

**МОРСКОЙ ГРИБ *TRICHODERMA KONINGII* КММ 4751 –
ИСТОЧНИК СОЕДИНЕНИЙ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ***

**MARINE FUNGI *TRICHODERMA KONINGII* KMM 4751 IS A SOURCE
OF COMPOUNDS WITH ANTITUMOR POTENTIAL**

С. С. Старновская, А. Н. Юрченко, Ю. В. Худякова, Е. С. Менчинская, Е. А. Юрченко

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

S. S. Starnovskaya, A. N. Yurchenko, Y. V. Khudyakova, E. S. Menchinskaya, E. A. Yurchenko

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

✉ starnovskaya_ss@piboc.dvo.ru

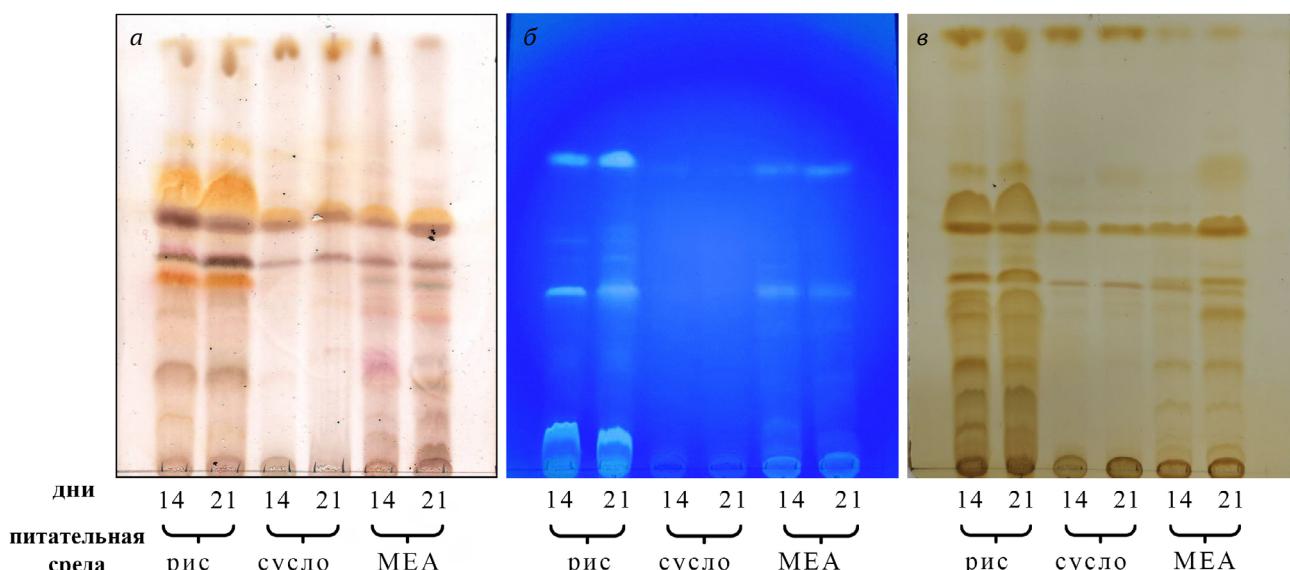
Аннотация

Из морского гриба *Trichoderma koningi* КММ 4751 получен биоактивный метаболит 3-этил-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-он (ЭГМП). Подобраны оптимальные условия культивирования. Выделенный ЭГМП демонстрирует цитотоксическое и противоопухолевое действие на клетки рака молочной железы линии MCF-7, включая снижение миграции и образования сфероидов. Гриб является перспективным источником биологически активных соединений.

Abstract

The bioactive metabolite 3-ethyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one (EHMP) was isolated from the marine fungus *Trichoderma koningi* KMM 4751. The optimal cultivation conditions have been selected. The isolated EHMP demonstrated cytotoxic and antitumor effects on the MCF-7 breast cancer cells, including reduced migration and spheroids formation. The fungus is a promising source of biologically active compounds.

Штамм морского гриба КММ 4751 был выделен из дальневосточного трепанга *Apostichopus japonicus* и идентифицирован как *Trichoderma koningi* по морфологическим признакам. Было проведено аналитическое культивирование этого гриба с целью выбора как наиболее подходящей питательной среды, так и оптимального времени культивирования. Исследовали состав вторичных метаболитов экстрактов, полученных после культивирования на рисовой среде, агаре с солодовым экстрактом (MEA) и агаризованном сусле в течение 14 и 21 дня



*Рис. 1. ТСХ различных экстрактов морского гриба *Trichoderma koningi* КММ 4751, которые проявляли спиртовым раствором серной кислоты (а), при 395 нм (б) и парами йода (в)*

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-73-20049).

© С. С. Старновская, А. Н. Юрченко, Ю. В. Худякова, Е. С. Менчинская, Е. А. Юрченко, 2025

(рис. 1). Культивирование на рисовой среде приводило к большему выходу вторичных метаболитов. Качественный состав метаболитов на 21-й день культивирования практически не отличался от состава на 14-й день, при этом на 21-й день происходило увеличение общего выхода метаболитов — наибольшая масса экстракта была получена после 21-дневного культивирования на рисовой среде (см. таблицу).

Выход экстракта в зависимости от времени культивирования

Питательная среда	Время культивирования, дни	Количество экстракта на 1 кг среды, мг/кг
Рис	14	$14,7 \times 10^{-4}$
	21	$20,54 \times 10^{-4}$
Агаризованное сусло	14	$2,35 \times 10^{-4}$
	21	$1,3 \times 10^{-4}$
Агар с солодовым экстрактом (MEA)	14	$0,8 \times 10^{-4}$
	21	$1,6 \times 10^{-4}$

Таким образом, для выделения индивидуальных соединений гриб культивировали в течение 21 дня на твердой рисовой среде. Этилацетатный экстракт подвергали многократной колоночной хроматографии на силикагеле, а затем обращенно-фазовой ВЭЖХ для получения индивидуального 3-этил-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она (ЭГМП) (рис. 2).

ЭГМП специфично снижал жизнеспособность клеток рака молочной железы линии MCF-7 по сравнению с клетками нормального эпителия молочной железы линии MCF-10A в концентрациях 1–10 мкМ. Также было отмечено ингибирующее влияние ЭГМП на образование колоний клеток MCF-7 и их миграцию, арест клеточного цикла и индукция апоптоза. Для того чтобы выяснить, вовлечены ли эстрогеновые рецепторы (ЭР) в действие ЭГМП на эстроген-зависимые клетки линии MCF-7, был использован антагонист ЭР 4-гидрокситамоксифен. Было установлено, что превентивное применение 4-гидрокситамоксифена существенно снижает цитотоксическое действие ЭГМП.

Противоопухолевое действие ЭГМП было исследовано в 3D-культуре клеток линии MCF-7, когда клетки образуют объемные образования, называемые сфероидами. Таким образом более эффективно моделируется взаимодействие клеток друг с другом, что более полно имитирует опухоль. ЭГМП в концентрациях 10 и 20 мкМ уменьшал площадь сфероидов MCF-7 на 40–50 % по сравнению с контрольными, что подтверждает его противоопухолевый потенциал.

ЭГМП продуцируется грибом *Trichoderma koningi* KMM 4751 с выходом 12,79 мг/г сухого экстракта или 2,15 мг/кг среды. В связи с этим мы считаем гриб *T. koningi* KMM 4751 перспективным продуцентом ценного с точки зрения биологической активности соединения.

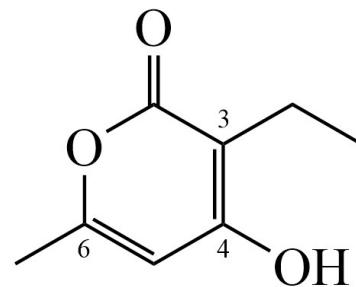


Рис. 2. Химическая структура 3-этил-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она (ЭГМП)