую токсичность против восьми линий раковых клеток человека и антимикробную активность, в том числе против штаммов, устойчивых к антибиотикам. Способность данного стрептомицета синтезировать ароматические поликетиды доказана генетическим анализом: показано наличие у микроорганизма поликетидсинтетазы типа II [49].

Абиссомицины G, H и C выделены из культуральной жидкости редкого морского актиномицета *Verrucospora* АВ 18-032, изолированного из образцов донных отложений Японского моря с глубины 289 м при скрининге ингибитора пути биосинтеза *n*-аминобензойной кислоты. Абиссомицин С является таким ингибитором, впервые обнаруженным у микроорганизмов. Кроме того, он проявляет сильное антибиотическое действие в отношении патогенных штаммов золотистого стафилококка с множественной устойчивостью. Абиссомицины — полициклические метаболиты поликетидного типа, их структуры подтверждены химическим синтезом [50].

Из солевой культуральной жидкости морского актиномицета выделено шесть противоопухолевых веществ со структурой нового класса — индоксамицины А—F, необычные поликетидные три-

циклические соединения, содержащие по шесть хиральных центров. Изучение механизма биосинтеза этих веществ с применением стабильных изотопов показало, что молекула индоксамицина собирается из пропионатных единиц. Варианты индоксамицинов различаются заместителями в основной части молекулы. Позднее вещества были получены химическим синтезом [51].

Акаеолид, новый полициклический поликетид, выделен из культуры морского стрептомицета. Метаболит представляет собой 15-членный карбоцикл, основа которого происходит из малонового цикла, тетрагидрофуранового цикла и β -кето- δ -лактона [52].

Анминденолы А и В из морского стрептомицета представляют собой сесквитерпеноиды, обладающие 5—6 циклами, образованными из изопренильных единиц. Вещества являются ингибиторами индучибельной синтазы окиси азота [53].

Моллемидин А, антималярийный и антибактериальный антибиотик, синтезируемый штаммом *Streptomyces* sp. СМВ 40244, выделенным из морских отложений в районе острова Молле (Австралия). Вещество является первым описанным представителем класса глико-гексадепептид-поликетидов [54].

Гиалуромицин — новый член семейства антибиотиков рубромицинов, в его структуру входят кор γ -рубромицина и фрагмент 2-амино-3-гидрокси-циклопент-2-енон, являющийся амидным заместителем карбоксильной группы. Гиалуромицин в 25 раз более сильный ингибитор гиалуронидазы, чем глицирризин, известный ингибитор растительного происхождения [17].

Тартролон D — новый представитель серии тартролонов, синтезируется морским стрептомицетом *Streptomyces* sp. MDG 04 17 069. Метаболит имеет структуру циклического макродиолида, состоящую из двух идентичных частей, повернутых друг к другу на 180° . Тартролон D цитотоксичен в отношении трёх линий опухолевых клеток человека [55]. Морская бактерия *Teredinobacter turnerae* T7901, обитающая в жабрах корабельного червя, синтезирует тартролон E, направленный против пищевых конкурентов и патогенов организма-хозяина, а также образует целлюлолитические ферменты и способна фиксировать азот. Тартролон E имеет ту же структуру, что и тартролон D, но четыре внутрициклические OH-группы связаны с одним атомом бора [56].

Девять компонентов неомаклафуноидов АI выделены из культуральной жидкости микроорганизма *Actinoalloteichus* NPS702, изолированного из морских отложений (Япония). Структуры метаболитов идентифицированы как 26-членные макролидные циклы, близкие по строению группе антибиотиков олигомицинов (рис. 10). В отличие от последних в качестве заместителей присут-

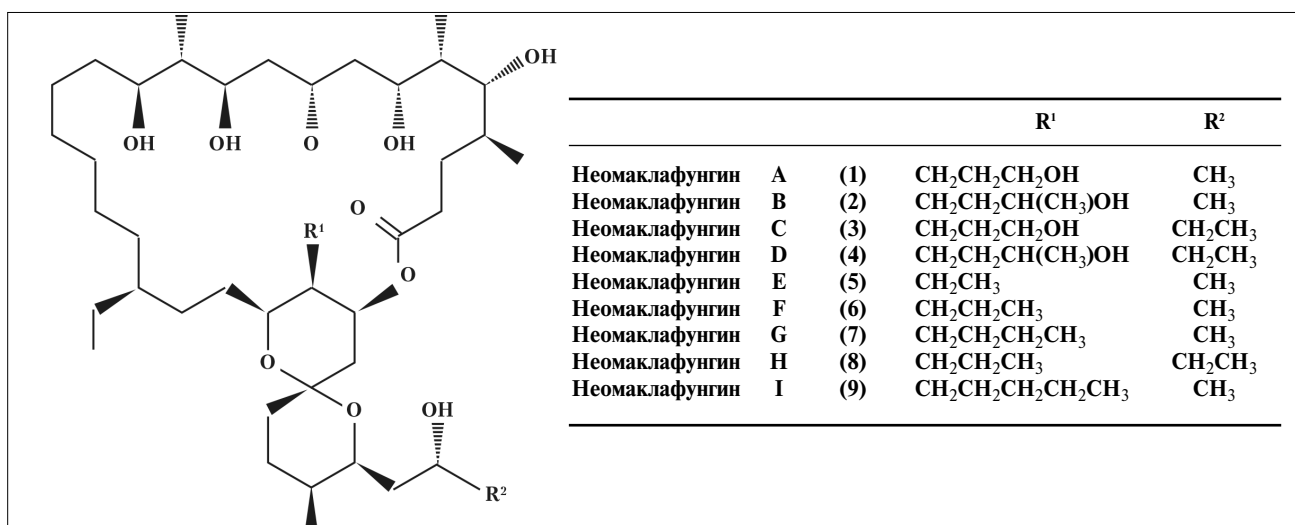


Рис. 10. Структура неомаклафунгинов [57].

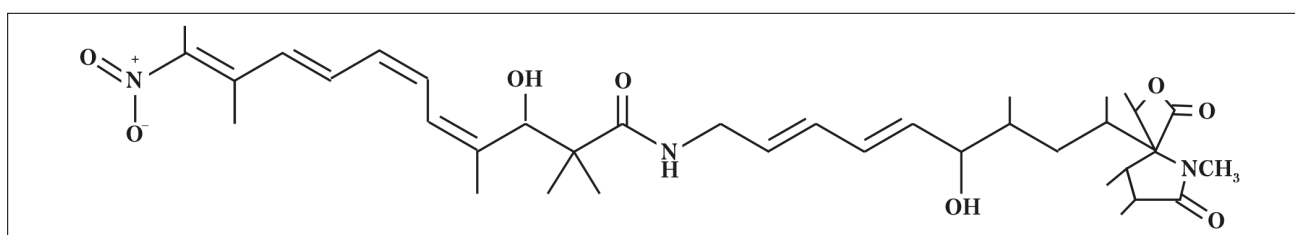


Рис. 11. Структура ладжолламицина [62].

ствуют алканы и алканоны, что и создает разнообразие неомаклафунгинов. Новые макролиды обладают антигрибной активностью, в частности, против *Trichophyton mentagrophytes* [57].

Новый 16-членный макролид бафиломицин L выделен из культуральной жидкости стрептомицета *Streptomyces* sp. OPMA00072. Метаболит ингибирует образование эфира холестерина в клетках животных. Одновременно синтезируется ранее известный бафиломицин CI, ингибитор синтеза эфира холестерина, структурно родственный новому ингибитору [58].

Бахамаолид А — новый макроциклический лактон, синтезируется морским стрептомицетом *Streptomyces* sp. CNQ343. Соединение является эффективным ингибитором изоцитратлиазы [59].

Лобофорины 1—5 получены при культивировании морского стрептомицета *Streptomyces* sp. 1053U.I.1a.3b, выделенного из образцов тканей микромоллюска *Lienardia totopotens* (Филиппины). Смесь образуемых лобофоринов содержит как новые, так и уже известные лобофорины — спиротетранатные поликетиды. Соединения 2—5 активны против *Mycobacterium tuberculosis* и, в зависимости от природы структурных заместителей, в разной степени против *B.subtilis* и *Proteus vulgaris* [60].

Лобофорины С и D получены при культивировании штамма *Streptomyces carnosus* AZS17, который выделен из морской губки из прибрежных

вод Восточно-Китайского моря. Лобофорин С обладает высокой цитотоксической активностью против клеток рака печени человека 7402. Лобофорин D эффективен против клеток рака молочной железы MDA-MB435. Химическая структура этих соединений установлена [61].

Streptomyces nodosus, выделенный из осадков каньона Ла Джолла в Калифорнии, является продуцентом антибиотика ладжолламицина, имеющего структуру нитро-тетраено-спиро-β-лактон-δ-лактама (рис. 11). Вещество активно против антибиотикоустойчивых грамположительных бактерий (МПК 1,5—2 мкг/мл) и ингибирует рост раковых клеток линии В16-F10 [62].

Новый полиеновый макролактама был получен из двух морских штаммов *Micromonospora* и обозначен как микромонолактама. Метаболит является структурным изомером салинилактама А, но содержит одну cis-двойную связь, в то время как у салинилактама все связи trans. Установлено, что микромонолактама представляет собой гибрид, состоящий из 11 поликетидных единиц, стартовой единицей является глутаминовая кислота, то есть биосинтез начинается нерибосомальная пептидсинтетаза [63].

2.7. Полипептиды

Семейство новых аминофурановых антибиотиков проксимицинов А, В и С было выделено из культуральной жидкости морского штамма *Verrucosispora* MG-37, изолированного из осадков

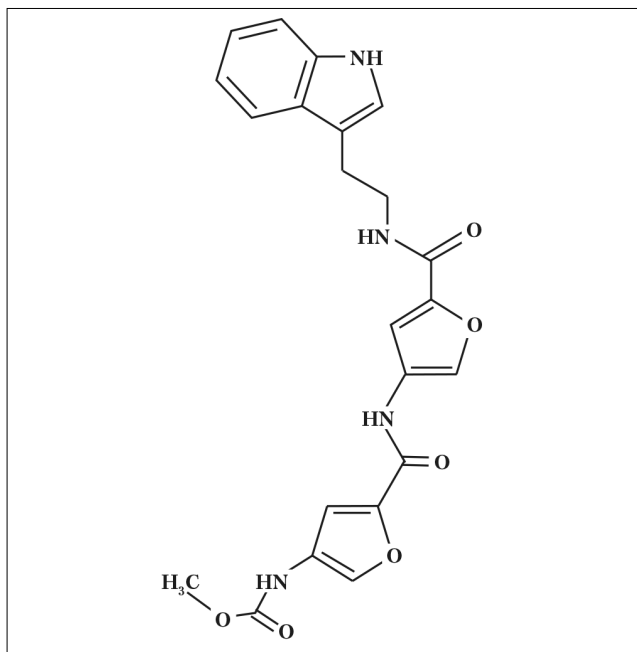


Рис. 12. Структура проксимицина С [64].

фиорда Раун (Норвегия) с глубины 250 м. Характерным структурным фрагментом проксимицинов является ранее неизвестная δ -аминокислота — 4-амино-фуран-2-карбоновая кислота. Проксимицины представляют собой линейные пептиды различной длины, образованные пептидными связями между молекулами фурановых кислот (рис. 12). Метаболиты малоактивны против микроорганизмов, но высокотоксичны в отношении клеток аденокарциномы желудка и гепатоклеточной карциномы, однако клетки дыхательной карциномы менее чувствительны [64].

Стрептомицет — продуцент ингибитора миграции раковых клеток ракицидина D выделен из вод Красного моря. Ингибитор представляет собой циклодеписептапептид. Среди образующих его аминокислот одна содержит неопределённую связь, и одна — сложная аминокислота. Вещество препятствует продвижению раковой клетки в межклеточной жидкости [65].

Два новых циклогексапептида нокардиамиды А и В выделены из культуральной жидкости *Nocardia* sp. Циклопептиды образованы аминокислотами L-Tyr, D-Leu, D-Val, L-Val, D-Val, их структуры подтверждены твердофазным пептидным синтезом. Вещества А и В имеют незначительную антимикробную активность и не цитотоксичны в отношении НСТ-116 [66].

Урактапелстатин А, новый циклопептид, выделенный из мицелия актиномицета *Mechercharimyces asporophorigenens* УМ 11-542 ингибирует рост клеток А₅₄₉ рака лёгких человека (10₅₀ — 12 нМ) и проявляет сильную цитотоксическую активность в отношении других раковых клеток человека [67].

Пять циклических октапептидов суругамидов 1—5 были получены при культивировании морского стрептомицета *Streptomyces* sp. J.AMM992. Структурной особенностью этих циклооктапептидов является то, что они состоят из 4 D-аминокислот и 4 L-аминокислот. Так, компонент 1 содержит по одному остатку D-Ala, D-Leu, D-Phe и D-Ile, а также три остатка L-Ile и один остаток L-lys [68].

2.8. Различные химические структуры

Streptomyces sp. NTK 937, выделенный из глубоководных донных осадков Канарской бухты, синтезирует антибиотик кабоксамицин, ингибирующий некоторые виды дрожжей, грамположительные бактерии, фитопатогены, но малоактивный против биоплёнок микроорганизмов. Кабоксамицины проявляют умеренную цитотоксичность против клеток карциномы желудка и карциномы молочной железы. Важнейшее значение имеет способность кабоксамицина ингибировать активность фосфодиэстераз, которые являются регуляторами различных физиологических функций. Так, ингибиторы фосфодиэстеразы-4 используются при терапии лёгочных заболеваний. Кабоксамицины имеют структуру бензоксазола, редкую у морских продуцентов, но распространённую у сухопутных стрептомицетов-продуцентов [69].

Усабамицины А-С синтезируются *Streptomyces* sp. NPS 853, выделенным из морских донных осадков. Вещества ингибируют рост клеток HeLa, подавляя захват ими серотонина — нейрогуморального регулятора и сосудосуживающего агента [70].

Нокатрионы А и В образуются штаммом *Nocardia* sp. KMF002, выделенным из тканей морской губки. По структуре вещества представляют собой тетраценедионы с боковыми заместителями α -пироном, ОН- и кетогруппами. В клетках, обработанных веществом А, под действием ультрафиолета значительно снижается уровень белка ММ-1, разрушающего коллаген и другие внеклеточные соединения, из которых образуется кожа [71].

Новое производное антрацена получено при культивировании *Streptomyces* sp. W007, выделенного из осадков бухты Каначоу. Структура вещества — 3-гидрокси-1-кето-3-метил-8-метокси-1,2,3-тетра-гидро-бензантрацен. Цитотоксичность соединения селективна в отношении клеточных линий и, возможно, по механизму цитотоксичности отличается от действия аналога этого вещества адриамицина. Вещество проявляет также антигрибную активность [72].

Новый β -гидроксил- δ -лактон неомакварицин обнаружен в экстракте культуры *Micromonospora* NPS2077, выделенной из неустановленной морской губки, собранной в заливе Ураночи (Япония) [73].

Морской стрептомицет *Streptomyces* sp. SCSIO 10428 образует три новых напиродиомицина (Н) наряду с шестью известными. Структура соеди-

нений: 4-дегидро-4а-дехлор-Н, 3-дехлор-3-бром-Н и 3-хлор-6,8-диокси-8-лапахон. Вещества обладают антибактериальной и цитотоксической активностью [74].

Новые ацилированные ариламины получены из культуры морского стрептомицета. В скрининге использовали определённые клетки рака легкого NSC LC [15].

Диазахиномицины E-G изолированы из культуральной жидкости морского стрептомицета, взятого из коллекции морских микроорганизмов. В скрининге использовали клетки рака яичников, устойчивые к цис-платине. Получена смесь новых противоопухолевых диазахиномицинов и ранее описанный диазахиномицин А. Все соединения относятся к группе диазаантраценов [16].

Streptomyces sp. SCSIO, выделенный из осадков Южно-Китайского моря, синтезирует новый стероид прегнен 032190А, обладающий редко встречающейся двойной связью между атомами углерода 8 и 9. Химическая структура стероида близка структуре холестерина. Одновременно синтезируется нафтохиноновый антибиотик криптоспорин [75].

Дермакозины и стрептофеназины представляют собой дибензолные производные пиперазина, их разнообразие создается структурой заместителей в бензольных фрагментах молекулы.

При культивировании на сложных средах штаммов актиномицета *Dermaococcus abyssii* МТ1.1 и МТ1.2, выделенных из осадков Марианской впадины с глубины более 10000 м, образуются три новых дермакозина, обладающих антиоксидантными свойствами [76].

Стрептофеназины образуются при культивировании морского стрептомицета *Streptomyces* sp. Добавление в ферментационную среду некоторых антибиотиков в субингибиторных концентрациях приводит либо к увеличению биосинтеза основного продукта, либо к образованию новых компонентов того же класса. Таким способом были получены новые стрептофеназины С и Н, активные против *B.subtilis*. Компонент С активен против *Staphylococcus lentus* [77].

Химические структуры представленных выше активных метаболитов из морских актиномицетов установлены современными методами исследования, в основном спектрометрическими: ЯМР-масс-спектрометрия, комбинация различных спектрометрических методов, 1D- и 2D-ЯМР ((1)H-(1)H COSY, HSQC и HMBC) методы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosenfeld W.D., ZoBell C.E. Antibiotic production by marine microorganisms. J Bacteriol 1947; 54: 3: 393–398.
2. Grein A., Meyers S.P. Growth characteristics and antibiotic production of actinomycetes isolated from littoral sediments and material suspended in seawater. J Bacteriol 1958; 76: 5: 457–463.
3. Demain A.L., Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. J Antibiot (Tokyo) 2009; 62: 1: 5–16.

Широко используются данные коллекций морских актиномицетов. Некоторые структуры подтверждены полным химическим синтезом, который осуществляется для поиска аналогов природных продуктов с оптимальными биологическими свойствами [70].

В табл. 1–3 приведены суммарные данные о характере биологической активности описанных выше вторичных метаболитов, синтезируемых морскими актиномицетами. В табл. 1 представлены метаболиты, обладающие антимикробной активностью, в табл. 2 — метаболиты с цитотоксической активностью, в табл. 3 — метаболиты, ингибирующие различные метаболические процессы. Около 30% выделенных в 2007–2014 гг. морских актиномицетов, являющихся продуцентами вторичных метаболитов, синтезируют антимикробные вещества — антибиотики с той или иной степенью активности, при этом 40% из них активны против устойчивых патогенов.

Существенно важным является также высокое содержание среди выделенных культур продуцентов цитотоксичных метаболитов (мишени при скрининге — линии клеток рака человека) и ингибиторов метаболических процессов: приблизительно по 30 % от общего количества выделенных продуцентов метаболитов. У ряда метаболитов выраженной биологической активности не обнаружено. Большинство морских актиномицетов-продуцентов составляют стрептомицеты, значительная часть которых не определена до вида.

Заключение

Представленный обзорный материал по вторичным метаболитам морских актиномицетов отражает большое разнообразие синтезируемых вторичных продуктов. Это могут быть новые не описанные ранее соединения (иногда целый класс аналогов) с уникальными химическими структурами и биологическими активностями. Часто образуются смеси соединений известного типа, возможно интересные по фармацевтическим свойствам. Иногда уникальность структур выражается в наличии в молекуле нескольких асимметрических центров. Биосинтез новых хемотипов биоактивных соединений морскими актиномицетами возможно является одним из проявлений химической адаптации микроорганизма к условиям обитания в море.

4. Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. J Antibiot (Tokyo) 2012; 65: 8: 385–395.
5. Swathi J., Narendra K., Sowjanya K.M., Satya A.K. Marine fungal metabolites as a rich source of bioactive compounds. African J Biochem Res 2013; 7: 10: 184–196.
6. Walsh C.T., Wenciewicz T.A. Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. J Antibiot (Tokyo) 2014; 67: 1: 7–22.
7. Stonic V.A. Marine natural products: a way to new drugs. Acta Naturae 2009; 1: 2: 15–25.

8. Thomas T.R., Kavlekar D.P., LocaBharathi P.A. Marine drugs from sponge-microbe association – a review. *Mar Drugs* 2010; 8: 4: 1417–1468.
9. Quévrain E., Roué M., Domart-Coulon I., Bourguet-Kondracki. Assessing the potential bacterial origin of the chemical diversity in calcareous sponges. *J Marine Sci Technol* 2014; 22: 1: 36–49.
10. Lin Z., Torres J.P., Ammon M.A. et al. A bacterial source for mollusk pyrone polyketides. *Chem Biol* 2013; 20: 1: 73–81.
11. www.fegi.ru/primorye/doctor,collec.htm
12. Subramani R., Aalbersberg W. Marine actinomycetes: an ongoing of novel bioactive metabolites. *Microbiol Res* 2012; 167: 10: 571–580.
13. Liu H., Jiang H., Haltli B. et al. Rapid cloning and heterologous expression of the meridamycin biosynthetic gene cluster using a versatile *Escherichia coli-streptomyces* artificial chromosome vector, pSBAC. *J Nat Prod* 2009; 72: 3: 1245–1248.
14. O'Brien R.V., Davis R.W., Khosta C., Hillenmeyer M.E. Computational identification and analysis of orphan assembly-line polyketide synthases. *J Antibiot (Tokyo)* 2014; 67: 1: 89–97.
15. Fu P., Johnson M., Chen H. et al. Carpatamides A–C, cytotoxic arylamide derivatives from a marine-derived *Streptomyces* sp. *J Nat Prod* 2014; 77: 5: 1245–1248.
16. Mallowney M.W., Hainmhire E.O., Shaikh A. et al. Diazaquinomycins E–G, novel diaza-anthracene analogs from a marine-derived *Streptomyces* sp. *Mar Drugs* 2014; 12: 6: 3574–3586.
17. Harunari E., Imada C., Igarashi Y. et al. Hyaluromycin, a new hyaluronidase inhibitor of polyketide origin from a marine *Streptomyces* sp. *Mar Drugs* 2014; 12: 1: 491–507.
18. Berrue F., Withers S.T., Haltli B. et al. Chemical screening method for the rapid identification of microbial sources of marine invertebrate-associated metabolites. *Mar Drugs* 2011; 9: 3: 369–381.
19. Imhoff J.F., Labes A., Wiese J. Bio-mining the microbial treasures of the ocean: new natural products. *Biotechnol Adv* 2011; 29: 5: 468–482.
20. Соболевская М.П., Кузнецова Т.А. Биоактивные соединения морских актиномицетов. *Биоорг химия* 2010; 36: 5: 607–621. / Sobolevskaja M.P., Kuznecova T.A. Bioaktivnye soedinenija morskikh aktinomycetov. *Biorg himija* 2010; 36: 5: 607–621. [in Russian]
21. Raiu R., Piggott A.M., Huang X.C., Capon R.J. Nocardioazines: a novel bridged diketopiperazine scaffold from a marine-derived bacterium inhibits P-glycoprotein. *Org Lett* 2011; 13: 10: 2770–2773.
22. Fu P., Liu P., Qu H. et al. α -Pyrone and diketopiperazine derivatives from the marine-derived actinomycete *Nocardiopsis dassonvillei* HR10-5. *J Nat Prod* 2011; 74: 10: 2219–2223.
23. Raiu R., Piggott A.M., Conte M. et al. Nasesezines A and B: a new dimeric diketopiperazine framework from a marine-derived actinomycete, *Streptomyces* sp. *Org Lett* 2009; 11: 17: 3862–3865.
24. Wang P., Xi L., Liu P. Diketopiperazine derivatives from the marine-derived actinomycete *Streptomyces* sp. FXJ7.328. *Mar Drugs* 2013; 11: 4: 1035–1049.
25. Zhang J., Jiang Y., Cao Y. et al. Violapyrones A–G, α -pyrone derivatives from *Streptomyces violascens* isolated from *Hylobates hoolock* feces. *J Nat Prod* 2013; 76: 11: 2126–2130.
26. Hohmann C., Schneider K., Bruntner C. et al. Albidopyrone, a new alpha-pyrone-containing metabolite from a marine-derived *Streptomyces* sp. NTK 227. *J Antibiot (Tokyo)* 2009; 62: 2: 75–79.
27. Wang F., Tian X., Huang C. et al. Marinactinones A–C, new γ -pyrones from marine actinomycete *Marinactinospira thermotolerans* SCISIO 00606. *J Antibiot* 2011; 64: 2: 189–192.
28. Schneemann I., Ohlendorf B., Zinecker H. et al. Nocapyrones A–D, gamma-pyrone from a *Nocardiopsis* strain isolated from the marine sponge *Halichondria panacea*. *J Nat Prod* 2010; 73: 8: 1444–1447.
29. Fu P., Wang S., Hong K. et al. Cytotoxic bipyridines from the marine-derived actinomycete *Actinoalloteichus cyanogriseus* WH1-2216-6. *J Nat Prod* 2011; 74: 8: 1751–1756.
30. Zhu Y., Zhang Q., Li S. et al. Insights into caerulomycin A biosynthesis: a two-component monooxygenase CrmH-catalyzed oxime formation. *J Am Chem Soc* 2013; 135: 50: 18750–18753.
31. Fu P., Liu P., Li X. et al. Cyclic bipyridine glycosides from the marine-derived actinomycete *Actinoalloteichus cyanogriseus* WH1-2216-6. *Org Lett* 2011; 13: 22: 5948–5951.
32. Hayakawa Y., Shirasaki S., Kawasaki T. et al. Structures of new cytotoxic antibiotics, piericidins C7 and C8. *J Antibiot (Tokyo)* 2007; 60: 3: 201–203.
33. Shaaban K.A., Helmke E., Kelter J. et al. Glucopiericidin C: a cytotoxic piericidin glucoside antibiotic produced by marine *Streptomyces* isolate. *J Antibiot (Tokyo)* 2011; 64: 2: 205–209.
34. Raiu R., Piggott A.M., Barrientos Diaz L.X. et al. Heronapyrroles A–C: farnesylated 2-nitropyrroles from an Australian marine-derived *Streptomyces* sp. *Org Lett* 2010; 12: 22: 5158–5161.
35. Kwon H.C., Espindola A.P., Park J.S. et al. Nitropyrrolins A–E, cytotoxic farnesyl- α -nitropyrroles from marine-derived bacterium within the actinomycete family *Streptomycetaceae*. *J Nat Prod* 2010; 73: 12: 2047–2052.
36. Hughes C.C., Prieto-Davo A., Jensen P.R., Fenical W. The marinopyrroles, antibiotics of an unprecedented structure class from a marine *Streptomyces* sp. *Org Lett* 2008; 10: 4: 629–631.
37. Liu Y., Haste N.M., Thienphrapa W. et al. Marinopyrrole derivatives as potential antibiotic agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Mar Drugs* 2012; 10: 4: 953–962.
38. Fu P., Yang C., Wang Y. et al. Streptocarbazoles A and B, two novel indolocarbazoles from the marine-derived actinomycete strain *Streptomyces* sp. FMA. *Org Lett* 2012; 14: 9: 2422–2425.
39. Fu P., Zhuang Y., Wang Y. et al. New indocarbazoles from a mutant strain of the marine-derived actinomycete *Streptomyces fradiae* 007M135. *Org Lett* 2012; 14: 24: 6194–6197.
40. Huang X.-L., Gao Y., Xue D.-Q. et al. Streptomycindole, an indole alkaloid from a marine *Streptomyces* sp. DA22 associated with South China Sea sponge *Craniella australiensis*. *Helv Chim Acta* 2011; 94: 10: 1838–1842.
41. Hawas U.W., Shaaban M., Shaaban K.A. et al. Mansouramycins A–D, cytotoxic isoquinolinequinones from a marine streptomycete. *J Nat Prod* 2009; 72: 12: 2120–2124.
42. Prakash K.S., Nagarajan R. Total synthesis of the marine alkaloid mansouramycin D. *Org Lett* 2014; 16: 1: 244–246.
43. Pérez M., Schleissner C., Rodríguez P. et al. PMO70747, a new cytotoxic angucylinone from the marine-derived *Saccharopolyspora taberi* PEM-06-F23-019B. *J Antibiot (Tokyo)* 2009; 62: 3: 167–169.
44. Asolkar R.N., Kirkland T.N., Jensen P.R., Fenical W. Arenimycin, an antibiotic effective against rifampin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*. *J Antibiot (Tokyo)* 2010; 63: 1: 37–39.
45. Орлова Т.И., Булгакова В.Г., Полин А.Н. Биологически активные нерибосомальные пептиды. III. Механизм биосинтеза нерибосомальных пептидов. *Антибиотики и химиотер* 2012; 57: 7–8: 43–54. / Orlova T.I., Bulgakova V.G., Polin A.N. Biologicheski aktivnye neribosomal'nye peptidy. III. Mehanizm biosintetza neribosomal'nyh peptidov. *Antibiotiki i himioter* 2012; 57: 7–8: 43–54 [in Russian]
46. Asolkar R.N., Jensen P.R., Kauffman C.A., Fenical W. Daryamides A–C, weakly cytotoxic polyketides from a marine-derived actinomycete of the genus *Streptomyces* strain CNQ-085. *J Nat Prod* 2006; 69: 12: 1756–1759.
47. Zhang W., Li S., Zhu Y. et al. Heronamides D–F, polyketide macrolactams from the deep-sea-derived *Streptomyces* sp. SCSIO 03032. *J Nat Prod* 2014; 77: 2: 388–391.
48. Sugiyama R., Nishimura S., Matsumori N. et al. Structure and biological activity of 8-deoxyheronamide C from a marine-derived *Streptomyces* sp.: heronamides target saturated hydrocarbon chains in lipid membranes. *J Am Chem Soc* 2014; 136: 14: 5209–5212.
49. Schneemann I., Kajahn I., Ohlendorf B. et al. Mayamycin, a cytotoxic polyketide from a *Streptomyces* strain isolated from the marine sponge *Halichondria panicea*. *J Nat Prod* 2010; 73: 7: 1309–1312.
50. Keller S., Nicholson G., Drahl C. et al. Abyssomycins G and H and atrop-abyssomycin C from the marine *Verrucosipora* strain AB-18-032. *J Antibiot (Tokyo)* 2007; 60: 6: 391–394.
51. Sato S., Iwata F., Mukai T. et al. Indoxamycins A–F, cytotoxic tricyclic propionates from a marine-derived actinomycete. *J Org Chem* 2009; 74: 15: 5502–5509.
52. Igarashi Y., Zhou T., Sato S. et al. Akaeolide, a carbocyclic polyketide from marine-derived *Streptomyces*. *Org Lett* 2013; 15: 22: 5678–5681.
53. Lee J., Kim H., Lee T.G. et al. Anmendenols A and B, inducible nitric oxide synthase inhibitors from a marine-derived *Streptomyces* sp. *J Nat Prod* 2014; 77: 6: 1528–1531.
54. Raiu R., Khalil Z.G., Piggott A.M. et al. Mollemycin A: an antimalarial glycohexadepsipeptide-polyketide from an Australian marine-derived *Streptomyces* sp. (CMB-MO244). *Org Lett* 2014; 16: 6: 1716–1719.
55. Pérez M., Crespo C., Schleissner C. et al. Tartrolon D, a cytotoxic macrodiolide from the marine-derived actinomycete *Streptomyces* sp. MDG-04-17-069. *J Nat Prod* 2009; 72: 12: 2192–2194.
56. Elshahawi S.I., Trindade-Silva A.E., Hanora A. et al. Boronated tartrolon antibiotic produced by symbiotic cellulose-degrading bacteria in shipworm gills. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 4: E295–304.
57. Sato S., Iwata F., Yamada S., Katayama M. Neomaclafungins A–I: oligomycin-class macrolides from a marine-derived actinomycete. *J Nat Prod* 2012; 75: 11: 1974–1982.
58. Kobayashi K., Fukuda T., Usui T. Bafilomycin L, a new inhibitor of cholesterol ester synthesis in mammalian cells, produced by marine-derived *Streptomyces* sp. OPMA00072. *J Antibiot (Tokyo)* 2015; 68: 2: 126–132.
59. Lee S.H., Moon K., Kim H. et al. Bahamaolide A from the marine-derived *Streptomyces* sp. CNQ343 inhibits isocitrate lyase in *Candida albicans*. *Bioorg Med Chem Lett* 2014; 24: 17: 4291–4293.

60. Lin Z., Koch M., Pond C.D. et al. Structure and activity of lobophorins from a turrid mollusk-associated *Streptomyces* sp. J Antibiot (Tokyo) 2014; 67: 1: 121–126.
61. Wei R.B., Xi T., Li J. et al. Lobophorins C and D, new kijanimycin derivatives from a marine sponge-associated actinomycetal strain AZS17. Mar Drugs 2011; 9: 3: 359–368.
62. Ko K., Lee S.H., Kim S.H. et al. Lajollamycins, nitrogroup-bearing spiro- β -lactone- γ -lactams obtained from a marine-derived *Streptomyces* sp. J Nat Prod 2014; 77: 9: 2099–2104.
63. Skellam E.J., Stewart A.K., Strangman W.K., Wright J.L. Identification of micromonolactam, a new polyene macrocyclic lactam from two marine *Micromonospora* strains using chemical and molecular methods: clarification of the biosynthetic pathway from a glutamate starter unit. J Antibiot (Tokyo) 2013; 66: 7: 431–441.
64. Fiedler H.P., Brunner C., Riedlinger J. et al. Proximycins A, D and C, novel aminofuran antibiotic and anticancer compounds isolated from marine strains of the actinomycete *Verrucosisspora*. J Antibiot (Tokyo) 2008; 61: 3: 158–163.
65. Igarashi Y., Shimasaki R., Miyana S. et al. Rakacidin D, an inhibitor of tumor cell invasion from marine-derived *Streptomyces* sp. J Antibiot (Tokyo) 2010; 63: 9: 563–565.
66. Wu Z.C., Li S., Nam S.J. et al. Nocardiamides A and B, two cyclohexapeptides from the marine-derived actinomycete *Nocardopsis* sp.CNX037. J Nat Prod 2013; 76: 4: 694–701.
67. Matsuo Y., Kahon K., Yamori T. et al. Urukthapelstatin A, a novel cytotoxic substance from marine-derived *Mechercharimyces asporophorigenens* YM11-542. I. Fermentation, isolation and biological activities. J Antibiot (Tokyo) 2007; 60: 4: 251–255.
68. Takada K., Ninomiya A., Naruse M. et al. Surugamides A-E, cyclic octapeptides with four D-amino acid residues, from a marine *Streptomyces* sp.: LC-MS-aided inspection of partial hydrolysates for the distinction of D- and L-amino acid residues in the sequence. J Org Chem 2013; 78: 13: 6746–6750.
69. Hohmann C., Schneider K., Bruntner C. et al. Caboxamycin, a new antibiotic of the benzoxazole family produced by the deep-sea strain *Streptomyces* sp. NTK 937. J Antibiot (Tokyo) 2009; 62: 2: 99–104.
70. Sato S., Iwata F., Yamada S. et al. Usabamycins A-C: new anthramycin-type analogues from a marine-derived actinomycete. Bioorg Med Chem Lett 2011; 21: 23: 7099–7101.71.
71. Kim M.C., Hwang E., Kim T. et al. Nocatriones A and B, photoprotective tetracenediones from a marine-derived *Nocardopsis* sp. J Nat Prod 2014; 77: 10: 2326–2330.
72. Zhang H., Wang H., Cui H. et al. A new anthracene derivative from marine *Streptomyces* sp.W007 exhibiting highly and selectively cytotoxic activities. Mar Drug 2011; 9: 9: 1502–1509.
73. Sato S., Iwata F., Fukae T., Katayama M. Neomacquarimicin: a new macquarimicin analog from marine-derived actinomycete. J Antibiot (Tokyo) 2014; 67: 6: 479–482.
74. Wu Z., Li S., Chen Y. et al. Antibacterial and cytotoxic new napyradiomycins from the marine-derived *Streptomyces* sp. SCSIO 10428. Mar Drugs 2013; 11: 6: 2113–2125.
75. Zhang Y., Zhou X., Huang H. et al. 03219A, a new D(8,9)-pregnene isolated from *Streptomyces* sp. SCSIO 03219 obtained from a South China Sea sediment. J Antibiot (Tokyo) 2013; 66: 6: 327–331.
76. Wagner M., Abdel-Mageed W.M., Ebel R. et al. Dermacozines H-J isolated from a deep-sea strain of *Dermacoccus abyssis* from Mariana Trench sediments. J Nat Prod 2014; 77: 2: 416–420.
77. Mitova M.I., Lang G., Wiese J., Imhoff J.F. Subinhibitory concentrations of antibiotics induce phenazine production in a marine *Streptomyces* sp. J Nat Prod 2008; 71: 5: 824–827.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Орлова Тамара Ивановна — д.м.н., старший научный сотр., должность — ст. научный сотрудник, кафедра микробиологии биологического факультета МГУ

Булгакова Вера Георгиевна — к.б.н., старший научный сотрудник, должность — ст. научный сотрудник, кафедра микробиологии биологического факультета МГУ.

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