

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-104

ИЗМЕНЕНИЕ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МОРСКИХ ГРИБОВ – СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ*

CHANGING THE CULTIVATION CONDITIONS OF MARINE FUNGI IS A WAY TO OBTAIN NEW BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Л. Е. Нестеренко, Е. А. Юрченко, Н. Н. Киричук, А. Н. Юрченко

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

L. E. Nesterenko, E. A. Yurchenko, N. N. Kirichuk, A. N. Yurchenko

G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS, Vladivostok

✉ nesterenko_le@piboc.dvo.ru

Аннотация

Исследование влияния условий культивирования на продукцию биологически активных соединений морскими грибами-продуцентами *Penicillium hispanicum* KMM 4689, *Asteromyces cruciatus* KMM 4696, *Aspergillus fumigatus* KMM 4631 показало, что изменение таких факторов, как температура, концентрация морской соли, добавление дополнительных компонентов в среду или совместное культивирование существенно влияют на метаболический профиль грибов.

Abstract

A study of the effect of cultivation conditions on the production of biologically active compounds by marine fungi producing *Penicillium hispanicum* KMM 4689, *Asteromyces cruciatus* KMM 4696, *Aspergillus fumigatus* KMM 4631 showed that changes in factors such as temperature, sea salt concentration, the addition of additional components to the medium or co-cultivation significantly affect the metabolic profile of fungi.

Мицелиальные грибы являются ценным источником различных соединений для целей здравоохранения и сельского хозяйства. Из культивируемых мицелиальных грибов были получены такие лекарства, как пенициллин, цефалоспорин С, финголимод, регулятор роста растений гиббереллин, аминокислоты и органические кислоты. Исследование влияния условий ферментации на продукцию вторичных метаболитов штаммами-продуцентами является необходимым этапом разработки алгоритма биотехнологического получения ценных биологически активных соединений. Так, в ходе многочисленных исследований были подобраны оптимальные условия для культивирования штамма *Aspergillus terreus* №44-62, приводящие к максимальной продукции ловастатина — статина, применяющийся в качестве фармацевтического препарата гипохолестеролемического действия [1].

Некоторые штаммы морских грибов Коллекции морских микроорганизмов ТИБОХ ДВО РАН, например *Penicillium hispanicum* KMM 4689, *Asteromyces cruciatus* KMM 4696, *Aspergillus fumigatus* KMM 4631, являются продуцентами перспективных биологически активных соединений. Цель данного исследования — изучение влияния изменения условий культивирования: температуры, концентрации морской соли, добавление дополнительных компонентов в культуральную среду или культивирование с другими штаммами — на продукцию вторичных метаболитов этих грибов.

Морской гриб *Aspergillus fumigatus* KMM 4631 является известным продуцентом 2,5-дикетопиперазиновых алкалоидов с антипалиферативным действием [2]. При совместном культивировании *A. fumigatus* KMM 4631 с *P. hispanicum* KMM 4689, *Amphichorda* sp. KMM 4639 и *Penicillium* sp. KMM 4672 метаболитные профили были сходны с монокультурами этих грибов. Однако совместное культивирование с *A. cruciatus* KMM 4696 привело к изменению метаболитного состава. В монокультуре *A. fumigatus* было обнаружено 20 известных соединений, включая индолмолочную кислоту, ранее неизвестную для этого гриба, и было детектировано большое количество пиков, которые не удалось отнести к известным соединениям [3].

Штамм морского гриба *Penicillium hispanicum* KMM 4689 является продуцентом нейропротекторных и противоопухолевых дезоксиизоаустамидных алкалоидов [4, 5]. Его культивирование при температуре 30 °C не привело к существенным изменениям по сравнению с культивированием при 22 °C, снижение концентрации морской соли приводило к уменьшению содержания дезоксиизоаустамидных алкалоидов и появлению

* Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2030 гг. (соглашение № 075-15-2025-467 от 30.05.2025).

неидентифицированных пиков на ВЭЖХ-МС-хроматограмме, а увеличение — к большему содержанию алкалоидов [6].

Из экстракта гриба *P. hispanicum* КММ 4689, культивированного при 5 мг/мл морской соли в среде, были выделены девять соединений (рис. 1).

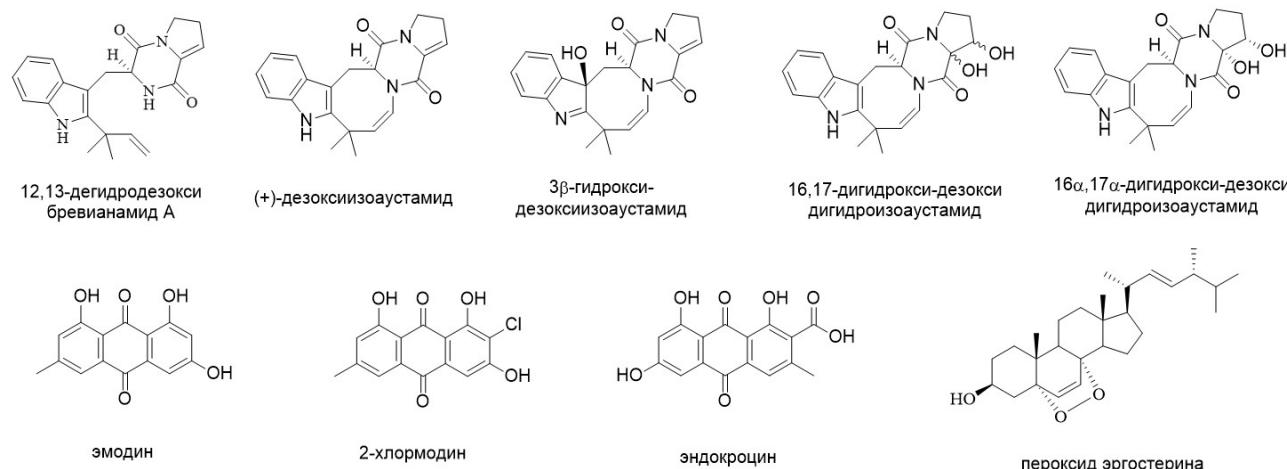


Рис. 1. Структуры выделенных соединений из гриба *P. hispanicum* КММ 4689

Выделение 12,13-дегидродезоксибревианамида Е позволило предположить, что это соединение является биогенетическим предшественником дегидрированных дезоксиизоаустамидных алкалоидов и их производных. Соединения 16 α ,17 α -дигидрокси-дезоксиизоаустамид и 16 β ,17 α -дигидрокси-дезоксиизоаустамид проявили антигипоксическое и антиишемическое действие на кардиомиоциты линии Н9c2 в экспериментах *in vitro* через Keap1/Nrf2-зависимый и независимый пути.

Морской гриб *Asteromyces cruciatus* КММ 4696 продуцирует две группы вторичных метаболитов: хлорсодержащие полигидроксилированные циклогексановые производные и ряд антрахинонов [7, 8]. Было изучено влияние добавления NaBr, KI и NaF в культуральную среду на продукцию этих соединений. Добавление NaBr, KI и NaF к культуре гриба существенно изменило профили ВЭЖХ-МС экстрактов. Из культуры гриба, ферментированного в присутствии KI, были выделены новые пентанорланостановые тритерпены курваларолы С и D и новый 6/6/5 антрахинон акруцихинон D (рис. 2). Курваларол С показал селективную противоопухолевую активность в отношении клеток рака молочной железы линии MCF-7, в том числе ингибировал образование их колоний с ИК₅₀ 4,7 мкМ.

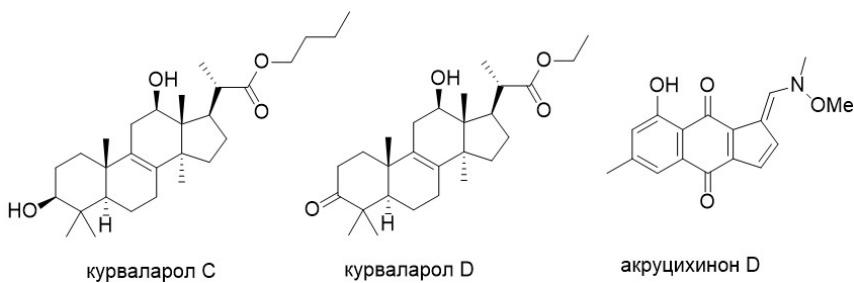


Рис. 2. Структуры новых соединений, выделенных из гриба *A. cruciatus* КММ 4696

Таким образом, полученные данные могут быть использованы для разработки оптимальных условий культивирования морских грибов с целью направленного получения ценных биологически активных соединений. Дальнейшее изучение биосинтетических путей и условий культивирования этих штаммов открывает перспективы для создания новых лекарственных препаратов.

Литература

- Dzhavakhija V. G., Voinova T. M., Vavilova N. A. et al. Fungus strain Aspergillus terreus 44-62 as producer of lovastatin, industrial method for isolation of lovastatin and method for lactonization of statins // RU 2 261 901 C2. 2005.
- Afiyatullov S. S., Kalinovskii A. I., Pivkin M. V. et al. Fumitremorgins from the marine isolate of the fungus Aspergillus fumigatus // Chemistry of Natural Compounds. 2004. Vol. 40, No. 6. P. 615–617.

3. Yurchenko A. N., Nesterenko L. E., Popov R. S. et al. The metabolite profiling of *Aspergillus fumigatus* KMM4631 and its co-cultures with other marine fungi // *Metabolites*. 2023. Vol. 13, No. 11. Art. 1138.
4. Dyshlovoy S. A., Zhuravleva O. I., Hauschild J. et al. New marine fungal deoxy-14,15-dehydroisoaustamide resensitizes prostate cancer cells to enzalutamide // *Marine Drugs*. 2023. Vol. 21, No. 1. Art. 54.
5. Zhuravleva O. I., Antonov A. S., Trang V. T. D. et al. New deoxyisoaustamide derivatives from the coral-derived fungus *Penicillium dimorphosporum* KMM 4689 // *Marine Drugs*. 2021. Vol. 19, No. 1. Art. 32.
6. Nesterenko L. E., Popov R. S., Zhuravleva O. I. et al. A study of the metabolic profiles of *Penicillium dimorphosporum* KMM 4689 which led to its re-identification as *Penicillium hispanicum* // *Fermentation*. 2023. Vol. 9, No. 4. Art. 337.
7. Zhuravleva O. I., Chingizova E. A., Oleinikova G. K. et al. Anthraquinone derivatives and other aromatic compounds from marine fungus *Asteromyces cruciatus* KMM 4696 and their effects against *Staphylococcus aureus* // *Marine Drugs*. 2023. Vol. 21, No. 8. Art. 431.
8. Zhuravleva O. I., Oleinikova G. K., Antonov A. S. et al. New antibacterial chloro-containing polyketides from the alga-derived fungus *Asteromyces cruciatus* KMM 4696 // *Journal of Fungi*. 2022. Vol. 8, No. 5. Art. 454.