



УДК 577.181.3

**АНТИБИОТИКИ ИЗ ЭКСТРЕМОФИЛЬНЫХ МИКРОМИЦЕТОВ<sup>1</sup>**

© 2020 г. А. А. Баранова\*, В. А. Алферова\*, \*\*\*, В. А. Коршун\*, \*\*, \*\*\*, А. П. Тюрин\*, \*\*\*, #

\*Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе,  
Россия, 119021 Москва, ул. Большая Пироговская, 11/1\*\*ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

\*\*\*НИУ “Высшая школа экономики”, Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 20

Поступила в редакцию 30.04.2020 г.

После доработки 08.05.2020 г.

Принята к публикации 12.05.2020 г.

Экстремофильные микроорганизмы, т.е. способные нормально функционировать при экстремально высоких или низких температурах, давлении и др. условиях внешней среды, уже несколько десятилетий находятся в фокусе внимания микробиологов из-за биотехнологического потенциала их ферментов. Последние (называемые также экстремозимами) нашли применение в производстве продуктов питания, моющих средств и других отраслях промышленности. При этом обитатели экстремальных эконих долгое время оставались практически неизученными с точки зрения химии природных соединений. В последние годы глобальной проблемой является появление все новых антибиотикорезистентных штаммов патогенов, поражающих человека и животных. Проблема усугубляется сильным снижением темпов разработки новых антибиотиков. В поисках новых активных веществ и скаффолдов для медицинской химии исследователи обращаются к малоисследованным природным источникам: в последнее время наблюдается резкий рост числа работ по изучению вторичных метаболитов, продуцируемых экстремофилами. С момента открытия пенициллина и до наших дней микромицеты, наряду с актинобактериями, являются одним из самых продуктивных источников антибиотических соединений, применяемых в медицине и сельском хозяйстве. Многие авторы рассматривают экстремофильные микромицеты как перспективный источник малых молекул с необычным механизмом действия или значительной структурной новизной. В предлагаемом обзоре обобщены новейшие (за 2018–2019 гг) экспериментальные данные об антибиотических соединениях, продуцируемых экстремофильными микромицетами с различными типами адаптации. Активные метаболиты классифицированы по типу структуры и биосинтетическому происхождению. Обобщены данные по биологической активности выделенных метаболитов.

*Ключевые слова:* антибиотики, экстремофилы, микромицеты, экстремальные местообитания, резистентность, биотехнология

DOI: 10.31857/S0132342320060020

**ВВЕДЕНИЕ**

Резистентность патогенов к используемым антимикробным средствам и появление “новых” патогенов, подобных коронавирусу, является

глобальной угрозой современного здравоохранения. Проблема, вызванная ненадлежащим применением и утилизацией антимикробных средств (при самолечении, в животноводстве и т.д.), усугубляется сильным снижением темпов разработки новых антибиотиков из-за их низкой инвестиционной отдачи [1, 2]. Разработка новых анти-инфекционных средств и методов борьбы с распространением резистентных микроорганизмов названа приоритетной задачей как на международном, так и на национальном уровне и зафиксирована в ряде политических документов: Резолюция ООН А/RES/71/3 [3], Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам ВОЗ [4], Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации [5].

<sup>1</sup> Обзорная статья победителей конкурса РФФИ “Экспансия”, 2019 г.

Сокращения: AV – противовирусная активность; AB – антибактериальная активность; AF – антифунгальная активность; CT – цитотоксическая активность; AP – антипротозойная активность; AT – антитуберкулезная активность; С. – ссылки на литературу за 2018–2019 гг; В. – порядковый номер вещества; MRSA – Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*; MRSE – Метициллин-резистентный *S. epidermidis*; EC<sub>50</sub> – полумаксимальная эффективная концентрация; IC<sub>50</sub> – концентрация полумаксимального ингибирования; MIC – минимальная ингибирующая концентрация; Me – метил.

# Автор для связи: (тел.: +7 (499) 246-69-83; эл. почта: an-ton2rin@gmail.com).

Как показывает анализ данных о внедрении низкомолекулярных соединений в медицинскую практику за период 1981–2019 гг., природные вещества, их полусинтетические производные и миметики являются важным источником новых терапевтических агентов. А в некоторых областях (например, антибактериальные и противоопухолевые средства) они являются основным источником новых лекарств [6]. Таким образом, поиск и исследование соединений из различных природных источников остается одним из ключевых направлений в разработке новых анти-инфекционных агентов.

Однако традиционный (фенотипический) подход к скринингу и выявлению активных веществ не позволяет серьезно расширить “химическое пространство” вторичных метаболитов. Один из путей решения данной проблемы – изучение труднодоступных и малоисследованных местообитаний. В частности, в последнее время наблюдается резкий рост числа работ по изучению вторичных метаболитов, продуцируемых экстремофилами. Экстремофильные микроорганизмы, т.е. способные нормально функционировать при экстремально высоких или низких температурах, давлении и др. условиях внешней среды, уже несколько десятилетий находятся в фокусе внимания микробиологов из-за биотехнологического потенциала их ферментов. Последние (называемые также экстремозимами) нашли применение в производстве продуктов питания, моющих средств и других отраслях промышленности. При этом обитатели экстремальных экониш долгое время оставались практически неизученными с точки зрения химии природных соединений. Современные тенденции в биотехнологии свидетельствуют о высоком потенциале обитателей таких экониш в качестве продуцентов новых специализированных метаболитов с самыми разнообразными свойствами [7].

Как правило, экстремофилы классифицируют по факторам адаптации, спектр которых довольно широк. Для рассмотренных в данной работе продуцентов такими факторами являются температура, соленость, давление, солнечная радиация и уровень pH (рис. 1). Организмы, способные адаптироваться к нескольким факторам, называют полиэкстремофилами.

Грибы и грибоподобные микроорганизмы являются самыми многочисленными эукариотическими организмами на планете, а присутствие в самых разнообразных экстремальных экосистемах делает их важным объектом исследования [8]. С момента открытия пеницилина и до наших дней микромикеты, наряду с актинобактериями, являются одним из самых продуктивных источников антибиотических соединений, применяемых в медицине и сельском хозяйстве [9]. Многие авторы рассматривают экстремофильные микро-

микеты как перспективный источник малых молекул с необычным механизмом действия или значительной структурной новизной. Данная работа посвящена обобщению последних (за 2018–2019 гг.) литературных данных о вторичных метаболитах экстремофильных микромикетов с антибиотической активностью.

Природные соединения, в том числе и биоактивные, выделенные из экстремофильных грибов с различными типами адаптации, были рассмотрены в недавнем обзоре, охватывающем литературу до 2017 года [10]. Также существует ряд специализированных обзоров, посвященных биотехнологическому потенциалу грибов и других микроорганизмов с различными типами адаптации: психрофилов [11, 12], ацидофилов [13], галофилов [14].

Среди экстремофильных местообитаний в данном обзоре отдельно выделены несколько типов, предполагающих комбинацию различных факторов адаптации. Прежде всего, это микромикеты выделенные из морских местообитаний на глубине менее 200 м (из морских губок, отложений прибрежных зон – кроме арктического/антарктического шельфа, моллюсков, кораллов, водорослей, асцидий и пр.), обозначенные далее дескриптором “морские”. Морские экосистемы весьма разнообразны по температурным колебаниям (от  $-1.5^{\circ}\text{C}$  в морском льду, до  $400^{\circ}\text{C}$  в глубоководных гидротермальных источниках), давлению (1–1000 атм.), освещенности (от полной темноты до эвфотических зон), составу и концентрации питательных веществ [15]. Грибы часто ассоциируются с различными морскими беспозвоночными, водорослями, растениями, способствуя круговороту питательных веществ и разложению органики [16]. В связи с уникальными особенностями полиэкстремофильной адаптации и широким спектром вторичных метаболитов, грибы морского происхождения являются интересным объектом с точки зрения расширения пространства фармакофоров [7, 17]. Высокий интерес к морским микромикетам нашел отражение в ряде обзоров, обобщающих литературу по их биоразнообразию и спектру метаболитов [18–35]. Вторичные метаболиты морских микромикетов упоминаются в обзорах, посвященных биотехнологическому потенциалу всего биооразнообразия морских микроорганизмов [18, 24, 26, 27, 33, 34], а также описаны в ряде специализированных обзоров. В частности, в последние годы обобщены данные об активных вторичных метаболитах распространенных среди морских микроорганизмов родов микромикетов – *Phoma* [28], *Penicillium* [21] и *Aspergillus* [30]. Растущее число публикаций по новым соединениям с биологической активностью, выделенным из морских микромикетов, привело к появлению обзоров, посвященных как их активным метаболитам в целом [19, 20, 23, 29], так и

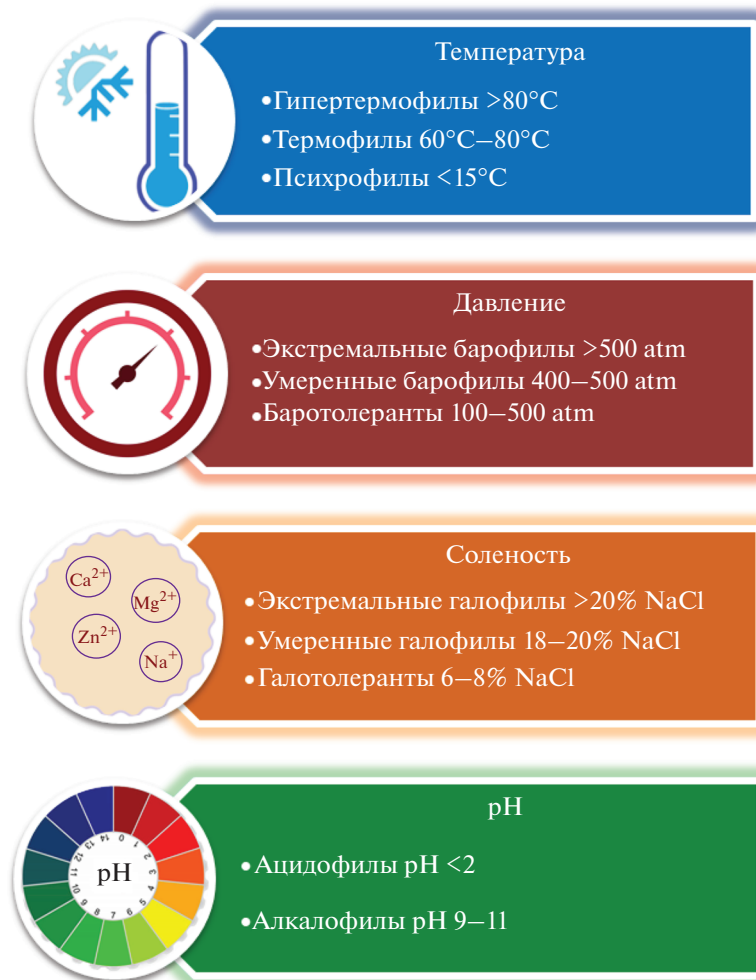


Рис. 1. Распространенные факторы адаптации экстремофилов.

конкретным химическим классам соединений – антрахинонам [22] и пептидам [32].

Дескриптором “глубоководные” обозначены продуценты, отобранные из морских местообитаний на глубине от 200 м и более (образцы донных отложений, воды и пр.). Глубоководная среда представляет собой одну из самых обширных экосистем на планете, поскольку 95% океанов Земли имеют глубину более 1000 м. Эти местообитания характеризуются температурами ниже  $2^{\circ}\text{C}$ , полной темнотой на глубинах более 250 м и низким уровнем кислорода. Глубоководные грибы, в основном, присутствуют в донных отложениях [15, 16]. Антибиотические вторичные метаболиты грибов, выделенных из глубоководных местообитаний, упоминаются в ряде недавних обзоров по биотехнологическому потенциалу и биоразнообразию глубоководных морских экосистем [26], грибов анакисных вод [31] и прочих глубоководных местообитаний [35].

Дескриптором “мангровые” обозначены микроорганизмы, выделенные из почв мангровых лесов; корней, ветвей, листьев, плодов мангровых растений. За последние 15 лет число вторичных метаболитов из грибов, ассоциированных с мангровыми растениями, неуклонно растет, что свидетельствует о большом потенциале этой экологической ниши. В последнее время была обобщена литература по некоторым биоактивным соединениям мангровых почвенных грибов и эндофитов мангровых растений [27], а также по характеристике вторичных метаболитов мангровых грибов рода *Talaromyces* [25].

Дескриптором “Арктика/Антарктида” выделены микромицеты, изолированные из донных отложений прибрежных районов, почв и почвоподобных образований арктических и антарктических зон.

Вещества с различными типами антибиотической активности (противовирусная, антибак-

териальная, антифунгальная, цитотоксическая, антигельминтная) в обзоре сгруппированы по типу структур, с учетом их биосинтетического происхождения (пептиды, дикетопиперазины и родственные соединения; поликетиды, ксантоноиды и родственные соединения; алкалоиды; терпеноиды, стероиды и родственные соединения; соединения смешанного и неустановленного происхождения). Поликетидные соединения, ввиду большого количества, разбиты на несколько групп по типу химической структуры (хиноны; хромоны, бензофеноны и ксантоны; прочие поликетиды). Конфигурации стереоцентров указываются для тех соединений, для которых в оригинальных работах проведены соответствующие исследования. Для соединений, относительная конфигурация которых устанавливалась на основании спектров ЯМР, приведены планарные структурные формулы. Структуры и номера веществ, описанных ранее и выделенных повторно, в таблицах и на рисунках выделены серым.

## 1. ПЕПТИДЫ, ДИКЕТОПИПЕРАЗИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Среди биологически активных метаболитов экстремофильных микромицетов был выделен ряд соединений пептидной природы разнообразных структурных типов: новое семейство циклических пептидов небольшого размера (**1–5**), серия дикетопиперазинов и родственных соединений (**6–21**), а также два типа линейных пептидов с выраженной цитотоксичностью (**22–25**, **26**). Данные о биологической активности соединений обобщены в табл. 1.

Циклические пептиды, названные акремонпептидами А–D (**1–4**), выделенные из морского микромицета [36], представляют собой природные сидерофоры. Хелатирующий структурный фрагмент молекул акремонпептидов имеет гидроксаматную природу и образован остатками  $N^5$ -гидрокси- $N^5$ -ацетил-L-орнитина (рис. 2). Высокое сродство этих соединений к трехвалентным ионам металлов привело к выделению акремонпептида D также в виде комплекса с ионами алюминия(III) (**5**). Основным интересом представляет умеренная противовирусная активность, проявляемая акремонпептидами.

В последние годы экстремофильные микромицеты стали источником ряда новых соединений, относящихся к структурному классу дикетопиперазинов. Так, из морского гриба рода *Penicillium* [37] был выделен 2,5-дикетопиперазин, названный пеницилламид В (**6**), принадлежащий к семейству известных ранее пептидов, выделенных из других морских источников [38, 39]. Также недавно из экстремофильного микромицета [40] был выделен новый представитель семейства фузаперазин-

нов – фузаперазин F (**9**), обладающий умеренной цитотоксичностью. Интересно, что выделенный вместе с ним известный аналог фузаперазина E [41], отличающийся геометрией двойной связи, активности не проявил. Эти соединения являются типичными представителями структурных семейств антибиотиков, к которым относятся.

Дикетопиперазин васпердилламид В (**10**), содержащий необычную *para*-нитробензойную группу был впервые получен при культивировании морского микромицета *Aspergillus ochraceus* [42].

Помимо новых соединений, был обнаружен ряд ранее известных активных метаболитов, относящихся к классу дикетопиперазинов, в том числе цикло-(D-Pro-L-Phe) (**7**) [38] и цикло-(D-Pro-L-Phe) (**8**) [39], для которых был уточнен спектр активности и обнаружена селективная цитотоксичность в отношении некоторых линий опухолевых клеток. Также была обнаружена антибактериальная активность известного дикетопиперазина цикло-(L-Trp-L-Phe) (**11**) [43], выделенного из психротолерантного микромицета [44]. Циклопептол (**12**), известный грибковый метаболит [45], выделенный из донного гриба вида *Penicillium chrysogenum* [46], проявил умеренную цитотоксическую активность.

Отдельного упоминания стоят выделенные представители класса дикетопиперазинов, имеющие алкалоидную природу. Химическое изучение вторичных метаболитов глубоководного донного микромицета *Penicillium granulatum* MC CC 3A00 475 [47] привело к обнаружению ранее не описанного дикетопиперазина, названного рокфортином J (**14**), наряду с 3 известными аналогами: нейротоксинами рокфортином С (**15**) [48]; рокфортином F (**16**) [49] и мелеагрином (**17**) [50]. Слабую цитотоксическую активность проявил выделенный из кораллового гриба *Penicillium* sp. TJ403-1 [51] известный дикетопиперазиновый алкалоид бревикомпанин G (**18**) [52], структурно напоминающий семейство рокфортинов.

Три пары энантиомерных спироциклических дикетопиперазиновых алкалоидов, названные вариэколортинами А–С (**19–21**, рис. 3), обладающие необычным спироциклическим скаффолдом, были выделены из морского микромицета *Eurotium* sp. SCSIO F452 [53].

Наряду с новыми терпеноидами, показавшими заметную активность, из культуральной жидкости штамма *Talaromyces purpurogenus* [54] были выделены дикетопиперазиновый алкалоид 6-метоксиспиротрипостатин В (**13**), ранее проявивший цитотоксическую активность [55].

Среди линейных пептидов пептаиболы (нерибосомные линейные олигопептиды с восстановленным С-концевым фрагментом, содержащие  $\alpha$ -разветвленные аминокислоты –  $\alpha$ -аминоизобутановую кислоту и/или изовалин) являются рас-

Таблица 1. Данные о происхождении и биологической активности пептидных антибиотиков

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
1–5	<i>Acremonium persicinum</i> SCSIO 115	Морской	AV	EC <sub>50</sub> 8.7–16 μM (Herpes Simplex Virus)	[36]
6	<i>Penicillium</i> sp.	Морской	CT	IC <sub>50</sub> 23.0–50 μM (HCT-116, HepG2, MCF-7)	[37]
7			AB	IC <sub>50</sub> 38.9–102 μM (HCT-116, HepG2, MCF-7)	
8	<i>Penicillium</i> sp. <i>Penicillium</i> sp. SCSIO 06720	Морской Глубоководный 4762 м	CT AB	IC <sub>50</sub> 94.0–114 μM (HCT-116, HepG2, MCF-7) MIC 0.10–0.13 μg/mL ( <i>Vibrio anguillarum</i> ) [58]	[37] [59]
9	<i>Penicillium crustosum</i> HDN153086	Антарктида	CT	IC <sub>50</sub> 12.7 μM (K562)	[40]
10	<i>Aspergillus ochraceus</i>	Морской	CT	IC <sub>50</sub> 3.0 μM (A2780)	[42]
11	<i>Aspergillus sydowii</i> SP-1	Антарктида	AB	MIC 0.12–1.0 μg/mL ( <i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA, <i>S. epidermidis</i> , MRSE)	[44]
12	<i>Penicillium chrysogenum</i> MCCC 3A00292	Глубоководный 2076 м	CT	IC <sub>50</sub> 7.81–8.34 μM (BEL-7402, BIU-87K562)	[46]
13	<i>Talaromyces purpurogenus</i>	Морской	CT	IC <sub>50</sub> 8.29–9.71 μM (A-549, HL-60) [55]	[54]
14	<i>Penicillium granulatum</i> MCCC 3A00475	Глубоководный 2284 м	CT AB	IC <sub>50</sub> 19.5 μM (HepG2)	[47]
15				Качественная АВ активность ( <i>Bacillus coagulans</i> IMM 311, <i>B. licbeniformis</i> IMM 308, <i>B. megaterium</i> DSM 32, <i>B. subtilis</i> IMM 313, <i>B. cereus</i> IMM 307, <i>B. stearothermophilus</i> DSM 22, <i>Mycobacterium phlei</i> IMM 255, <i>S. aureus</i> IMM 257, <i>Micrococcus luteus</i> DSM 348, <i>M. caseolyticus</i> ) [48]	
16				IC <sub>50</sub> 13–33.6 μM (BEL-7402, A-549, MOLT-4, HL-60) [49]	
17	IC <sub>50</sub> 7 μM (HepG2)				
18	<i>Penicillium</i> sp. TJ403-1	Морской	CT	IC <sub>50</sub> 18.41–21.77 μM (A-549, HL-60)	[51]
20	<i>Eurotium</i> sp. SCSIO F452	Морской	CT	IC <sub>50</sub> 12.5–15.0 μM (SF-268, HepG2)	[53]
21				IC <sub>50</sub> 30.1–37.3 μM (HepG2, SF-268)	
22	<i>Trichoderma velutinum</i>	На высоте около 800 м над уровнем моря, Индия/ Психротолерант	CT	IC <sub>50</sub> 30 μM (A549)	[56]
23				IC <sub>50</sub> 2–30 μM (HL-60, MDA-MB-231, A549)	
24				IC <sub>50</sub> 16–17 μM (HL-60, MDA-MB-231, A549)	
25				IC <sub>50</sub> 4–7 μM (HL-60, MDA-MB-231, A549, LS-180)	
26	<i>Emericellopsis alkalina</i>	Озеро Желтырь, Кулундинская степь, Россия/ Галоалкалофил	CT AB AF	EC <sub>50</sub> 2.8 μM (HepG2) MIC 4–32.5 μg/mL ( <i>Bacillus cereus</i> ATCC 14893, <i>S. aureus</i> FDA 209 P, <i>Listeria monocytogenes</i> EGDe) MIC 2–4 μg/mL ( <i>Candida</i> sp., <i>Aspergillus</i> sp.)	[57]

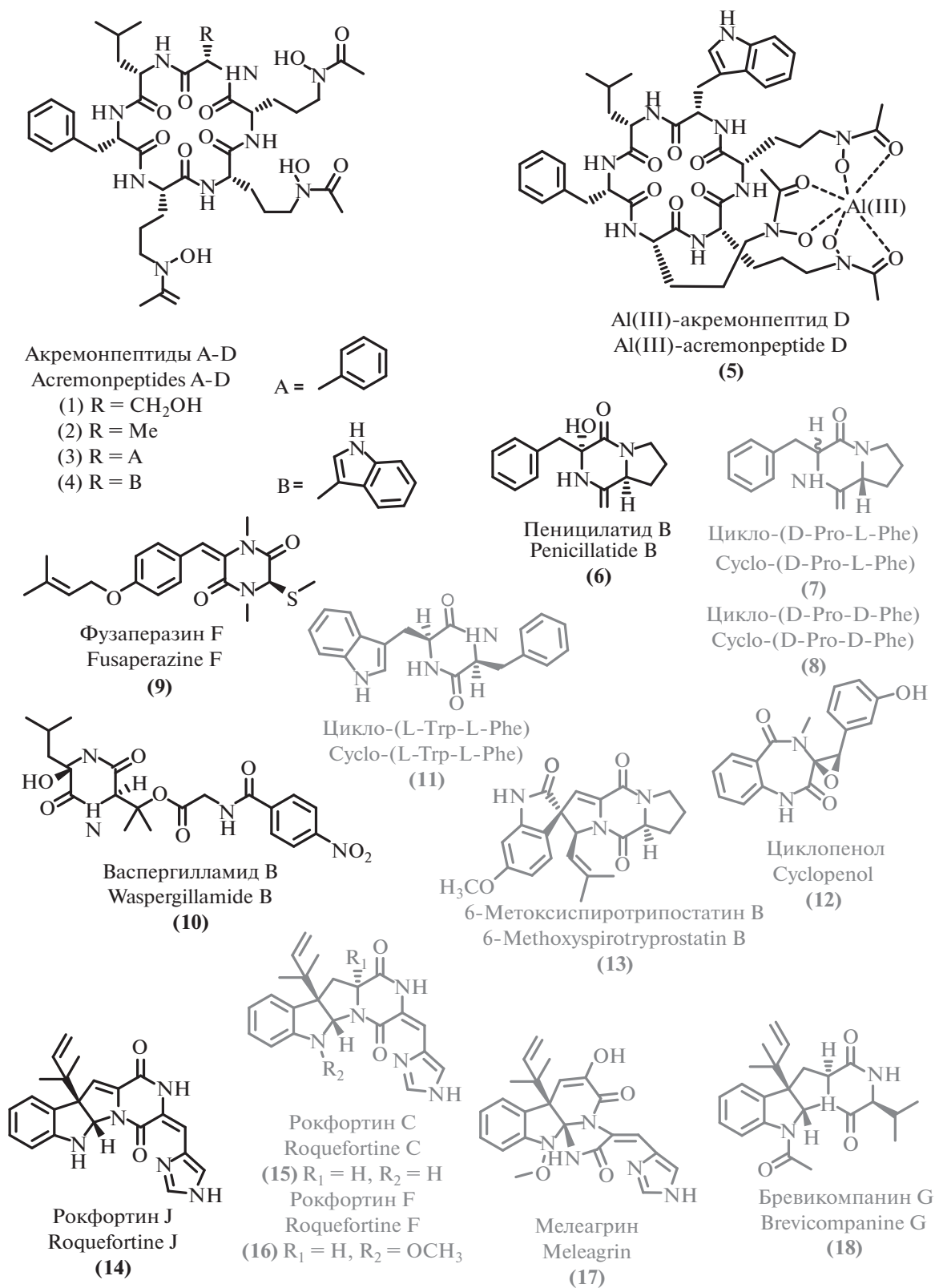


Рис. 2. Циклические пептиды и дикетопиперазины.

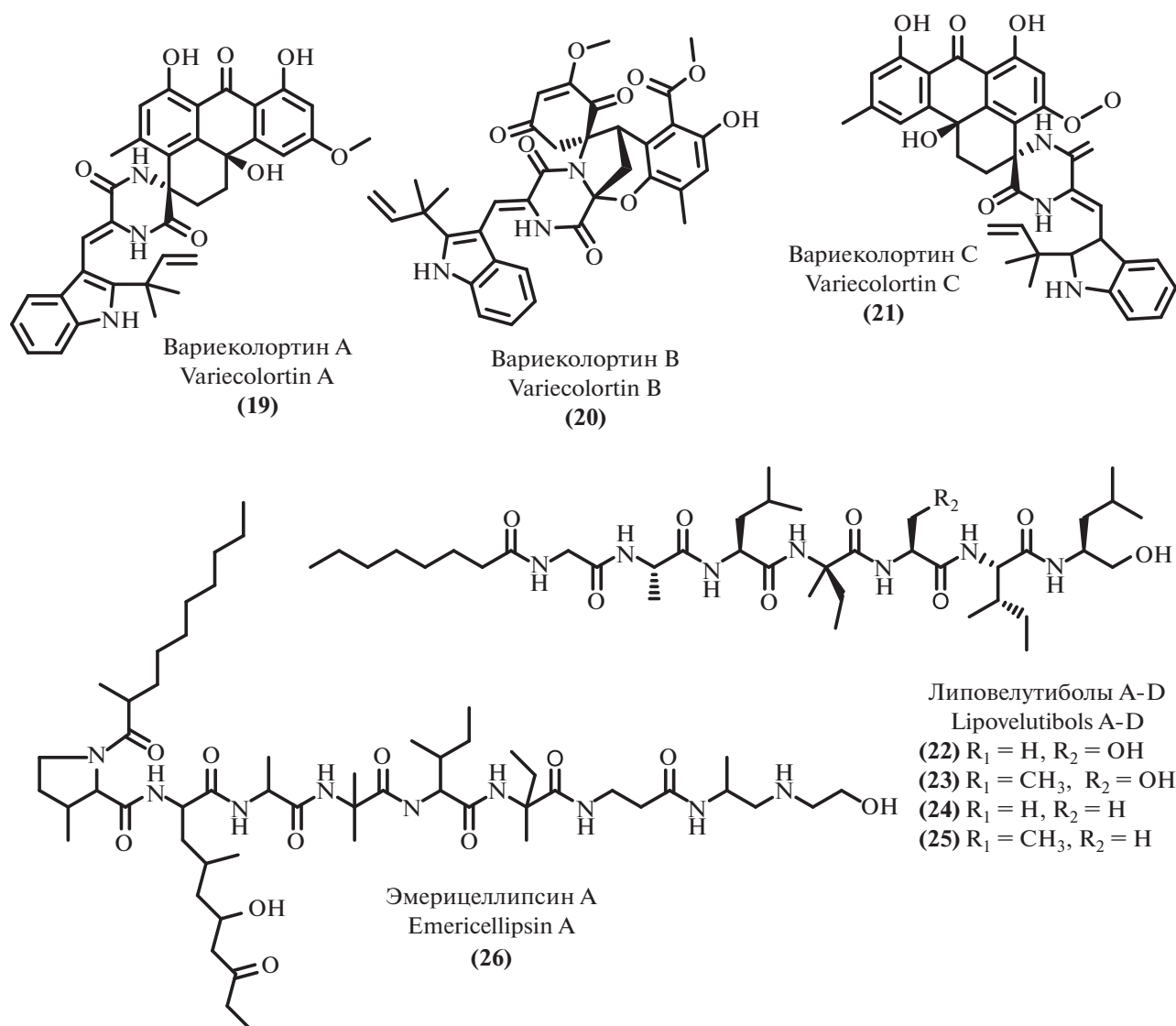


Рис. 3. Линейные пептиды и смешанные дикетопиперазины.

пространенным типом пептидных вторичных метаболитов микромицетов. В последние годы из экстремофильных микромицетов были выделены два новых представителя этого структурного типа — липовелутиболы А–Д (22–25) [56] и эмерицеллипсин А (26) [57]. Особенностью липовелутиболов В (23) и Д (25) является наличие непротеиногенной аминокислоты D-изовалина, наряду с отсутствием в их молекулах  $\alpha$ -аминоизобутановой кислоты, ранее описанной во всех пептаиболах. Что особенно интересно, эти соединения проявляют более выраженную цитотоксическую активность, чем аналоги (23) и (25), содержащие  $\alpha$ -аминоизобутановую кислоту (липовелутиболы А и С). Еще один пептаибол, выделенный из экстремофильного микромицета, — эмерицеллипсин А (26), обладает заметной антифунгальной активностью наряду с выраженной цитотоксичностью. Инте-

ресной особенностью этого соединения является способность ингибировать образование бактериальных биопленок при практически полном отсутствии антибактериальных свойств.

## 2. ПОЛИКЕТИДЫ, КСАНТОНОИДЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

### 2.1. Хиноны

Поликетиды, которые можно отнести к хинонам, оказались достаточно широко представлены среди вторичных метаболитов экстремофильных микромицетов, выделенных за охваченный в данной работе период. Были выделены различные замещенные антрахиноны (27–29, 30–35, 38–41), димерные антрахиноны (42–44), серия периленихинонов (45–50, 37) и трициклических нафтохи-

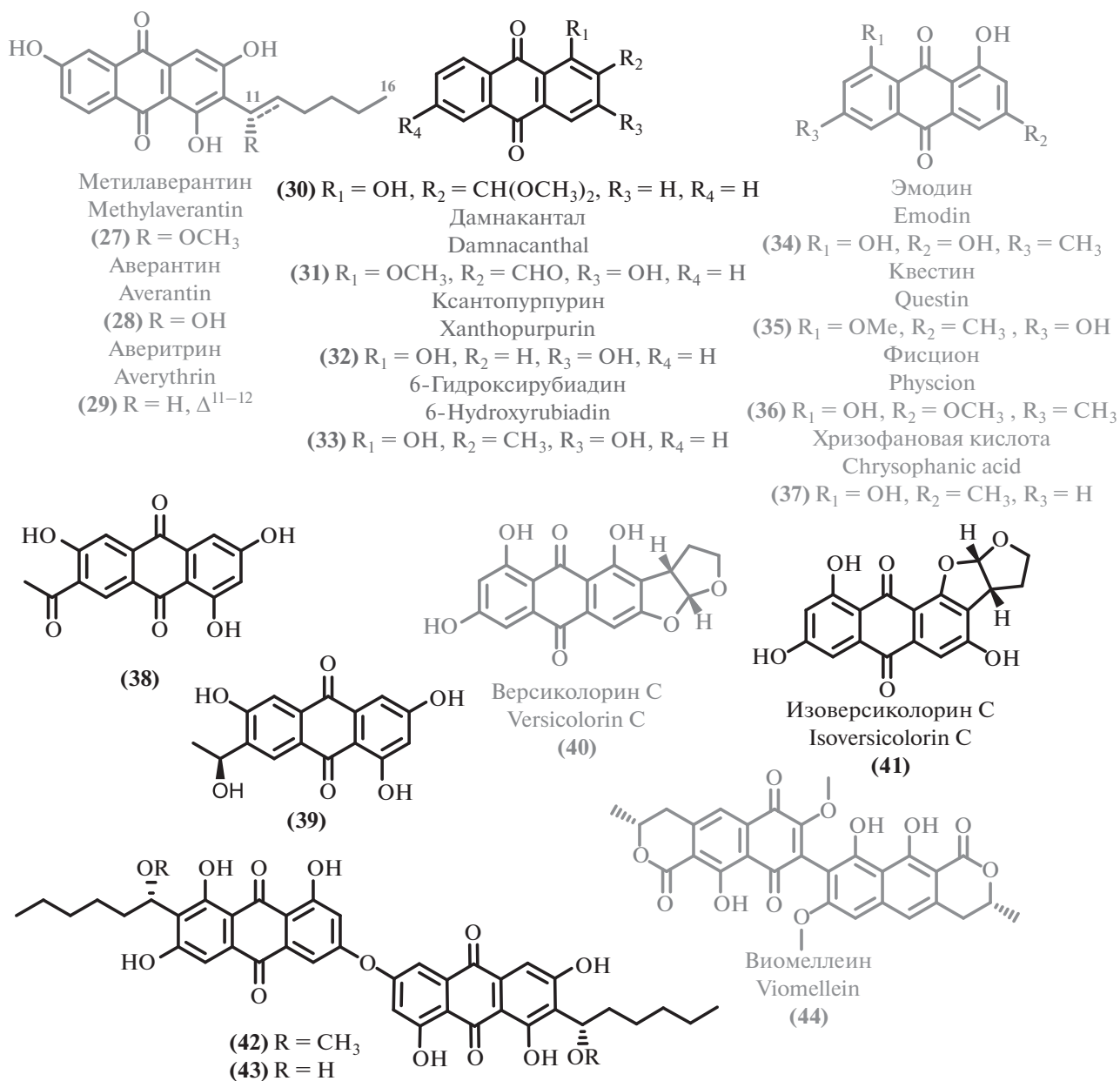


Рис. 4. Антрахиноны и димерные хиноны.

нонов (51–53). Данные об активности новых и известных хинонов обобщены в табл. 2.

Среди новых и активных антрахинонов, следует отметить близкие по строению соединения (38) и (39), продуцент которых (*Alternaria* sp.) был выявлен в результате масштабного скрининга штаммов морского происхождения [60]. Несмотря на близость химических структур, соединение (38) проявило примерно в 4 раза меньшую антибактериальную активность, чем (39). При этом оба соединения проявили сходный умеренный уровень антифунгальной активности. Еще один новый ан-

трахинон (30), выделенный из глубоководного микромицета [61], проявил заметную антибактериальную активность. Согласно молекулярному докингу, эти соединения способны ингибировать топоизомеразу IV и AmpC β-лактамазу. Интересным примером расширения химического пространства вторичных метаболитов и применения стратегии OSMAC (“One Strain – Many Compounds”, “один штамм – множество соединений”, [62]) является получение нового антрахинона изоверсиколорина С (41). Культивирование с применением этанольного стресса (добавка 0.1% этанола) мангрового гриба *Aspergillus nidulans* MA143 [63] привело



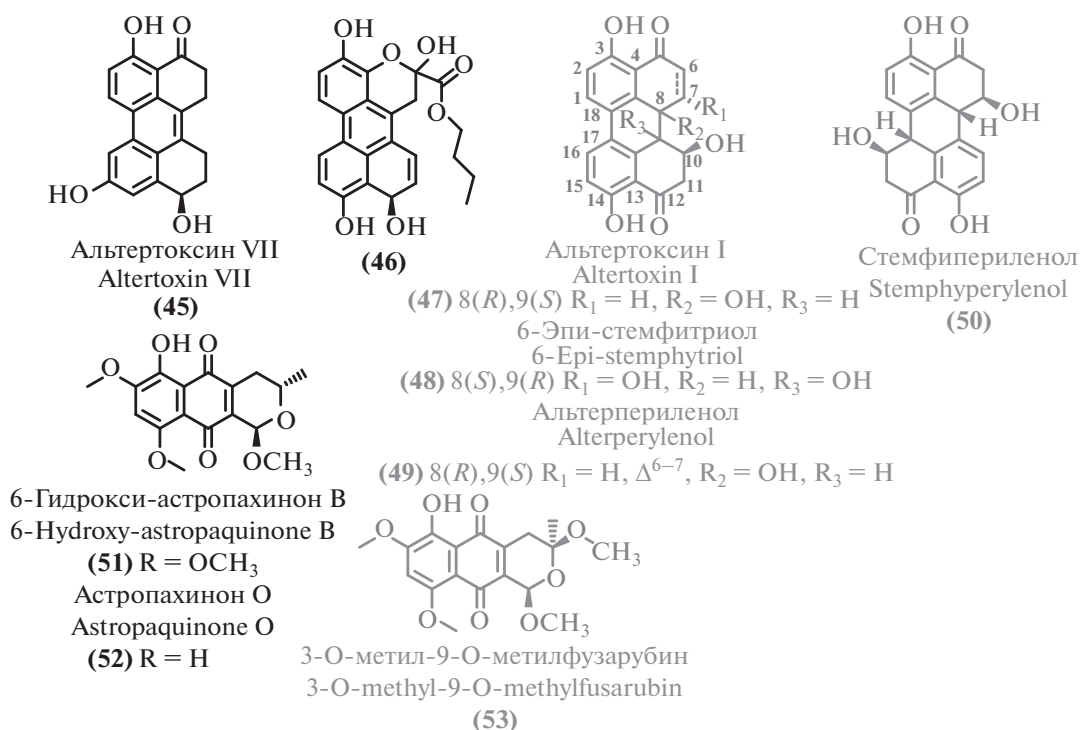


Рис. 5. Периленхиноны и нафтохиноны.

к получению (41), наряду с близким аналогом – пигментом версиколорином С (40) [64].

Прочие выделенные антрахиноны оказались описанными ранее соединениями, для некоторых из которых была обнаружена или уточнена биологическая активность. Например, помимо нового антрахинона (30), из донного микромицета *Aspergillus versicolor* [61] были выделены дамнакантал (31) [65], ксантопурпурин (32) [66], 6-гидроксирубиадин (33) [67], эмодин (34) [68–72]. Эмодин (34) был выделен также и из множества других экстремофильных микромицетов: термофильного *Penicillium* sp. RO-11 [73], морских грибов рода *Aspergillus* [74, 75], морского *Cochliobolus lunatus* SCSIO41401 [76], глубоководного микромицета *Aspergillus sydowii* C1-S01-A7 [77], морского *Penicillium* sp. ZZ380 [78] и *Aspergillus candidus* KUFA0062 [79]. В некоторых случаях для эмодина (34) обнаружены новые типы биоактивности: цитотоксическая [76], противотуберкулезная [75]. Родственные эмодину известные антрахиноны квестин (35) [70], фисцион (36) [80], хризофановая кислота (хризофанол) (37) [79, 81, 82] оказались существенно менее распространены.

Из культуральной жидкости морского штамма *Aspergillus versicolor* [83] были выделены димерные антрахиноны (42) и (43), содержащие необычную С–О–С эфирную связь. Эти новые биологически активные соединения проявили селективную антибактериальную активность против зо-

лотистого стафилококка. Также были выделены известные антрахиноны метилаверантин (27) [84], аверантин (28) [84], аверитрин (29) [85]. Еще одним примером димерного антрахинона является известный микотоксин – виомиеллеин (44) [86]. Источником этого соединения стал микромицет рода *Aspergillus* [42], выделенный из морской губки. Виомиеллеин проявил высокую цитотоксичность в отношении линии клеток карциномы яичника человека A2780 и в отношении линии клеток мышинной лимфомы L5178Y.

Изучение морских штаммов рода *Alternaria* (*Alternaria* sp. SCSIO41014 [87]; *Alternaria* sp. [60]; *Alternaria alternata* L3111' [88]) привело к выделению ряда представителей структурного семейства периленхинонов. В том числе, были выделены два новых периленхинона [87] альбертоксин VII (45) и новое производное (46), наряду с активными структурными аналогами: альбертоксином I (47) [89], стемфипериленолом (50) [60], 6-эпи-стемфитриолом (48) [90] и альтерпериленолом (49) [91]. Биологические свойства известных соединений были уточнены. Например, в исследовании [88] цитотоксические свойства проявил только альтерпериленол (49), но не его аналоги (47), (50). Тестирование цитотоксичности [87] показало заметную и селективную активность ранее описанного соединения 6-эпистемфитрола (48), что делает его перспективным для дальнейшего изучения в качестве противоопухолевого агента.

Таблица 2. Данные о происхождении и биологической активности хинонов

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
27	<i>Aspergillus versicolor</i>	Морской		IC <sub>50</sub> 0.41–1.17 µg/mL (A549, SK-OV-3, SK-MEL-2, XF498, HCT15) [84] MIC 6.25 µg/mL ( <i>Streptococcus pyogenes</i> 308A) [84]	
28			CT AB AF	IC <sub>50</sub> 3.04–3.88 µg/mL (A549, SK-OV-3, SK-MEL-2, XF498, HCT15) [84] MIC 0.78, 3.13, 3.13, 3.13, 1.56 µg/mL ( <i>S. pyogenes</i> 308A, <i>S. pyogenes</i> 77A, <i>S. aureus</i> SG511, <i>S. aureus</i> 285, <i>S. aureus</i> 503) [84]	[83]
29				MIC 8–16 µg/mL ( <i>Bacillus subtilis</i> ) [85] MIC 16–32 µg/mL ( <i>Fusarium solani</i> ) [85]	
42				IC <sub>50</sub> 22.39 µg/mL (XF498)	
43				Качественная АВ активность ( <i>S. aureus</i> ) Качественная АВ активность ( <i>S. aureus</i> )	
44	<i>Aspergillus ochraceus</i>	Морской	CT	IC <sub>50</sub> 5 µM (A2780) IC <sub>50</sub> 5.3 µM (L5178Y)	[42]
38	<i>Alternaria</i> sp. (P8)	Морские		MIC 3.91, 3.91, 7.81 µg/mL ( <i>P. syringae</i> pv. <i>lachrymans</i> , <i>Aphelenchus avenae</i> , <i>Erwinia carotovora</i> ) MIC 31.3 µg/mL ( <i>Pseudopestalotiopsis theae</i> )	[60]
39			AB AF	MIC 15.6, 7.81, 7.81 µg/mL ( <i>E. carotovora</i> , <i>P. syringae</i> pv. <i>lachrymans</i> , <i>A. avenae</i> ) MIC 31.3 µg/mL ( <i>P. theae</i> )	
51	<i>Fusarium napiforme</i>	Мангровый		MIC 6.3, 6.3 µg/mL ( <i>S. aureus</i> NBRC 13276, <i>P. aeruginosa</i> ATCC 15442)	
52			AB	MIC 12.5, 6.3 µg/mL ( <i>S. aureus</i> NBRC 13276, <i>P. aeruginosa</i> ATCC 15442)	[93]
53				MIC 6.3, 6.3 µg/mL ( <i>S. aureus</i> NBRC 13276, <i>P. aeruginosa</i> ATCC 15442)	
40	<i>Aspergillus nidulans</i> MA143	Мангровый		MIC 1, 32, 16, 4, 8, 1 µg/mL ( <i>E. coli</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>V. alginolyticus</i> , <i>V. anguillarum</i> , <i>Edwardsiella ictaluri</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> )	[63]
41			AB	MIC 32, 16, 64, 1, 4, 32 µg/mL ( <i>E. coli</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>V. vulnificus</i> , <i>V. alginolyticus</i> , <i>Edwardsiella ictaluri</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> )	
30	<i>Aspergillus versicolor</i>	Глубоководный 2869 м		MIC 3.9, 7.8, 31.3, 62.5, 15.6 µg/mL (MRSA ATCC 43300, MRSA CGMCC 1.12409, <i>V. vulnificus</i> MCCC E1758, <i>V. rotiferianus</i> MCCC E385, <i>V. campbellii</i> MCCC E333)	
31			AB CT	MIC 62.5, 31.3, 62.5, 125 µg/mL (MRSA ATCC 43300, MRSA CGMCC 1.12409, <i>V. vulnificus</i> MCCC E1758, <i>V. rotiferianus</i> MCCC E385, <i>V. campbellii</i> MCCC E333)	[61]
32				MIC 62.5, 125, 62.5, 62.5, 125 µg/mL (MRSA ATCC 43300, MRSA CGMCC 1.12409, <i>V. vulnificus</i> MCCC E1758, <i>V. campbellii</i> MCCC E333, <i>V. rotiferianus</i> MCCC E385)	
33				IC <sub>50</sub> 1.3 µg/mL (PRL-3) [67]	

Таблица 2. Окончание

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
34	<i>Aspergillus versicolor</i> <i>Penicillium</i> sp. <i>Cochliobolus lunatus</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus sydowii</i> <i>Penicillium</i> sp. <i>Aspergillus candidus</i> <i>Aspergillus</i> sp.	Глубоководный 2869 м Отложения горячего источника (45–65°C), Саудовская Аравия/Термофил Морской Морской Глубоководный 4950 м Морской Морской Морской	АТ АВ СТ	MIC 1.25 µg/mL (BCG) [75] MIC 15.6, 15.6, 31.3, 62.5 µg/mL (MRSA ATCC 43300, MRSA CGMCC 1.12409, <i>V. vulnificus</i> MCCC E1758, <i>V. campbellii</i> MCCC E333, <i>V. rotiferianus</i> MCCC E385) [61] MIC 12.5 µg/mL ( <i>P. aeruginosa</i> ) [73] MIC 50 µg/mL ( <i>S. aureus</i> , MRSA) [75] MIC 16.1, 15.4, 15.7 µg/mL ( <i>V. vulnificus</i> MCCC E1758, <i>S. aureus</i> ATCC 43300 (MRSA), <i>S. aureus</i> CGMCC 1.12409 (MRSA)) [77] MIC 16, 64, 32 µg/mL ( <i>S. aureus</i> ATCC 25923, <i>E. faecalis</i> ATCC 29212, <i>S. aureus</i> ATCC 25923) [71] IC <sub>50</sub> 2 µM (HTB-176) [73] IC <sub>50</sub> 1.7–5.6 µM (HepG-2, SGC7901) [76] IC <sub>50</sub> 27.1 µM (HeLa) [77] IC <sub>50</sub> 23.8–65.2 µM (HL-60, BEL-7402, A-549) [70]	[61] [73] [76] [75] [77] [78] [79] [74]
35	<i>Aspergillus</i> sp.	Морской	СТ	IC <sub>50</sub> 73.2 µM (HL-60) [70]	[74]
36	<i>Penicillium</i> sp. ZZ901	Морской	СТ АВ	IC <sub>50</sub> 34.68 µM (клетки глиомы U87MG) IC <sub>50</sub> 30.22 µM (C6)	[94]
45	<i>Alternaria</i> sp. SCSIO41014	Морской	СТ	IC <sub>50</sub> 8.75–26.58 µg/mL (K562, SGC-7901, BEL-7402)	[87]
48				IC <sub>50</sub> 19.67 µg/mL (K562)	
49	<i>Alternaria</i> sp. <i>Alternaria alternata</i> L3111'	Морские	АВ СТ	MIC 1.95 µg/mL ( <i>Clavibacter michiganensis</i> ) [60] IC <sub>50</sub> 2.4–3.1 µg/mL (A-549, HCT-116, HeLa) [88]	[60] [88]
47	<i>Alternaria</i> sp. SCSIO41014 <i>Alternaria alternata</i> L3111'	Морские	АВ	IC <sub>50</sub> 1.42–2.2 µM (HIV-1) [95]	[87] [88]
50	<i>Alternaria</i> sp. SCSIO41014 <i>Alternaria</i> sp. <i>Alternaria alternata</i> L3111'	Морские	АВ	MIC 7.81 µg/mL ( <i>P. theae</i> ) [60] MIC 125 µg/mL ( <i>A. brassicicola</i> ) [60]	[87] [60] [88]
37	<i>Aspergillus candidus</i> KUFA0062	Морской	АВ	EC <sub>50</sub> 0.21, 0.02 µg/mL (Poliovirus type 2, Poliovirus type 3, Coxsackievirus type A21, Coxsackievirus type B4, Human rhinovirus type 2, Ross River virus, Herpes simplex virus type 1) [82]	[79]

Еще одним структурным семейством вторичных метаболитов экстремальных микромицетов оказались производные нафтохинона. Два новых нафтохиноновых производных 6-гидрокси-астропахинон В (51) и астропахинон D (52), наряду с известным 3-О-метил-9-О-метилфузарубином (53) [92], были выделены из культуральной жидкости мангрового эндофита *Fusarium napiforme* [93]. Выделенные

соединения, помимо умеренной антибактериальной активности, проявили заметное фитотоксическое действие.

## 2.2. Хромоны, бензофеноны и ксантоны

Среди вторичных метаболитов экстремофильных микромицетов были обнаружены различные

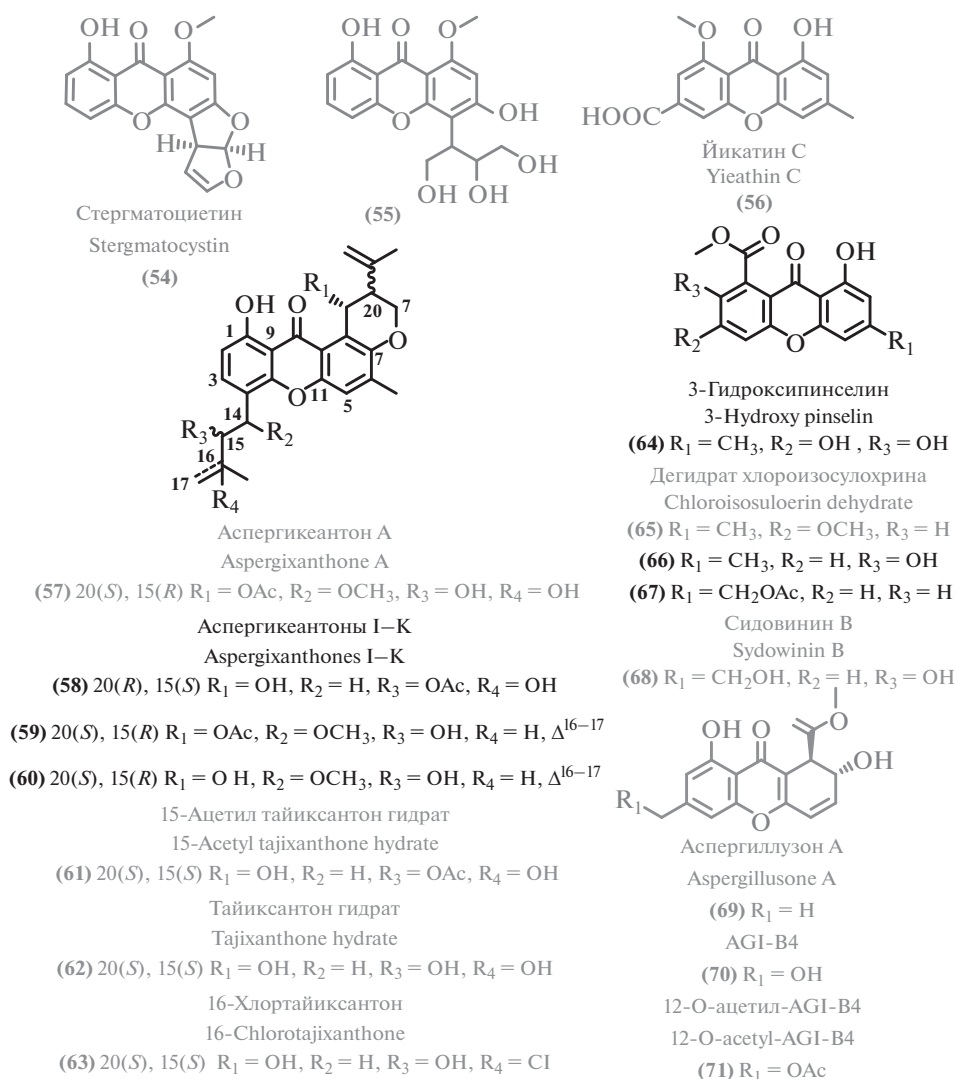


Рис. 6. Ксантоны и дигироксантоны.

ароматические соединения, в том числе ксантоны (54–68) и дигидроксантоны (69–71); хромоны и дигидрохромоны (72–84); димерные хромоны (85–89); бензохиноны (90–97) и ряд родственных соединений (98–110). Данные о происхождении и активности ароматических поликетидов обобщены в табл. 3.

Ксантоны представляют собой распространенные антибиотические вторичные метаболиты микромицетов. Из различных экстремофильных источников был выделен ряд соединений этого класса (рис. 6).

Из морского гриба рода *Aspergillus* [96] были выделены три новых антибактериальных пренилксантона аспергиксантоны I–K (58–60), а также четыре известных аналога: аспергиксантон А (57) [97], 15-ацетил тайиксантон гидрат (61), тайиксантон гидрат (62) [98] и 16-хлортайиксантон (63) [98, 99]. Наибольшую активность против изученных бакте-

рий проявил новый аспергиксантон I (58). Еще одним новым вторичным метаболитом этого класса оказался 3-гидроксипинселин (64) [100], не проявивший антибиотической активности.

Некоторые экстремофильные микромицеты стали источниками известных ксантонов: 3,8-дигидрокси-4-(2,3-дигидрокси-1-гидроксиметилпропил)-1-метоксиксантон (55) [101] был выделен из донного гриба *Penicillium chrysogenum* МССС 3A00292 [46]; первичное изучение метаболитов гриба рода *Pseudopestalotiopsis* [102] привело к выделению описанного ранее дегидрата хлороизосулохрина (65) [103]; из морского штамма *Aspergillus versicolor* [83] был получен известный ксантон – цитотоксический стергматоцистин (54) [84].

Глубоководный микромицет, *Aspergillus sydowii* C1-S01-A7 [77] является продуцентом двух новых соединений – 2-гидрокси-6-формил-вертиксантона (66) и 12-О-ацетил-сидовинина А (67), а так-

же 22 известных соединений, в том числе имеющих антибиотическую активность: ксантонов сидовинина **В** (**68**) [104] и йикатина **С** (**56**) [105], их дигидропроизводных аспергиллузона **А** (**69**) [106] и AGI-B4 (**70**) [107]. Схожий спектр метаболитов был зафиксирован у морского гриба рода *Aspergillus* [100]: выделены 12-*O*-ацетил-AGI-B4 (**71**) [77] и аспергиллузон **А** (**69**) [106]. AGI-B4 (**70**) проявил заметную цитотоксичность и селективность по сравнению со структурными аналогами (например, *O*-ацилированными). Таким образом, ядро дигидроксиксантена и свободная гидроксильная группа в положении С-12 являются обязательными структурными мотивами для обеспечения цитотоксической активности ксантонов этого типа (рис. 6).

Помимо ксантонов, были выделены соединения, содержащие хромоновое ядро, в том числе и ранее неописанные. Так, из гриба морского происхождения [108] был выделен новый хромон кониохаэтон **М** (**73**), наряду с известным аналогом — кониохаэтоном **В** (**72**) [78], проявившим низкую активность [109, 110]. Из донного микромицета [59] был выделен новый хромон кониохаэтон **Л** (**74**), а также ряд известных: оксаликумон **А** (**80**) [111], эфир β-диверсоноловой кислоты (**81**), пенициллоцитрин **А** (**82**) [112]. Среди трех новых поликетидов, выделенных из мангрового эндофита *Colletotrichum gloeosporioides* [113], был получен (2*S*)-2,3-дигидро-5,6-дигидрокси-2-метил-4*H*-1-бензопиран-4-он (**75**), проявляющий антибактериальные свойства. Еще один новый хромон псевдопесталон (**98**) был получен при первичном изучении упомянутого выше гриба рода *Pseudopestalotiopsis* [102]. Из морского гриба рода *Penicillium* [114] были выделены новые хромоны: пьянохромон (**76**), спирофуранохромон (**77**), 7-гидрокси-6-метокси-4-оксо-3-[(1*E*)-3-оксобут-1-ен-1-ил]-4*H*-хромен-5-карбоновая кислота (**83**), наряду с известной ангидрофульвиновой кислотой (**84**) [115].

Следует отметить также мангровый эндофит *Cladosporium* sp. [116], который стал источником нового гликозилированного хромона (**78**), наряду с известным ранее 7-*O*-α-*D*-рибозил-5-гидрокси-2-пропил-хромоном (**79**) [117], проявившим цитотоксические свойства.

Еще одним структурным семейством ароматических поликетидов, выделенных из экстремофильных грибов, являются димерные хромоны. Из новых соединений этого класса можно отметить выделенный из морского гриба рода *Penicillium* [114] неописанный ранее димер пиранохромона (**86**), не проявивший антибиотических свойств.

Что касается ранее описанных димерных хромонов, для некоторых из них были расширены данные о биологической активности. Так, для выделенного из морского микромицета рода *Pen-*

*icillium* [118] 4,4'-связанного изомера секалоновой кислоты **Д** (**85**), известного прежде всего своими бактерицидными свойствами [119], была обнаружена существенная цитотоксическая активность. Стереизомер секалоновой кислоты **Д** (**88**) [120], также проявивший цитотоксическую активность, был обнаружен в мангровом грибе рода *Cladosporium* [121]. Еще одно родственное соединение, секалоновая кислота **А** (**87**) [122], было выделено из морского гриба рода *Penicillium* [114]. Описанный ранее ксантон пурпуреон (**89**) [76, 123] проявил цитотоксическую активность [76].

Наряду с описанными выше ксантонами и хинонами, при изучении вторичных метаболитов микромицетов обнаруживали структурно сходные соединения, прежде всего бензофеноны. Например, микромицет рода *Penicillium* мангрового происхождения [124] стал источником двух новых бензофенонов: антибактериального пенибензофенона **А** (**92**) и цитотоксичного пенибензофенона **В** (**93**), наряду с известным бензофеноном сулохрином (**90**) [70, 125].

Другим примером служит термофильный микромицет *Aspergillus* sp. YQ-13 [126], выделенный из гидротермальных источников. Он был изучен с точки зрения спектра вторичных метаболитов. Новое природное соединение — метиловый эфир 3-гидрокси-2-(2-гидрокси-6-метокси-4-метилбензоил)-5-метокси бензойной кислоты (**94**) — проявило низкую антибактериальную активность. При этом заметную активность проявил известный метаболит — 1,2-секо-трипацитин (**95**) [127].

Новый антибиотик, названный нигронафтафенилом (**97**), выделенный из мангрового эндофита [128], проявил широкий спектр биологической активности, в том числе противовоспалительные свойства и способность к ингибированию альфа-глюкозидазы, что делает его перспективным для дальнейшего изучения.

Изучение некоторых экстремофильных микромицетов привело к выделению известных бензофенонов. Так, скрининг морских микромицетов на антибактериальную активность выявил штамм-продуцент шести известных метаболитов [74], в том числе и бензофенона сулохрина (**90**) [70, 125]. Еще один описанный бензофенон хлороизосулохрин (**91**) [103] был выделен при изучении вторичных метаболитов гриба рода *Pseudopestalotiopsis* [102].

Помимо новых бензофенонов, изучение вторичных метаболитов экстремофильных микромицетов привело к выделению ряда структурно близких соединений. Из морского гриба рода *Penicillium* [114] был выделен новый хромен 1-гидрокси-12-метоксицитромицин (**103**), наряду с известным аналогом цитромицином (**102**) [129].

Донный гриб *Penicillium chrysogenum* МССС 3A00292 [46] продуцирует серию родственных со-

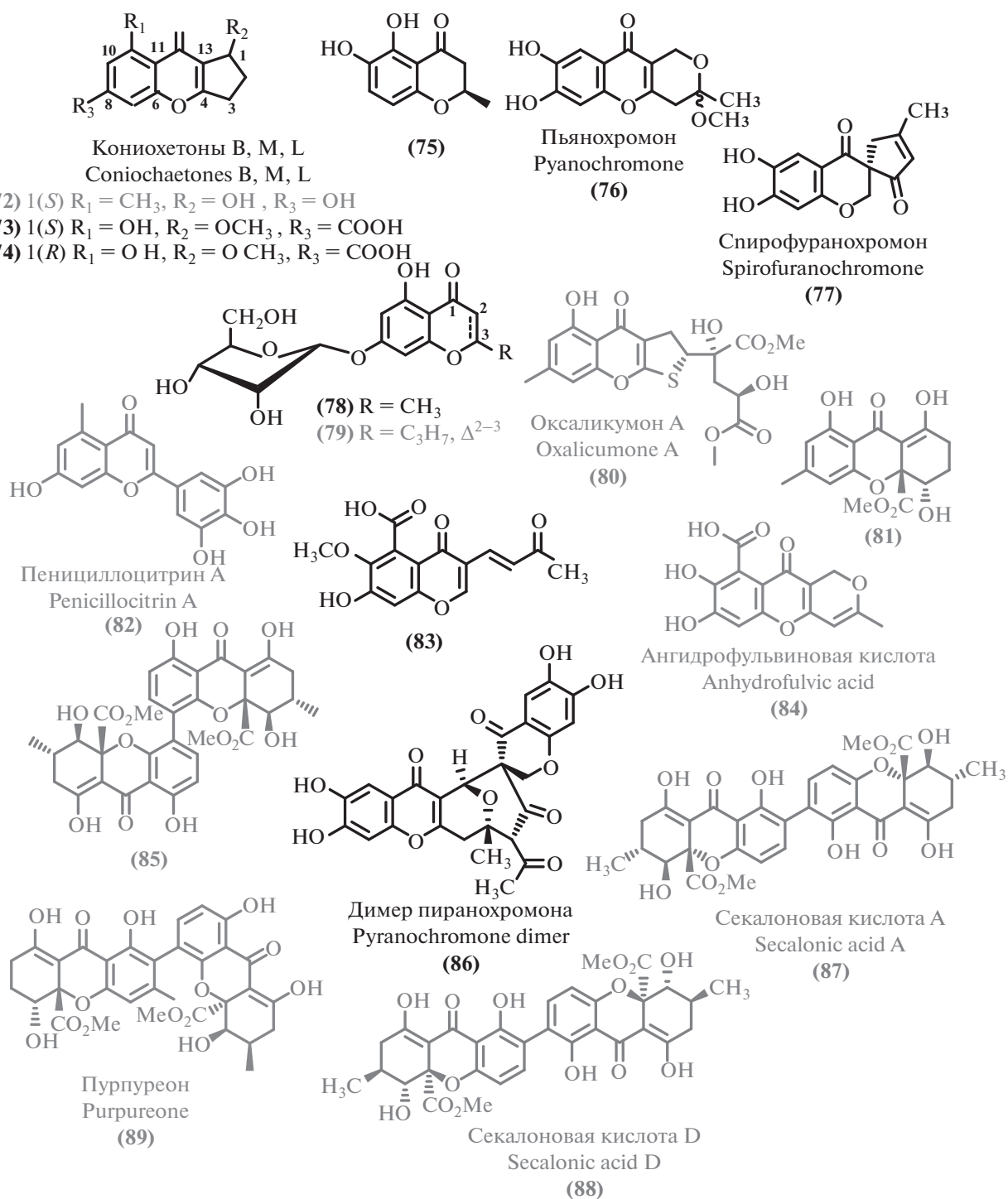


Рис. 7. Хромоны и димерные соединения.

единений: ранее не описанные пенициверсиолы А–С (99–101), изученные в качестве цитотоксических агентов. Интересно, что цитотоксические свойства проявляет пенициверсиол А (99), но не пенициверсиолы В и С (100, 101).

Пять новых производных фуникона, названные пинофилонами А–Е (104–108) были выделены из почвенного мангрового продуцента *Penicillium pinophilum* SCAU037 [130] наряду с 18 биосинтетически родственными известными соединениями, некото-

Таблица 3. Данные об активности и происхождении хромонов, бензофенонов и ксантонов

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
54	<i>Aspergillus versicolor</i>	Морской	СТ	IC <sub>50</sub> 11.25–17.36 µg/mL (A-549, SK-OV-3, SK-MEL-2, XF498) IC <sub>50</sub> 1.86–4.61 µg/mL (A-549, SK-OV-3, SK-MEL-2, XF498, НСТ15) [84]	[83]
69 71	<i>Aspergillus versicolor</i> MF160003	Морской	АГ	MIC 20 µg/mL (BCG) MIC 40 µg/mL (BCG)	[100]
85	<i>Penicillium oxalicum</i>	Морской	СТ АВ АФ	IC <sub>50</sub> 0.484–26.6 µM (BGC-823, SGC-7901, HGC-27, EC9706, KYSE450, CNE1, CNE2, SW620, SW480, LOVO, HuH-7, PLC/PRF/5, SKHEP, A549, SKMES-1, SPC-A1, 95D, Jeko-1, Raji, U937, A375, HFF, H22) MIC 3.1 µg/mL ( <i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341) [119] MIC 12.5 µg/mL ( <i>Bacillus subtilis</i> CPI 219) [119] MIC 6.3 µg/mL ( <i>Corynebacterium diphtheria</i> P.W.8) [119] MIC 12.5 µg/mL ( <i>Micrococcus flavus</i> ATCC 10240) [119] MIC 1.6 µg/mL ( <i>Trichophyton metagrophytes</i> IAM 8051) [119]	[118]
88	<i>Penicillium oxalicum</i> <i>Cladosporium</i> sp. JS1-2	Морской Мангровый	СТ	IC <sub>50</sub> 0.833–24.1 µM (BGC-823, SGC-7901, HGC-27, EC9706, KYSE450, CNE1, CNE2, SW620, SW480, LOVO, HuH-7, PLC/PRF/5, SKHEP, A549, SKMES-1, SPC-A1, 95D, Jeko-1, Raji, U937, A375, HFF, H22)	[118] [121]
87 84 102	<i>Penicillium erubescens</i> KUFA0220	Морской	АВ АФ СТ	MIC 64.0, 64.0 µg/mL ( <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212, MRSA) MIC 12.5, 25.0, 12.5, 12.5 µg/mL ( <i>S. aureus</i> ATCC 27154, <i>E. coli</i> ATCC 25922, <i>Sarcina ventriculi</i> ATCC 29068, <i>P. aeruginosa</i> ATCC 25668) [122] MIC 6.25, 6.25, 12.5 µg/mL ( <i>C. albicans</i> ATCC 10231, <i>A. niger</i> ATCC 13496, <i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>ubense</i> ) [122] IC <sub>50</sub> 0.63, 1.05 µg/mL (KB, KBv200) MIC 64 µg/mL ( <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212) MIC 6.25, 6.25, 0.78, 6.25, 6.25, 3.13, 1.56, 3.13, 6.25 µg/mL ( <i>S. cerevisiae</i> IFO 0203, <i>C. albicans</i> IFO 1061, <i>C. utilis</i> ATCC 42402, <i>Schizosaccharomyces pombe</i> IFO 0342, <i>Hansenula anomala</i> IFO 0136, <i>Rhizopus chinensis</i> IFO 4745, <i>Mucor mucedo</i> IFO 5776, <i>Penicillium chrysogenum</i> IFO 4626, <i>A. niger</i> ATCC 6275) [115] MIC 64 µg/mL ( <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212) LD <sub>99</sub> 0.1 µg/mL (NS-1) [129]	[114]

Таблица 3. Продолжение

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
90	<i>Aspergillus</i> sp. <i>Penicillium citrinum</i> HL-5126	Морской Мангровый	AB CT AF	MIC 7.53, 15.06, 30.12 μM ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>V. anguillarum</i> , <i>Aeromonas salmonicida</i> ) IC <sub>50</sub> 63.4, 83.1 μM (HL-60, BEL-7402) [70] MIC > 50 μg/mL ( <i>T. metagrophytes</i> IFO-5811, <i>Candida albicans</i> IAM-4966, <i>Pyricularia oryzae</i> IFO-5279, <i>A. fumigatus</i> IAM-2004, <i>Helminthosporium sesamum</i> IAM-5012) [125]	[74] [124]
91 65	<i>Pseudopestalotiopsis</i> sp. PSU-AMF45	Морской	AF	MIC 200 μg/mL ( <i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 90112) MIC 200 μg/mL ( <i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 90112)	[102]
57 58 59 60 61 62 63	<i>Aspergillus</i> sp. ZA-01	Морской	AB CT	MIC 25 μM ( <i>V. parahemolyticus</i> , <i>V. anguillarum</i> , <i>V. alginolyticus</i> ) IC <sub>50</sub> 1.8 μM (A-549) [97] MIC 1.56, 1.56, 3.12 μM ( <i>V. parahemolyticus</i> , <i>V. anguillarum</i> , <i>V. alginolyticus</i> ) MIC 6.25, 25.0, 25.0 μM ( <i>V. parahemolyticus</i> , <i>V. anguillarum</i> , <i>V. alginolyticus</i> ) MIC 3.12, 25.0, 12.5 μM ( <i>V. parahemolyticus</i> , <i>V. anguillarum</i> , <i>V. alginolyticus</i> ) MIC 12.5, 25.0, 12.5 μM ( <i>V. parahemolyticus</i> , <i>V. anguillarum</i> , <i>V. alginolyticus</i> ) MIC 6.25, 6.25, 12.5 μM ( <i>V. parahemolyticus</i> , <i>V. anguillarum</i> , <i>V. alginolyticus</i> ) MIC 25.0, 6.25, 25.0 μM ( <i>V. parahemolyticus</i> , <i>V. anguillarum</i> , <i>V. alginolyticus</i> )	[96]
72	<i>Penicillium</i> sp. ZZ380 <i>Penicillium citrinum</i> SCSIO 41017	Морские	AF	Качественная AF активность ( <i>C. albicans</i> , <i>S. fimicola</i> , <i>A. furfuraceus</i> ) [109]	[78] [108]
73	<i>Penicillium citrinum</i> SCSIO 41017	Морской	CT	IC <sub>50</sub> 16.0–46.4 μM (SF-268, MCF-7, HepG-2, A549)	[108]
75	<i>Colletotrichum</i> <i>gloeosporioides</i>	Мангровый	AB	MIC 12.5, 25.0, 25.0 μg/mL ( <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> )	[113]
92 93	<i>Penicillium citrinum</i> HL-5126	Мангровый	AB CT	MIC 20.0 μg/mL ( <i>S. aureus</i> ) IC <sub>50</sub> 15.7 μg/mL (A549)	[124]
97	<i>Nigrospora sphaerica</i>	Мангровый	CT AB AF	IC <sub>50</sub> 9.62 μM (HCT 116) MIC 4.0, 4.0, 4.0, 2.0, 2.0 μg/mL ( <i>B. subtilis</i> UBC 344, <i>B. subtilis</i> TISTR 088, <i>S. aureus</i> ATCC 43300, <i>B. cereus</i> TISTR 688, MRSA ATCC 33591, <i>E. coli</i> UBC 8161, <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27 853) MIC 2.0, 4.0, 8.0 μg/mL ( <i>C. albicans</i> ATCC 90028, <i>C. gloeosporioides</i> UBC 3110, <i>A. niger</i> UBC 9214)	[128]



Таблица 3. Окончание

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
94	<i>Aspergillus</i> sp. YQ-13	Осадок гидротермальных жерл, Куэйшаньтао, Тайвань/Термофил	AB	MIC 860.8, 40.93 µg/mL ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. subtilis</i> )	[126]
95				MIC 394.1, 191.67, 58.21, 58.21 µg/mL ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> , MRSA)	
66	<i>Aspergillus sydowii</i> C1-S01-A7	Глубоководный 4950 м	AB CT	MIC 16.3, 16.1 µg/mL (MRSA ATCC 43300, MRSA CGMCC 1.12409) IC <sub>50</sub> 32.7 µM (HepG2)	[77]
67				MIC 32.6, 31.8 µg/mL (MRSA ATCC 43300, MRSA CGMCC 1.12409) IC <sub>50</sub> 25.2–42.3 µM (A549, HepG2, HeLa)	
68				MIC 32.6 µg/mL ( <i>V. rotiferianus</i> )	
70				IC <sub>50</sub> 1.5 µM (L5178Y) [107]	
56				IC <sub>50</sub> 37.7 µM (A549)	
99	<i>Penicillium chrysogenum</i> MCCC 3A00292	Глубоководный 2076 м	CT	IC <sub>50</sub> 10.21 µM (BIU-87) IC <sub>50</sub> 15.94 µM (BEL-7402)	[46]
80	<i>Penicillium</i> sp. SCSIO 06720	Глубоководный 4762 м	CT AB AF	IC <sub>50</sub> 11.7–99.0 µM (A375, A549, HeLa, HepG2, SW-620, L-02) [111]	[59]
81				MIC 10.4, 46.9 µg/mL ( <i>S. aureus</i> ATCC 29213, MRSA-shh-1)	
82				IC <sub>50</sub> 40.0, 50.0 µg/mL (A549, HeLa) [112]	
89	<i>Cochliobolus lunatus</i> SCSIO41401	Морской	CT AB	IC <sub>50</sub> 41.3–47.9 µM (SF-268, MCF-7, HepG-2, A549, 786-O) MIC 50.0, 25.0, 13.0 µg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>E. rhusiophthiae</i> , <i>P. multocida</i> ) IC <sub>50</sub> 31.36 µg/mL (L6) [123] IC <sub>50</sub> 8.07 µg/mL ( <i>P. falciparum</i> NF54) [123] MIC 125.0, 62.5, 62.5, 62.5, 62.5, 250.0, 62.5, 125.0, 125.0, 125.0 µg/mL ( <i>B. cereus</i> <i>L. monocytogene</i> , <i>L. monocytogene</i> , <i>E. coli</i> ATCC 8739, <i>E. coli</i> ATCC 8739, <i>K. pneumoniae</i> ATCC 11296, <i>K. pneumoniae</i> ATCC 11296, <i>P. stuartii</i> ATCC 29916, <i>P. stuartii</i> ATCC 29916, <i>P. aeruginosa</i> PA01, <i>P. aeruginosa</i> PA01) [123] IC <sub>50</sub> 0.633 µg/mL ( <i>L. donovani</i> ) [123] IC <sub>50</sub> 28.8 µg/mL ( <i>T. b. rhodesiense</i> ) [123] IC <sub>50</sub> 14.41 µg/mL ( <i>T. cruzi</i> ) [123]	[121]
109	<i>Penicillium pinophilum</i> SCAU037	Мангровый	CT	IC <sub>50</sub> 0.2, 1.6 µM (HL-60, CCRF-CEM) [131]	[130]
110				IC <sub>50</sub> 20.0, 15.1 µg/mL (KB, KBv200) [132]	
96				IC <sub>50</sub> 60 µg/mL (HEp-2) [134] Качественная AF активность ( <i>R. solani</i> RT23 <i>R. solani</i> RT20, <i>F. solani</i> (Mart.) Appel et Wollenw., <i>Cylindrocladium scoparium</i> Morgan, <i>Alternaria alternata</i> (Fries) Keissl.) [133]	
79	<i>Cladosporium</i> sp. OUCMDZ-302	Мангровый	CT	IC <sub>50</sub> 40 µM (HL-60, SMMC-7721, A-549, MCF-7, SW480) [117]	[116]

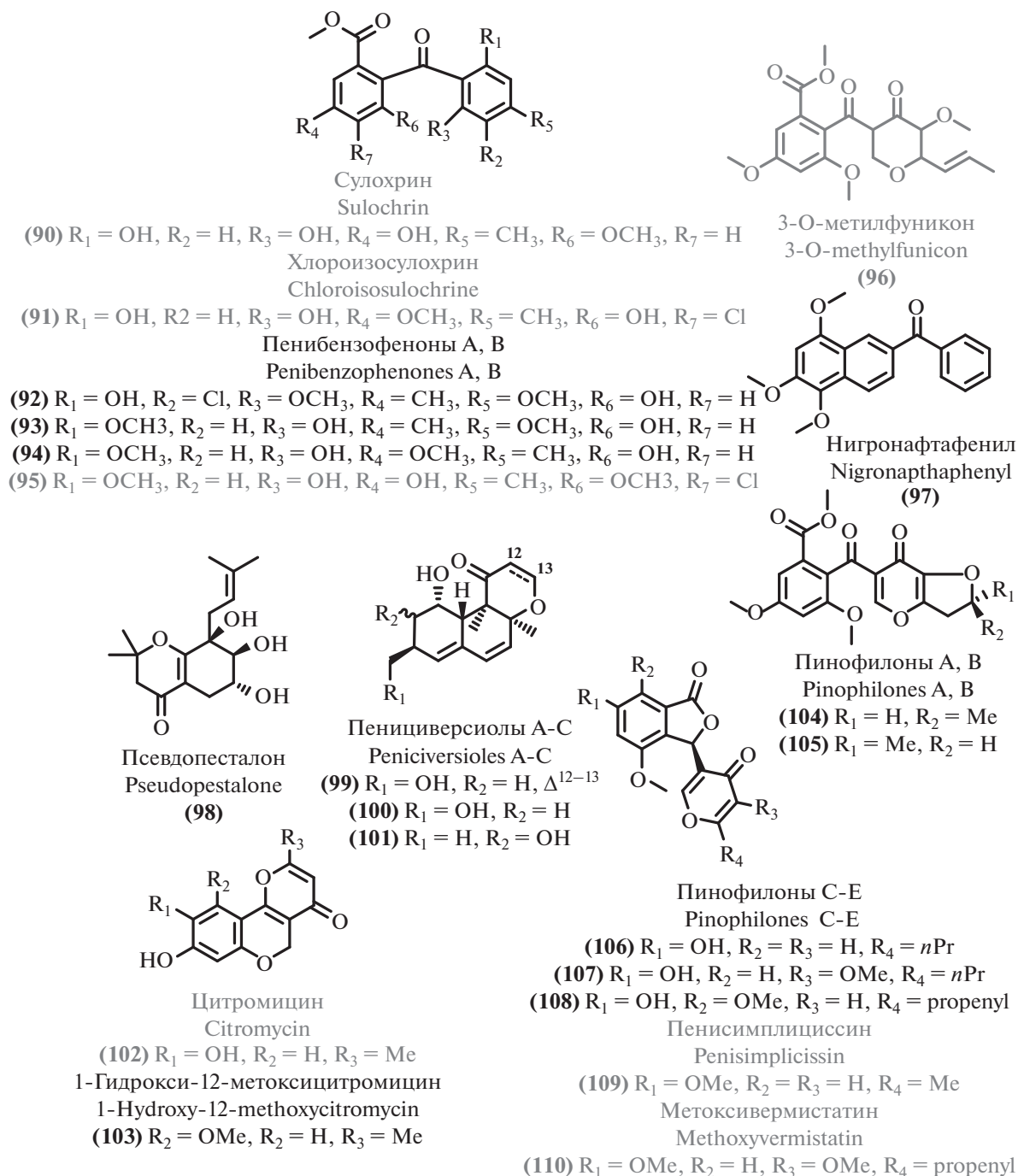


Рис. 8. Бензофеноны и прочие родственные ароматические соединения.

рые из которых обладают высокой антибиотической активностью: пенисимплициссин (109) [131], метоксивермистатин (110) [132], 3-О-метилфуникон (96) [133, 134].

### 2.3. Прочие поликетиды

Помимо описанных выше соединений, экстремофильные микромицеты в изученный пери-

од стали источником ряда других поликетидов. Среди выделенных соединений можно выделить несколько структурных семейств. Из циклических сложных эфиров можно выделить изокумарины (111–120), дигидроизокумарины (121–127) и другие лактоны (128–148). Большая часть как новых, так и известных метаболитов можно отнести к фенолам и их производным (149–176), а также дифениловым эфирам (177–189). Из аро-

матических соединений существенное количество выделенных метаболитов относились к феноленонам (190–198), гризановым метаболитам (199–201) и азафилонам (202–222). Были получены также линейные поликетиды с различными боковыми цепями (223–245) и прочие поликетиды (246–257).

Изокумарины и их производные являются распространенными биоактивными метаболитами микромицетов [135]. Новые изокумарины были выделены также из мангрового микромицета *Ascomycota* sp. [136] – эндофита *Pluchea indica*. Этот штамм стал источником трех новых изокумаринов – дихлородиаптортинтона (116), десметилдихлородиаптортинола (117) и десметилдихлородиаптортинола (114), наряду с несколькими известными аналогами: дихлородиаптортинолом (115) [137], десметилдихлородиаптортином (119) [138], дихлородиаптортином (120) [139, 140]. Прочие изокумарины, обладающие антибиотической активностью, оказались ранее описанными соединениями. Например, химическое изучение мангрового эндофита *Phyllosticta capitalensis* [141] выявило известное производное изокумарина, проявившее антибиотическую активность – 6,8-дигидрокси-5-метокси-3-метил-1*H*-изохромен-1-он (118) [142]. При изучении штамма *Alternaria* sp. SCSIO41014 [87] были получены изокумарины альтернариола (111) [143], 5-*O*-метильный эфир альтернариола (112) [143], альтенуизол (113) [144].

Несколько новых соединений, выделенных из экстремофильных микромицетов, относятся к дигидроизокумаринам. Новое производное изокумарина, названное песталотиопизорин В (121), проявляющее умеренную антибактериальную активность, было выделено из штамма *Pestalotiopsis* мангрового происхождения [145]. Еще один новый дигидроизокумарин, нордигидроальтенуен А (123), был выделен при изучении штамма *Alternaria* sp. SCSIO41014 [87], наряду с известными биоактивными аналогами: (–)-3-*O*-ацетиальтенуеном (126) [143, 146], альтенузином (155) [147], дигидроальтенуеном А (127) [148]. Несколько известных дигидроизокумаринов были получены из других источников: из глубоководного микромицета [59] был выделен изокумарин (3*R*,4*S*)-6,8-дигидрокси-3,4,7-триметилизокумарин (122) [149]; кладоспорин (124) и 5'-гидроксиасперентин (125) [150] были выделены из морского гриба [151].

Помимо производных изокумарина, при изучении экстремофильных микромицетов выделили серию лактонов различной природы (рис. 10). Из новых лактонов следует отметить четыре новых необычных серосодержащих соединения, которые были выделены из мангрового микромицета *Cladosporium* [152]. Лактоны были названы тиокладосполидами А-Д (128, 130–132). Также был выделен схожий известный антибиотик панданго-

лид 3 (129) [152, 153]. Сравнение данных ЯМР новых макролидов и известного панданголида 3 (129) позволило пересмотреть его структуру, уточнить сайт присоединения сульфидной боковой цепи. Еще один новый 10-членный лактон декарестриктин Q (135), аналог декарестриктина В (136) [154], был выделен из гриба морского происхождения рода *Pseudopestalotiopsis* [102]. Существенную цитотоксичность проявил еще один структурно оригинальный депсидон, выделенный из штамма морского происхождения рода *Curvularia* [155], названный курдепсидоном А (139). Новое производное депсидона, названное боттриодином I (141), наряду с 8 известными соединениями, было выделено из почвенного мангрового микромицета *Lasiodiplodia theobromae* M4.2-2 [156]. Были обнаружены еще несколько антибиотиков: антифунгальные и цитотоксические боттриодины А, В, D (142–144) [157], соединения (140), (134) [156, 158]. Мангровый эндофит *Colletotrichum gloeosporioides* [113] стал источником нового лактона (148), который проявил антимикробную активность.

Отдельно следует отметить подход к активации молчащих биосинтетических кластеров микромицетов: у мутантного штамма *Penicillium purpurogenum* G59, полученного действием диэтилсульфата, наблюдался биосинтез нового поликетидного цитотоксичного соединения, пурпурогеновой кислоты (145) [159].

Кроме новых соединений, был получен ряд ранее описанных лактонов, проявляющих биологическую активность. Из гриба морского происхождения [108] был выделен известный ароматический лактон 8-деметокси-10-метокси-вентихинон С (137) [77, 160]. 8-деметокси-10-метоксивентрихинон С (137) был выделен также из донного микромицета, *Aspergillus sydowii* C1-S01-A7 [77]. Еще несколько обнаруженных лактонов оказались ранее описанными соединениями: альтерлактон (147) [143], выделенный при изучении штамма *Alternaria* sp. SCSIO41014 [87]; антибиотический лактон пенициллид (138) [161], полученный из почвенного мангрового продуцента *Penicillium pinophilum* SCAU037 [130]; нодулиспорон А (146) [162], найденный при изучении глубоководного микромицета [59]; аспердемин (133) [163], выделенный из глубоководного гриба *Penicillium chrysogenum* MCCC 3A00292 [46].

Значительная доля антибиотических соединений, выделенных из экстремофильных микромицетов, представляет собой фенолы и их производные, многие из которых были описаны впервые (рис. 11). Исследование вторичных метаболитов штамма *Zopfiella marina* [164] морского происхождения позволило выделить ряд ранее неописанных соединений: два производных салицилового альдегида (161, 165), пять дигидроизобензофу-

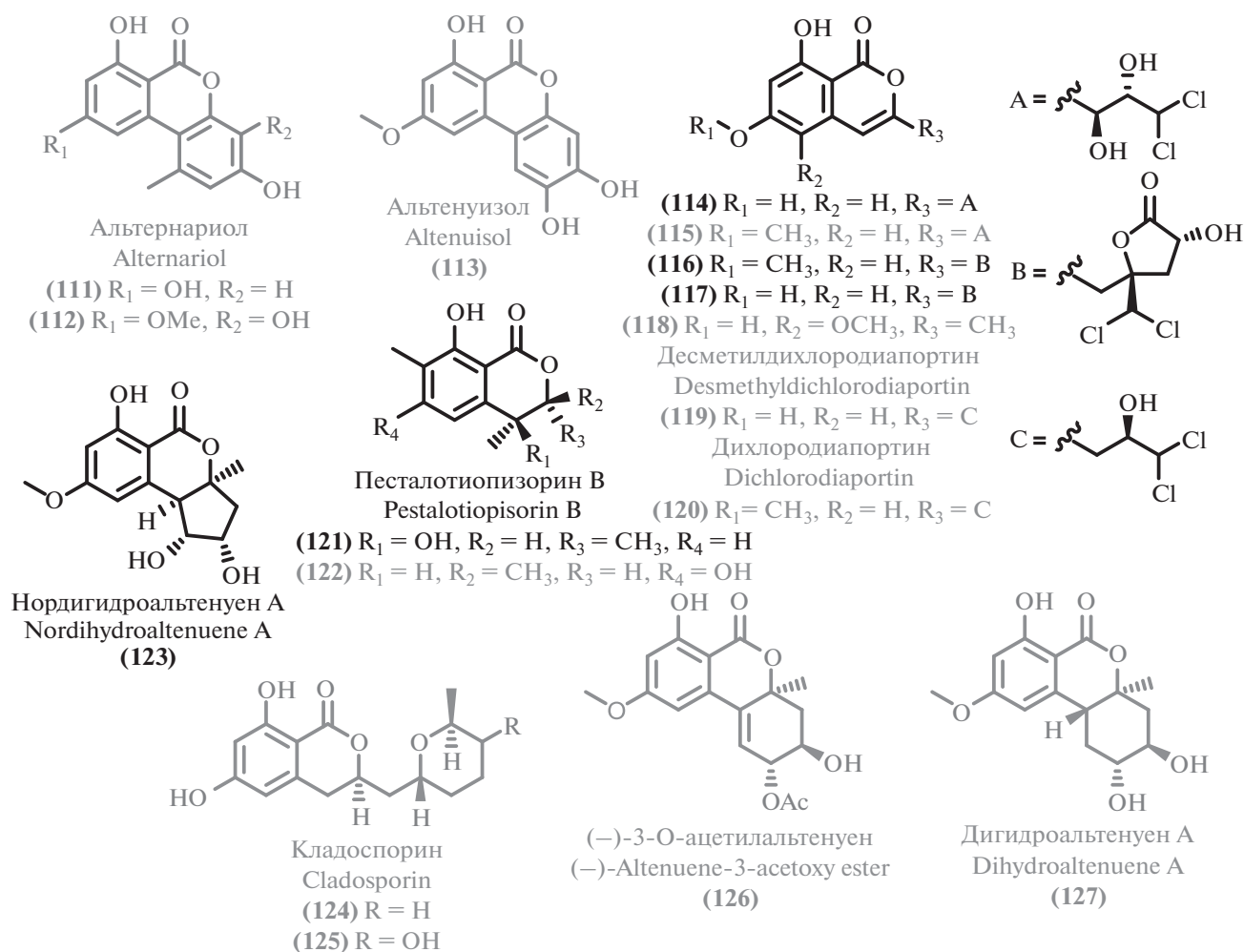


Рис. 9. Искоумарины и дигидроискоумарины.

ранов (171–175) и 5-хлор-3-деоксиизоохрациновую кислоту (176). Из них только производное (161) проявило антибактериальную активность, в т.ч. и противотуберкулезную.

Спектр вторичных метаболитов мангрового гриба рода *Dothiorella* [165] включает ряд фенолов с антибиотической активностью, прежде всего оносящихся к структурному семейству дотиорелонов. Были выделены новые дотиорелоны К–М (152–154), а также известные производные цитоспорона: дотиорелоны А (149) [166], В (150), I (151) [167], цитоспорон А (160) [168].

Новые поликетиды саркоподинолы А, В (167, 168) были выделены из гриба *Sarcopodium* [169], обнаруженного в результате физико-химического скрининга 60 штаммов глубоководных микроорганизмов. Интересно, что соединение (168) проявило более широкий спектр цитотоксического действия, чем (167), что говорит о важности 5'-ОН группы для реализации активности на некоторых клеточных линиях.

Разделение на основании биоактивности экстракта культуральной жидкости термофильного микромицета рода *Penicillium* [73], выделенного из горячего источника в Саудовской Аравии, привело к получению нового фенола (162). Из донного микромицета [59] был выделен 5-(2-гидроксипропил)-2,6-диметилрезорцин (159), не проявляющий биологической активности.

Мангровые эндофиты также оказались ценным источником биологически активных соединений этого типа. Так, из штамма *Colletotrichum gloeosporioides* [113], помимо упомянутого выше бензофенона (75) и лактона (148), был выделен новый поликетид (166). Мангровый эндофит *Cladosporium* sp. [116] стал источником серии новых фенолов (163, 164). Из мангрового гриба *Aspergillus* sp. AV-2 [170] был выделен новый пренилированный бензальдегид диоксоауролауцин (156), а также ряд его известных аналогов, из которых флавоглауцин (157) [171], известный ранее прежде всего как антиоксидант, проявил выраженную цитотоксическую активность.

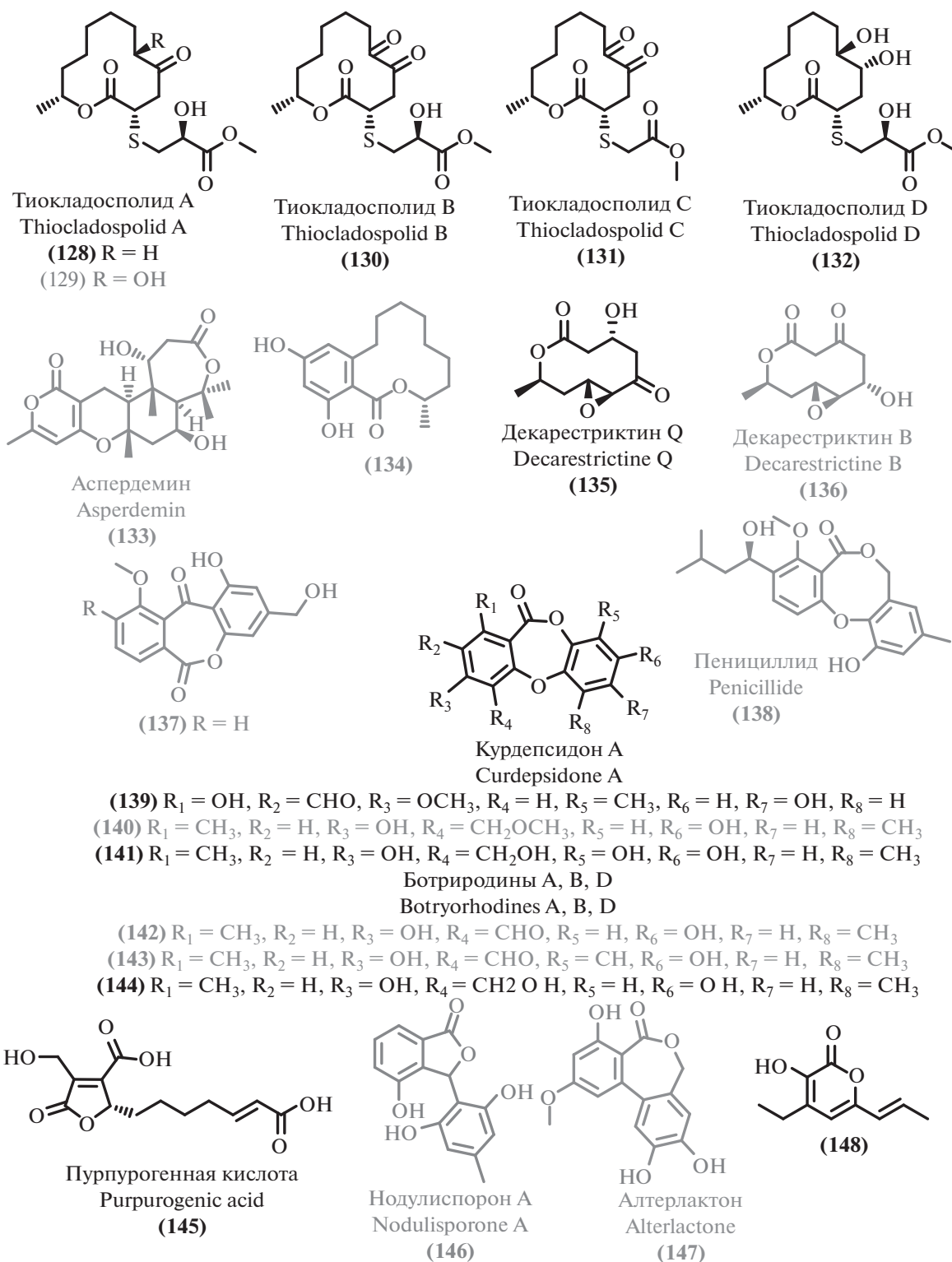


Рис. 10. Лактоны.

Также были выявлены описанные ранее фенолы. При изучении мангрового гриба рода *Cladosporium* [121] были получены известные поликетиды: кладоспорол Е (170) [172], ранее не проявлявший заметной активности, и его более активный

аналог кладоспорол С (169) [173]. Химическое изучение мангрового эндофита *Phyllosticta capitalensis* [141] выявило известный поликетид с антибиотической активностью – 3,4-дигидроксibenзойную кислоту (158) [174, 175].

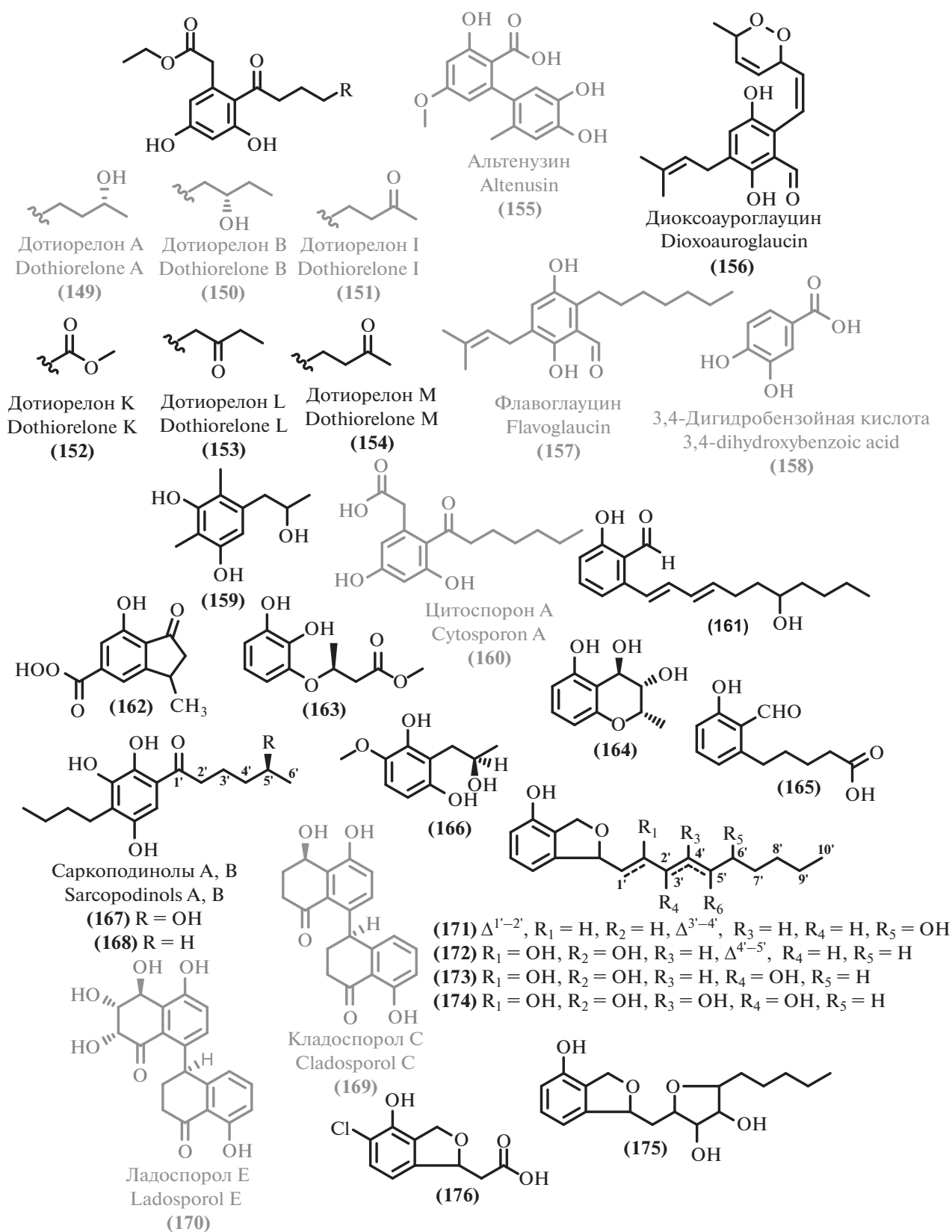


Рис. 11. Фенолы.

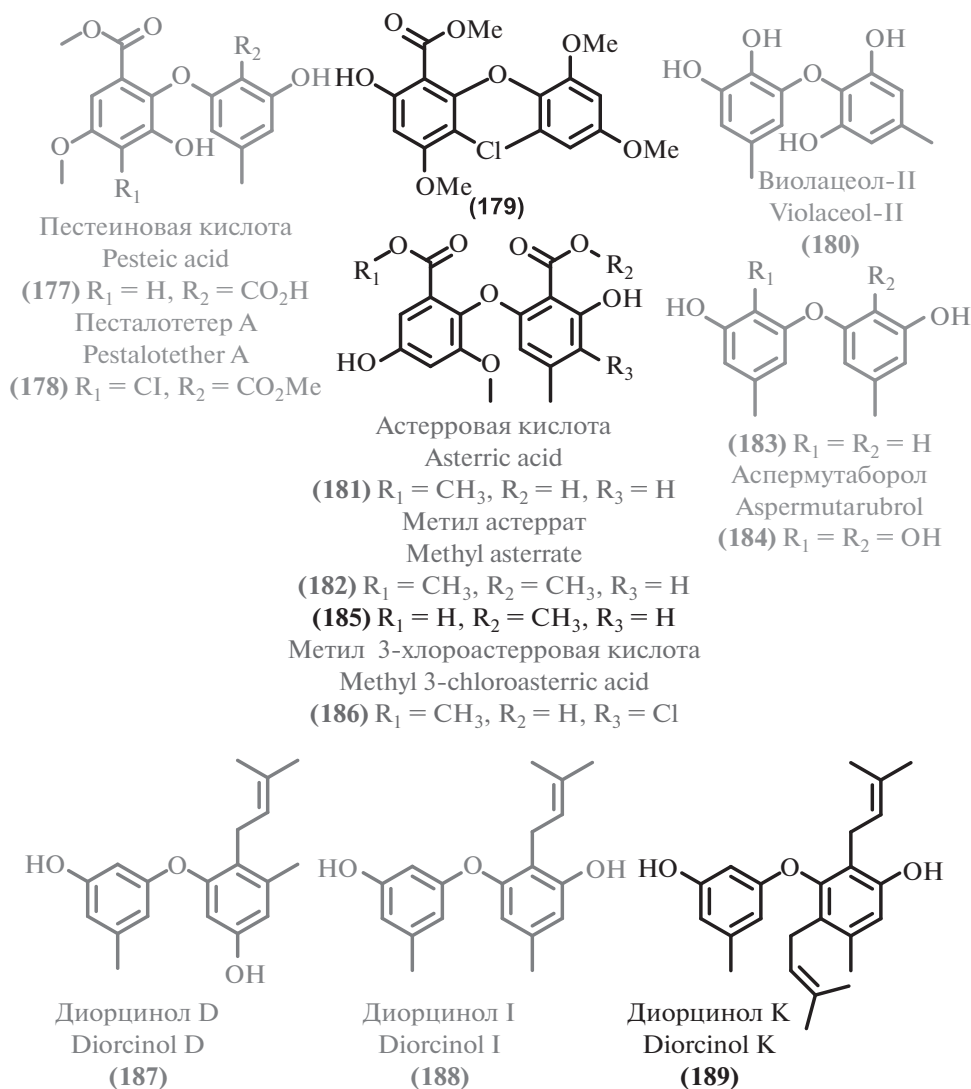


Рис. 12. Дифениловые эфиры.

Помимо фенолов, были выделены родственные дифениловые эфиры (рис. 12), из которых несколько соединений было новыми. Культивирование *Penicillium* sp. – симбионта морской губки – позволило выделить новый хлорированный дифениловый эфир (179) [176].

Остальные дифениловые эфиры оказались известными соединениями. Изучение вторичных метаболитов гриба рода *Pseudopestalotiopsis* [102] выявило описанные поликетиды: пестеивую кислоту (177) и песталотетер А (178) [177]. Донный гриб *Penicillium chrysogenum* МССС 3A00292 [46] продуцирует серию известных антибиотических поликетидов различной природы 3,3'-дигидрокси-5,5'-диметилдифениловый эфир (183) [178], аспермутаборол (184), также известный как виолацеол I [179, 180], виолацеол II (180) [180, 181], аспердемин (133) [163]. Скрининг морских микро-

мицетов на антибактериальную активность выявил штамм-продуцент шести известных метаболитов [74], в том числе и поликетид метил астеррата (182) [182, 183]. Соответствующая астерровая кислота (181) [184] была выделена из культуральной жидкости микромицета рода *Penicillium* мангрового происхождения [124]. Близкие по структуре новый (185) и три известных поликетиды (астерровая кислота (181) [184], метил астеррат (182) [182, 183], метил-3-хлороастерровая кислота (186) [185]) были выделены из мангрового гриба рода *Pleosporales* [186]. Из них заметную активность проявило только известное соединение (186).

Новый антибактериальный дифениловый эфир диорцинол К (189) был выделен из морского микромицета *Aspergillus* sp. CUGB-F046 [187], наряду с известными активными аналогами диорцинолами D, I (187, 188) [188, 189].

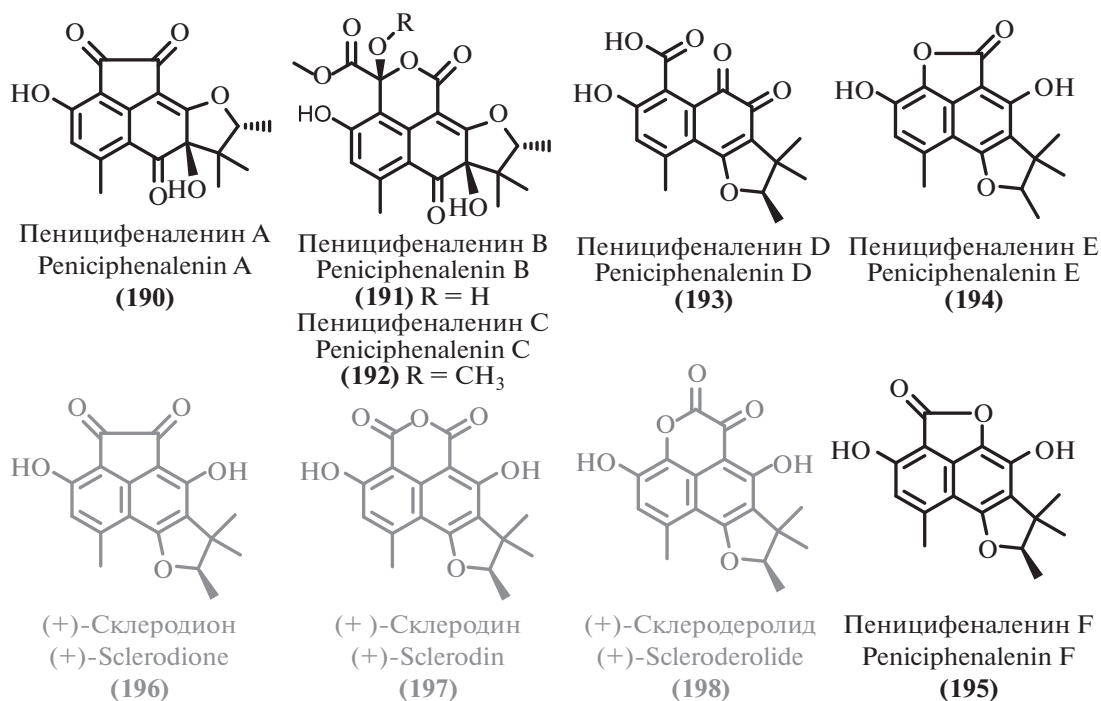


Рис. 13. Производные феналенона.

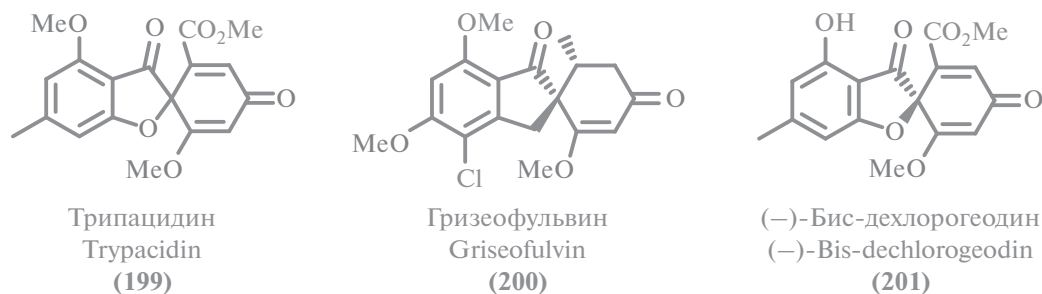


Рис. 14. Соединения гризанового типа.

Феналеноны представляют собой довольно редкий класс природных соединений [190]. При изучении морского гриба рода *Penicillium* [94] были выделены шесть ранее не описанных производных феналенона (рис. 13) – пеницифеналенины А–F (190–195), не проявившие антибиотической активности. При этом известные структурные аналоги (+)-склеродин (197) [191], (+)-склеродеролид (198) [192], (+)-склеродион (196) [193], проявили умеренную цитотоксичность.

Описанные спироциклические метаболиты с гризановым скелетом были обнаружены в качестве вторичных метаболитов экстремофильных микромицетов (рис. 14). Упомянутый выше продуцент ряда бензофенонов и антрахинонов [74] морского происхождения, наряду с упомянутыми

соединениями, синтезирует (-)-бис-дехлорогеодин (201) [194]. Этот ранее описанный метаболит проявил антибактериальную активность и умеренную цитотоксичность. Культивирование симбионта морской губки рода *Penicillium* [176] привело к выделению известного спироциклического антифунгального антибиотика гризеофульвина (200) [131, 195].

Из штамма рода *Aspergillus* [75] был выделен трипацидин (199), ранее известный высокой цитотоксической активностью [196]. Для трипацидина была выявлена противотуберкулезная активность [75].

Азафилоны представляют собой распространенный класс ароматических вторичных метаболитов грибов, обладающих широким спек-



тром биологической активности [197]. Ряд представителей этого семейства, в том числе и новые галогенированные аналоги, был выделен из экстремофильных микромицетов (рис. 14). В рамках применения стратегии OSMAC, в среду для культивирования этого гриба рода *Penicillium* [176] добавили 5% NaBr, что позволило получить еще два бромированных азафилонов — бромофилоны А, В (210, 211). Стереоизомеры (210) и (211) содержат уникальный для азафилонов структурный мотив — ароматическую боковую цепь. Интересно, что бромофилон В (211) оказался заметно более цитотоксичен, чем его изомер бромофилон А (210).

Одновременно ряд структурно родственных азафилонов был выделен из другого гриба рода *Penicillium*, также морского происхождения [198]. Новые выделенные соединения, названные пеницилазафилонами D и E (205, 206), не проявили заметной биологической активности. Ранее описанный (+)-склеротиорин (207) [199], напротив, продемонстрировал заметную противовирусную активность.

Еще одним источником галогенированных азафилонов оказался мангровый микромицет *Diaporthe* sp. SCSIO 41011 [200]. Из культуральной жидкости этого штамма были выделены шесть новых окисленных производных хлороазафилона, названных изохромофилонами А–F (212–215, 202, 203), наибольшую цитотоксическую активность проявил изохромофилон D (215). Наряду с новыми соединениями, был выделен ряд известных аналогов с антибиотической активностью: эпи-изохромофилон II (204) [200, 201] эпи-изохромофилон III (216) [201], изохромофилон III (217) [201]. Из почвенного мангрового продуцента *Penicillium pinophilum* SCAU037 [130] выделены известные азафилоны пинофиллин В (209) [202] и Sch 725680 (208) [202, 203].

При изучении мангрового гриба рода *Cladosporium* [121] помимо новых соединений, был получен известный азафилоновый микотоксин цитринин Н1 (218) [78, 204], представляющий собой спироциклический азафилон. Похожие соединения были получены из гриба морского происхождения [108]: был выделен новый поликетид ксеруцитринин А (219), ксеруцитриновая кислота А (220) [205], пеницитриноны А (221), F (222) [206].

Среди вторичных метаболитов экстремофильных микромицетов было обнаружено существенное число поликетидов линейного строения или содержащих длинные слаборазветвленные фрагменты, в том числе полиненасыщенные (рис. 16).

В результате системного скрининга морских микроорганизмов на антибактериальную активность был обнаружен штамм рода *Aspergillus* [75], продуцирующий сфингофунгин I (239), наряду с известными поликетидами, в том числе близким

по структуре сфингофунгином D (240) [207]. Из гриба *Penicillium janthinellum* [208] были получены два новых гликозилированных алкилрезорцина — резорцинозиды А и В (244, 245) — первые представители структурного семейства резорцинолов, гликозилированные по алкильной, а не ароматической части молекулы. Замещенный резорцинол В (245) проявил выраженную цитотоксичность по отношению к целому ряду клеточных линий, в том время как резорцинол А (244) практически неактивен ( $GI_{50} > 50 \mu M$ ). Из культуральной жидкости штамма штамма *Aspergillus porosus* [209] морского происхождения были получены новые поликетидные метаболиты поросуфенолы А–D (234, 235, 237a, b). Два последних вещества при обычных условиях находятся в динамическом равновесии (линейная 237a и циклическая 237b формы). Психрофильный микромицет, выделенный из Антарктического региона, вида *Penicillium crustosum* HDN153086 [40] оказался продуцентом нового полиенового соединения необычной структуры (238), не проявивший биологической активности. Еще один известный линейный поликетид радиклоновая кислота (236) [210] был выделен из донного гриба *Penicillium chrysogenum* MCCC 3A00292 [46].

Мангровый микромицет рода *Fusarium solani* H918 [211], наряду с известным антибиотиком 1233В (241) [212], продуцирует серию ранее не описанных поликетидов, названных фузаризолинами А–Е (242, 243, 229–231). Несмотря на отсутствие выраженной антибиотической активности, в молекулах этих соединений содержатся редкие структурные мотивы, такие как  $\beta$ - и  $\gamma$ -лактонные циклы в фузаризолинах А (242) и В (243) соответственно. Другой мангровый эндофит *Cladosporium* sp. [116] стал источником линейных поликетидов (232, 233).

Совместное культивирование двух микромицетов экстремофильного происхождения привело к необычному спектру биоактивных вторичных метаболитов. Из совместной культуры глубоководного гриба *Penicillium crustosum* PRB-2, выделенного из Антарктики, и мангрового гриба *Xylaria* sp. HDN13-249 [213] были выделены четыре новых алкилароматических поликетидов, названные пениксиларинами А–D (223–226), а также два известных [214] биосинтетических аналога: 5-(12-гидроксигептадецил)резорцин (227) и 5-(12-сульфогептадецил)резорцин (228). Следует отметить, что соединения (223) и (224) биосинтезируются только при совместном культивировании двух продуцентов, в то время как метаболиты (225–228) могут производиться монокультурой *Xylaria* sp., но в существенно меньших количествах.

Структуры прочих поликетидных вторичных метаболитов приведены на рис. 17, некоторые из которых были описаны впервые. Так, помимо но-

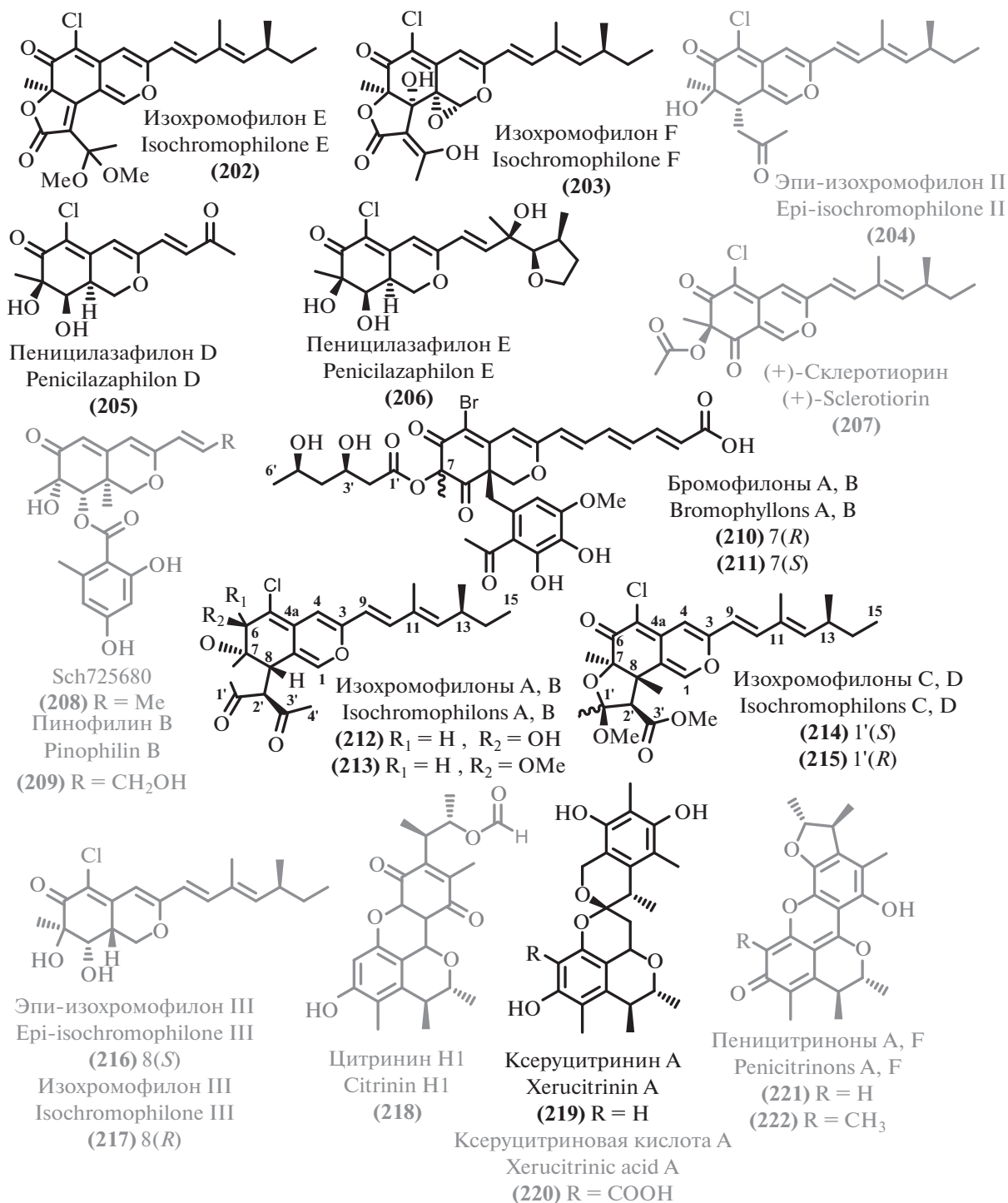


Рис. 15. Азафиллоны.

вых галогенированных азафиллонов культивирование симбионта морской губки рода *Penicillium* [176] привело к выделению известного микотоксина пеницилловой кислоты (249) [215–218]. Серия производных пеницилловой кислоты была выделена также из морского микромицета [42]. В соответствии

со стратегией OSMAC, было проведено совместное культивирование этого микромицета с *Bacillus subtilis*. В результате получены два новых производных пеницилловой кислоты – охраспердилловые кислоты A и B (253, 254). Кроме того, была выделена и сама пеницилловая кислота (249).



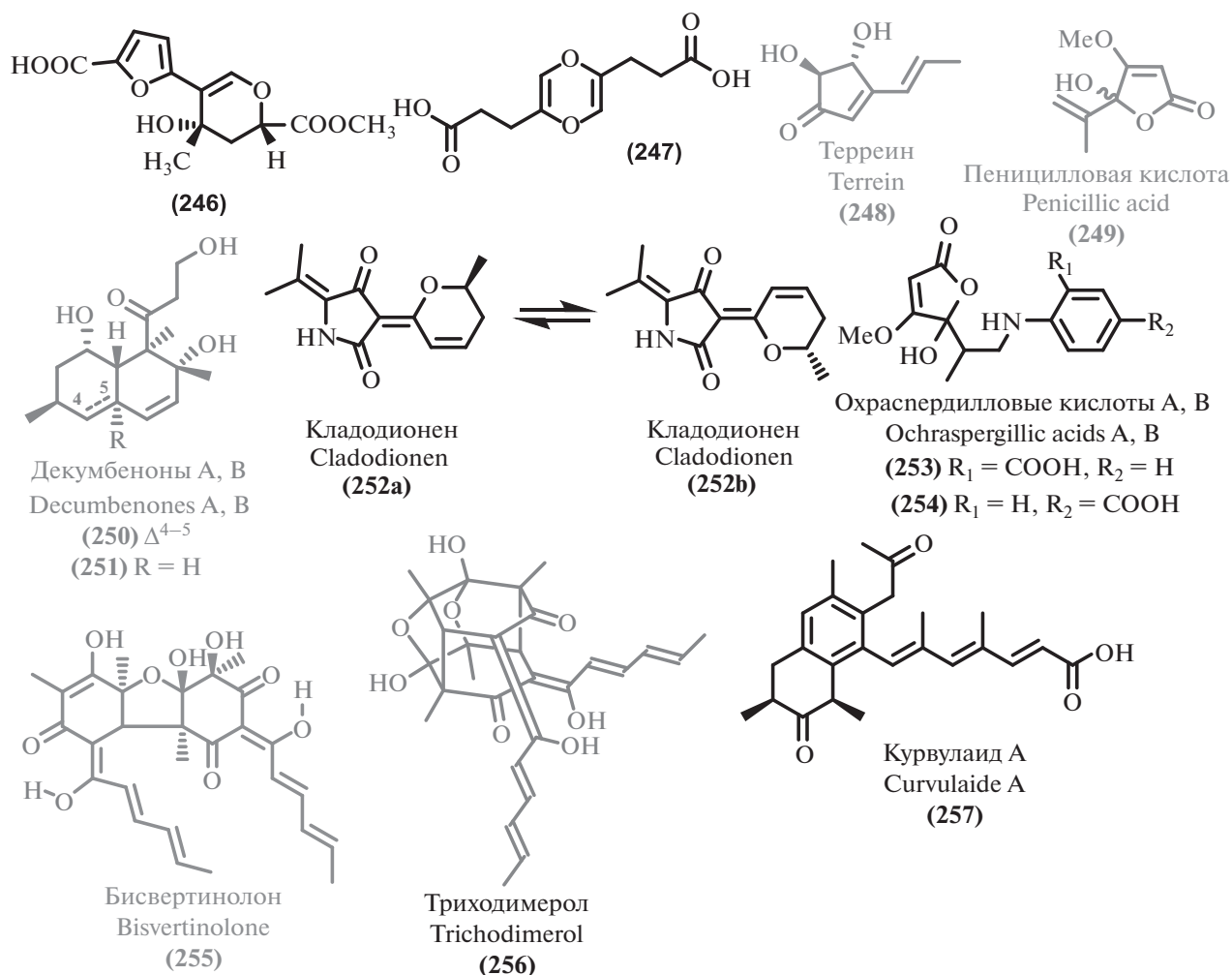


Рис. 17. Прочие поликетиды.

Из морского микромицета рода *Curvularia* sp. был выделен новый макролид, названный курвуларидом А (257) [219], проявивший умеренную антибактериальную активность и цитотоксичность. Новый гибридный поликетид, названный кладионеном (252) [220], был выделен из другого гриба морского происхождения *Cladosporium* sp. OUCMDZ-1635. Кладионен (252) при нормальных условиях представляет собой равновесную смесь двух геометрических изомеров (252a, 252b). Кладионен (252) проявил выраженную цитотоксическую активность.

Разделение на основании биоактивности экстракта культуральной жидкости термофильного микромицета рода *Penicillium* [73], выделенного из горячих источников в Саудовской Аравии, привело к получению нового поликетид (246).

При изучении мангрового гриба рода *Cladosporium* [121] была получена новая активная 1,1'-диоксин-2,2'-дипропионовая кислота (247).

Был выделен также ряд известных антибиотиков различного строения. В том числе, из донного микромицета [59] был выделен триходимерол (256) [221]. Из морского психротолерантного гриба *Aspergillus protuberus* [222], отобранного в результате скрининга серии культивируемых полиэкстремофильных микроорганизмов Баренцева моря на антибактериальную активность, был выделен бисвертинолон (255), известный антибактериальный поликетид группы сорбициллоноидов [223].

Донный гриб *Penicillium chrysogenum* МССС 3A00292 [46] продуцирует известные метаболиты декумбеноны А, В (250, 251) [224], которые были изучены в качестве цитотоксических агентов.

Изучение ряда изолятов микромицетов морского происхождения позволило выделить продуцент известного антибиотика терреина (248) [131, 225], обладающий высокой продуктивностью [226]. Отбор штаммов проводился на основе скрининга антимикробной и цитотоксической активности изолятов.

Таблица 4. Данные о происхождении и биологической активности поликетидов различных структурных типов

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
257	<i>Curvularia</i> sp.	Морской	СТ АВ	IC <sub>50</sub> 12.46 μM (BEL7402/5-Fu) MIC 62.5 μM ( <i>P. gingivalis</i> )	[219]
161	<i>Zopfiella marina</i>	Морской	АТ АВ СТ	MIC 25 μg/mL ( <i>M. tuberculosis</i> H37Ra) MIC 12.5 μg/mL ( <i>B. cereus</i> ) IC <sub>50</sub> 13.6 μg/mL (Vero)	[164]
199 240	<i>Aspergillus fumigatus</i> MF029	Морской	АВ АТ АФ	MIC 50, 50, 12.5, 1.25 μg/mL (MRSA, <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> ) MIC 1.25 μg/mL (BCG) MIC 8, 32, 8, 16 μg/mL ( <i>Cryptococcus neoformans</i> MY 1051, <i>C. neoformans</i> MY 1146, <i>C. neoformans</i> MY 2061, <i>C. neoformans</i> MY 2062) [207] MIC 128 μg/mL ( <i>C. albicans</i> MY 1028, MY 1055, MY 1750) [207] MIC 128, 16, 128, 128 μg/mL ( <i>C. parapsilosis</i> MY 1010, <i>C. pseudotropicalis</i> MY 2099, <i>C. tropicalis</i> MY 1012, <i>S. cerevisiae</i> MY 1976) [207] MIC 64 μg/mL ( <i>A. flavus</i> MF 383)	[75]
201	<i>Aspergillus</i> sp.	Морской	АВ СТ	MIC 15.15, 30.30, 7.53 μM ( <i>V. anguillarum</i> , <i>A. salmonicida</i> , <i>P. aeruginosa</i> ) IC <sub>50</sub> 3.56 – 10.69 μM (Jurkat, A549, HeLa)	[74]
248	<i>Aspergillus terreus</i> S020	Морской	СТ	IC <sub>50</sub> 12.13, 22.53 μM (HCT-116, HepG2) IC <sub>50</sub> 1.1–66.8 μM (MCF-7, PANC-1, HepG2) [131]	[226]
111 112 155 126 113 127 147	<i>Alternaria</i> sp. SCSIO41014	Морской	СТ АВ	EC <sub>50</sub> 1.7 μg/mL (L5178Y) [143] EC <sub>50</sub> 7.8 μg/mL (L5178Y) [143] EC <sub>50</sub> 6.8 μg/mL (L5178Y) [143] EC <sub>50</sub> 0.67 μM (Soybean cell) [147] MIC 45 μg/mL ( <i>S. aureus</i> ATCC 25923) [146] IC <sub>50</sub> 85.4 μM (FabI <i>S. aureus</i> ) [144] MIC 8–32 μg/mL ( <i>S. aureus</i> RN4220, <i>S. aureus</i> (MRSA) CCARM, <i>S. aureus</i> (QRSA) CCARM 3505, <i>B. cereus</i> KCTC 1661) [144] Качественная АВ активность ( <i>S. aureus</i> ATCC 29213, <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6051) [148] MIC 31.25 μg/mL ( <i>S. aureus</i> ) MIC 17.1 μg/mL ( <i>C. albicans</i> ATCC 24433) [146] MIC 35.5 μg/mL ( <i>Trichophyton rubrum</i> 28189) [146] EC <sub>50</sub> 10 μg/mL (L5178Y) [143]	[87]
196 197 198	<i>Penicillium</i> sp. ZZ901	Морской	СТ АВ	IC <sub>50</sub> 60.93 μM (клетки глиомы U87MG) IC <sub>50</sub> 60.81 μM (клетки глиомы C6) MIC 23, 35 μg/mL (MRSA, <i>E. coli</i> ) IC <sub>50</sub> 55.99 μM (клетки глиомы U87MG) IC <sub>50</sub> 44.65 μM (клетки глиомы C6) IC <sub>50</sub> 37.26 μM (клетки глиомы U87MG) IC <sub>50</sub> 23.24 μM (клетки глиомы C6) MIC 7, 9 μg/mL (MRSA, <i>E. coli</i> )	[94]

Таблица 4. Продолжение

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
207	<i>Penicillium sclerotiorum</i> GDST-2013-0415	Морской	AV	IC <sub>50</sub> 19.5–132 μM (HSV, EV71, RSV1)	[198]
210 211 200 249	<i>Penicillium canescens</i>	Морской	CT AF AB	IC <sub>50</sub> 13.9 μM (L5178Y) IC <sub>50</sub> 2.7, 8.9 μM (A2780, L5178Y) IC <sub>50</sub> 20, 35 μM (HeLa, SCC-114) [131] IC <sub>50</sub> 11.6 μg/mL ( <i>C. gloeosporioides</i> ) [195] IC <sub>50</sub> 2.68 μg/mL ( <i>A. solani</i> ) [195] IC <sub>50</sub> 8.9 μM (L5178Y) IC <sub>50</sub> 7.8–29.4 μM (POS1, AT6-1, L929) [217] MIC 111.1 μg/mL ( <i>Agrobacterium tumefaciens</i> , <i>Clavibacter michiganensis</i> subsp. <i>michiganensis</i> , <i>Pectobacterium carotovorum</i> subsp. <i>carotovorum</i> , <i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>Actinidae</i> , <i>Xanthomonas arboricola</i> pv. <i>Pruni</i> , <i>X. axonopodis</i> pv. <i>citri</i> ) [218] MIC 37 μg/mL ( <i>Acidovorax avenae</i> subsp. <i>cattlyae</i> , <i>Burkholderia glumae</i> , <i>X. euversicatoria</i> , <i>Streptomyces scabies</i> ) [218] MIC 12.3 μg/mL ( <i>X. oryzae</i> pv. <i>oryzae</i> ) [218]	[176]
212 214 215 204 216 217 205	<i>Diaporthe</i> sp. SCSIO 41011	Мангровый	CT AP	IC <sub>50</sub> 27–45 μM (ACHN, 786-O, -RC-2) IC <sub>50</sub> 38, 44 μM (786-O, OS-RC-2) IC <sub>50</sub> 8.9–14 μM (ACHN, 786-O, OS-RC-2) IC <sub>50</sub> 10–38 μM (ACHN, 786-O, OS-RC-2) IC <sub>50</sub> 48, 4.9 μM (786-O, OS-RC-2) IC <sub>50</sub> 6.2–10.6 μg/mL (KB, NCI-H187, MCF-7) [201] IC <sub>50</sub> 7.8 μg/mL ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) [201] IC <sub>50</sub> 8.5–30.2 μg/mL (KB, NCI-H187, MCF-7) [201] IC <sub>50</sub> 3.0–4.4 μM (ACHN, 786-O, OS-RC-2)	[200]
145	<i>Penicillium purpurogenum</i> G59	Морской	CT	IC <sub>50</sub> 124.3, 329.9 μM (HL-60, K562)	[159]
177 178 136	<i>Pseudopestalotiopsis</i> sp. PSU-AMF45	Морской	AF	MIC 200 μg/mL ( <i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC90112) MIC 200 μg/mL ( <i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC90112) IC <sub>50</sub> 0.01 μM (HEP-G2) [154]	[102]
245	<i>Penicillium janthinellum</i>	Морской	CT	GI <sub>50</sub> 9.3–31 μM (NUGC-3, HCT-15, NCI- H23, ACHN, PC-3, MDA-MB-231)	[208]
139	<i>Curvularia</i> sp. IFB-Z10	Морской	CT	IC <sub>50</sub> 9.85, 2.46 μM (BEL7402, BEL7402/5-FU)	[155]
124 125	<i>Penicillium pil-tunense</i> KMM 4668	Морской	CT AF	IC <sub>50</sub> 71.74 μM (22Rv1) IC <sub>50</sub> 30 μM ( <i>P. viticola</i> )	[151]

Таблица 4. Продолжение

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
252	<i>Cladosporium</i> sp. OUCMDZ-1635	Морской	СТ	IC <sub>50</sub> 9.1–19.1 μM (MCF-7, HeLa, HCT-116, HL-60)	[220]
255	<i>Aspergillus protuberus</i> MUT 3638	Морской	AB	MIC 30 μg/mL ( <i>S. aureus</i> )	[222]
148	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	Мангровый	AB	MIC 25, 12.5, 12.5, 12.5 μg/mL ( <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. albus</i> )	[113]
166				MIC 25 μg/mL ( <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> )	
154	<i>Dothiorella</i> sp. ML002	Мангровый	AB CT AV	MIC 50 μg/mL ( <i>S. aureus</i> )	[165]
151				MIC 50 μg/mL ( <i>S. aureus</i> )	
149				IC <sub>50</sub> 25–30 μg/mL (Hep-2, HepG2) [166]	
153				MIC 50 μg/mL ( <i>S. aureus</i> )	
160				IC <sub>50</sub> 436–>600 μg/mL ( <i>S. epidermidis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. smegmatis</i> ) [168]	
150				MIC 500 μg/mL (TMV) [227]	
121	<i>Pestalotiopsis</i> sp.	Мангровый	AB	MIC 12.5, 50 μg/mL ( <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> )	[145]
116	<i>Ascomycota</i> sp. CYSK-4	Мангровый	AB AF CT	MIC 50 μg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	[136]
119				MIC 25, 25, 25, 25, 50 μg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> )	
120				MIC 25 μg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> ) MIC 25–50 μg/mL ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ) MIC 150 μg/mL ( <i>R. solani</i> )	
115				IC <sub>50</sub> 17.8 μg/mL (MCF-7) [137] IC <sub>50</sub> 39.6 μg/mL (HepG2) [137]	
115				IC <sub>50</sub> 17.8 μg/mL (MCF-7) [137] IC <sub>50</sub> 39.6 μg/mL (HepG2) [137]	
134	<i>Lasiodiplodia theobromae</i> M4.2-2	Мангровый	CT AB	MIC 25, 25, 25 μg/mL ( <i>S. aureus</i> ATCC 29213, <i>S. aureus</i> ATCC 700699 и <i>E. faecium</i> ATCC 35667)	[156]
140				IC <sub>50</sub> 7.3 μM (L5178Y)	
142				IC <sub>50</sub> 96.97 μM (HeLa) [157] GI <sub>50</sub> 1.67 μM (HUVEC) [157] GI <sub>50</sub> 0.84 μM (K-562) [157] MIC 26.03, 191.60 μM ( <i>A. terreus</i> , <i>F. oxysporum</i> ) [157]	
143				IC <sub>50</sub> 36.41 μM (HeLa) [157] GI <sub>50</sub> 0.07 μM (HUVEC) [157] GI <sub>50</sub> 0.003 μM (K-562) [157] MIC 49.7, 238.8 μM ( <i>A. terreus</i> , <i>F. oxysporum</i> ) [157]	
118	<i>Phyllosticta capitalensis</i>	Мангровый	AB	MIC 25 μg/mL ( <i>P. aeruginosa</i> )	[141]
158				MIC 25 μg/mL ( <i>P. aeruginosa</i> )	

Таблица 4. Продолжение

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
247	<i>Cladosporium</i> sp. JS1-2	Мангровый		<b>MIC 25, 25, 12.5 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. cereus</i> )	
170			AB	<b>MIC 1.56, 12.5 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> )	[121]
169			CT	<b>MIC 6.25, 12.5 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> ) <b>MIC 8–32 µg/mL</b> ( <i>E. coli</i> , <i>V. harveyi</i> , <i>M. luteus</i> ) [173] <b>IC<sub>50</sub> 4–14 µM</b> (H446, A549) [173]	
218	<i>Penicillium</i> sp. ZZ380 <i>Cladosporium</i> sp. JS1-2	Морской Мангровый	AB	<b>MIC 6.25, 12.5, 12.5 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. cereus</i> )	[78] [121]
208	<i>Penicillium pinophilum</i> SCAU037	Мангровый		<b>IC<sub>50</sub> 23.5, 2.6 µM</b> ( <i>M. smegmatis</i> , <i>S. aureus</i> ) <b>MIC 64 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> ) [203] <b>MIC 8–64 µg/mL</b> ( <i>S. cerevisiae</i> PM503, <i>C. albicans</i> C43) [203]	
138			AB	<b>IC<sub>50</sub> 6.7–7.8 µM</b> (Hep-2, RD) [161]	[130]
209			AF CT	<b>IC<sub>50</sub> 62–68.8 µM</b> (A549, BALL-1, HCT116, HeLa, NUGC-3) [202] <b>IC<sub>50</sub> 90.4–99 µM</b> (A549, BALL-1, HCT116, HeLa, NUGC-3) [202]	
157	<i>Aspergillus</i> sp. AV-2	Мангровый	CT	<b>IC<sub>50</sub> 2.87 µM</b> (Caco-2)	[170]
241	<i>Fusarium solani</i> H918	Мангровый	AF	<b>ED<sub>50</sub> 55 µM</b> ( <i>P. theae</i> )	[211]
128	<i>Cladosporium cladosporioides</i> MA-299	Мангровый		<b>MIC 2 µg/mL</b> ( <i>C. gleosporioides</i> ) <b>MIC 1, 8 µg/mL</b> ( <i>Edwardsiella tarda</i> , <i>E. ictarda</i> )	
129				<b>MIC 2, 8 µg/mL</b> ( <i>C. gleosporioides</i> , <i>Bipolaris sorokiniana</i> )	
130				<b>MIC 2 µg/mL</b> ( <i>C. gleosporioides</i> ) <b>MIC 32 µg/mL</b> ( <i>P. piricola</i> Nose) <b>MIC 1 µg/mL</b> ( <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>cucumerinum</i> )	
131			AB AF	<b>MIC 1 µg/mL</b> ( <i>C. gleosporioides</i> ) <b>MIC 32 µg/mL</b> ( <i>P. piricola</i> Nose) <b>MIC 32 µg/mL</b> ( <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>cucumerinum</i> )	[152]
132				<b>MIC 1 µg/mL</b> ( <i>E. ictarda</i> ) <b>MIC 1 µg/mL</b> ( <i>C. gleosporioides</i> ) <b>MIC 32 µg/mL</b> ( <i>P. piricola</i> Nose) <b>MIC 32 µg/mL</b> ( <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>cucumerinum</i> )	



Таблица 4. Продолжение

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
224 225 227 228	Совместное культивирование <i>Penicillium crustosum</i> PRB-2 и <i>Xylaria</i> sp. HDN13-249	Антарктида Мангровый	AB	MIC 100 μM ( <i>B. subtilis</i> ) MIC 6.25, 12.5 μM ( <i>M. phlei</i> , <i>V. parahemolyticus</i> ) MIC 25 μM ( <i>M. phlei</i> ) MIC 12.5, 25 μM ( <i>M. phlei</i> , <i>V. parahemolyticus</i> )	[213]
246 162	<i>Penicillium</i> sp. RO-11	Отложения горячего источника (45–65°C), Саудовская Аравия/Термофил	AB CT	MIC 9.3, 7.4 μg/mL ( <i>Enterobacter xiangfangensis</i> , <i>P. aeruginosa</i> ) MIC 6.3, 5.7 μg/mL ( <i>Escherichia fergusonii</i> , <i>P. aeruginosa</i> ) IC <sub>50</sub> 22 μM (HTB-176)	[73]
167 168	<i>Sarcopodium</i> sp. FKJ-0025	Глубоководный 200 м	CT	IC <sub>50</sub> 47 μg/mL (Jurkat) IC <sub>50</sub> 37–66 μg/mL (Jurkat, HL-60, Panc1)	[169]
233	<i>Cladosporium</i> sp. OUCMDZ-302	Мангровый	CT	IC <sub>50</sub> 10 μM (H1975)	[116]
236	<i>Penicillium chrysogenum</i> MCCC 3A00292	Глубоководный 2076 м	CT	IC <sub>50</sub> 7.70–13.75 μM (BIU-87, ECA109, BEL-7402)	[210]
183 184 180 133	<i>Penicillium chrysogenum</i> MCCC 3A00292	Глубоководный 2076 м	CT AB AF	IC <sub>50</sub> 16.41 μM (BIU-87) MIC 200 μg/mL ( <i>E. coli</i> ) [179] MIC 50–200 μg/mL ( <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. lysodeikticus</i> ) [179] MIC 19.531 μg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>S. saprophyticus</i> , MRSA) [180] MIC 19.531, 156.25, 78.125 μg/mL ( <i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>Salmonella thyphimurium</i> , <i>Shigella sonneii</i> ) [180] IC <sub>50</sub> 9.95 μM (ECA109) MIC 39.062, 78.125, 39.062, 312.5 μg/mL ( <i>S. aureus</i> , MRSA, <i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>Salmonella thyphimurium</i> , <i>Shigella sonneii</i> ) [180] MIC 9.765 μg/mL ( <i>C. albicans</i> ) [180] IC <sub>50</sub> 12.95 μM (BEL-7402)	[46]
182	<i>Aspergillus</i> sp. <i>Pleosporales</i> sp. SK7	Морской Мангровый	CT	IC <sub>50</sub> 30.2–45 μg/mL (HepG2, HL-60, MOLT-3) [182]	[74] [186]
250 251	<i>Penicillium chrysogenum</i> MCCC 3A00292	Глубоководный 2076 м	CT	IC <sub>50</sub> 12.49 μM (ECA109) IC <sub>50</sub> 15.6 μM (ECA109)	[46]

Таблица 4. Окончание

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
122 256 146	<i>Penicillium</i> sp. SCSIO 06720	Глубоководный 4762 м	СТ AF	IC <sub>50</sub> 18.9 µg/mL (K562) [149] MIC 32, 32, 64 µg/mL ( <i>P. oryzae</i> , <i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i> ) [221] Качественная AF активность ( <i>C. albicans</i> , <i>T. harzianum</i> ) [162]	[59]
181	<i>Penicillium citrinum</i> HL-5126	Мангровый	AB CT	IC <sub>50</sub> 21.6 µg/mL (HeLa)	[124]
219 220 221 222	<i>Penicillium citrinum</i> SCSIO 41017	Морской	СТ AB AV	IC <sub>50</sub> 13.0–49.3 µM (SF-268, MCF-7, HepG-2, A549) IC <sub>50</sub> 16.1–55.4 µM (SF-268, MCF-7, HepG-2, A549) MIC 12.5 µg/mL ( <i>B. cereus</i> ) [205] IC <sub>50</sub> 1.3–47.9 µM (SF-268, MCF-7, HepG-2, A549) IC <sub>50</sub> 16.41–115.3 µM (SF-268, MCF-7, HepG-2, A549) IC <sub>50</sub> 14.5 µM (EV71) [206]	[108]
137	<i>Penicillium citrinum</i> SCSIO 41017 <i>Aspergillus sydowii</i> C1-S01-A7	Морской Глубоководный 4950 м	AB	MIC 32.4 µg/mL (MR <i>S. aureus</i> ATCC 43300, MR <i>S. aureus</i> CGMCC) [77]	[108] [77]
186	<i>Pleosporales</i> sp. SK7	Мангровый	CT	IC <sub>50</sub> 25.96 µM (MDA-MB-435)	[186]
189 187 188	<i>Aspergillus</i> sp. CUGB-F046	Морской	AB CT AF	MIC 3.125 µg/mL ( <i>S. aureus</i> , MRSA) MIC 6.25 µg/mL ( <i>S. aureus</i> , MRSA) IC <sub>50</sub> 31.5–48.9 µM (HeLa, K562) [188] IC <sub>50</sub> 23.2–36.3 µM (PC3, A549, A2780, MDA-MB231, HEPG2) [189] MIC 32.0 µg/mL ( <i>C. albicans</i> ) [189] MIC 6.25 µg/mL ( <i>S. aureus</i> , MRSA) IC <sub>50</sub> 29.8–31.6 µM (PC3, HEPG2) [189] MIC 8.0 µg/mL ( <i>C. albicans</i> ) [189]	[187]

### 3. АЛКАЛОИДЫ

При изучении экстремофильных микромицетов было выделено более семидесяти гетероциклических соединений, которые можно отнести к алкалоидам.

Выраженную антибактериальную активность и цитотоксичность проявил новый биосинтетический аддукт двух известных фунгальных метаболитов GKK1032B (258) [228] с производным фенола А, названный пениципирродиэфиром А (259) [229]. Интересно, что GKK1032B (258) был выделен и из другого морского микромицета *Penicillium erubescens* KUFA0220 [114, 230] и также оказался наибо-

лее активным антибиотическим вторичным метаболитом из перечисленных. Из морского гриба *Penicillium* sp. ZZ380 [78] были выделены 7 новых пирроспиронов С–I (260–268), имеющих похожее строение. При этом разница в биологической активности выделенных пирроспиронов существенна. Так, выраженной цитотоксичностью в отношении 4 клеточных линий обладает только пирроспирон G (266). Антибактериальную активность, в том числе в отношении резистентных грамположительных и грамотрицательных бактерий, проявляют пирроспироны С (260), F (264), I (267).

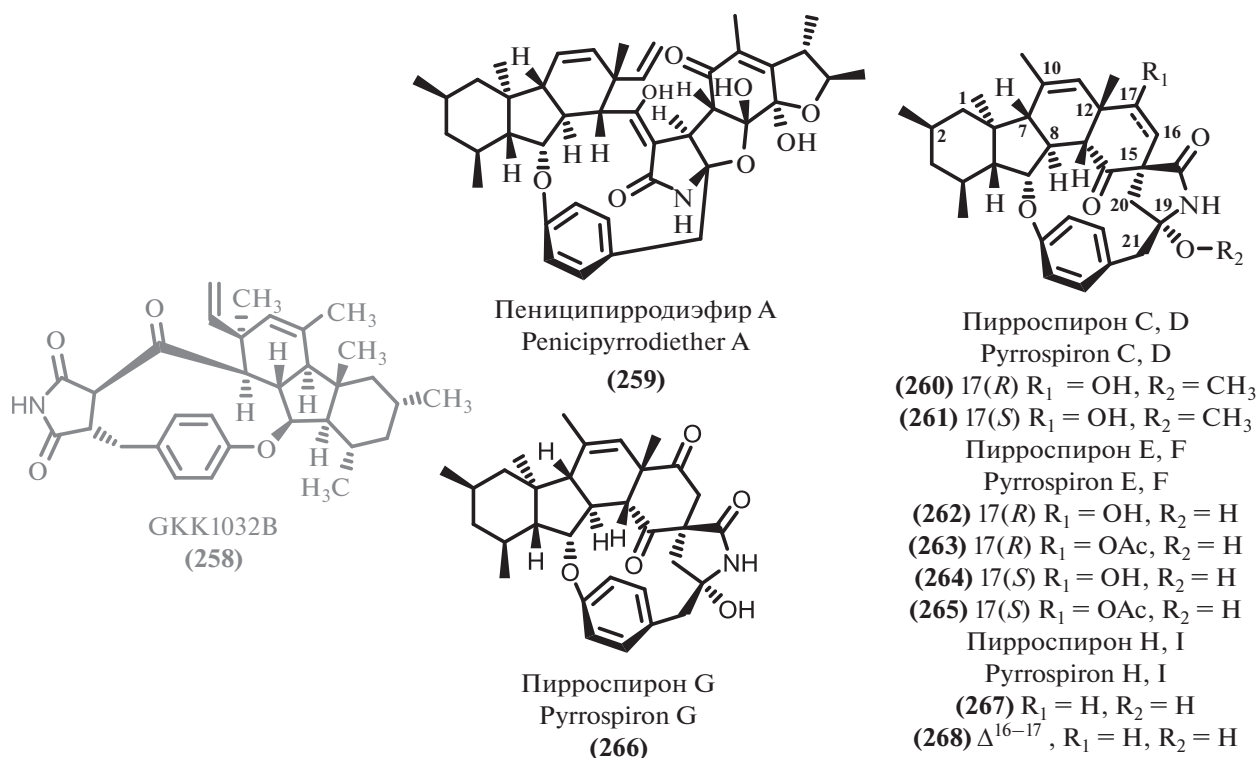


Рис. 18. GKK1032B, пениципирродиэфир А и пирроспироны С-Г.

Экстремофильные микромицеты стали источником ряда алкалоидов, содержащих индоловое ядро и его производные (рис. 19, 20).

Алкалоиды индол-дитерпенового типа (рис. 19) были выделены из микромицетов различного происхождения. Морской гриб рода *Aspergillus* [231] стал источником четырех новых алкалоидов индол-дитерпенового типа, названных аспериндолами А–D (279–282), только один из которых проявил цитотоксическую активность (279). При изучении штамма *Tolyposcladium* sp. XL115 [232], выделенного из почвы угольной шахты, были получены десять новых пренилированных дитерпеновых алкалоидов, названных толипокладинами А–J (269–278), два из которых проявили существенную противомикробную активность (269, 276).

Структуры прочих индоловых алкалоидов обобщены на рис. 20. Два новых алкалоида 4-эпи-секо-шортфинововую кислоту А (300) и ее метиловый эфир (299), наряду с известным биосинтетически связанным аналогом шорфернином А (303) [233], содержащим редкий дикетоморфолиновый мотив, были выделены из эндофита морских водорослей [234].

Ранее неописанные алкалоиды, кандидулин D (296) и преуссин С (329) были выделены из морского гриба *Aspergillus candidus* KUFA0062 [79]

вместе с родственными соединениями, из которых только петромурин С (295) [235] и преуссин (328) [236] ранее проявляли заметную активность. Прочие соединения демонстрировали слабую цитотоксичность: диметиловый эфир астериквинола D (296), кумбицины А, В, D (327, 298, 304) [235].

Глубоководный микромицет *Aspergillus fumigatus* SCSIO 41012 [237] оказался источником большого числа антибиотических вторичных метаболитов. Были выделены два новых алкалоида, названные фумигатовидом Е (283) и F (284), наряду с их ранее описанными структурными аналогами фумикиназолинами С (285) и G (286) [238]; эпиазоналенином А (288) [239].

Интересным примером, помимо вышеупомянутого [213], успешного применения совместного культивирования для диверсификации спектра вторичных метаболитов микромицетов является выделение пяти новых индоловых алкалоидов: 17-гидроксинотоамида D (287), 17-*O*-этилонотоамида М (292), 10-*O*-ацетилсклеротиамида (289), 10-*O*-этилсклеротиамида (290) и 10-*O*-этилнотамида R (293) при совместном культивировании двух морских микромицетов [240].

Изучение взаимосвязи структуры и цитотоксической активности нового индольного алкалоида миссзртина А (291), выделенного из морского

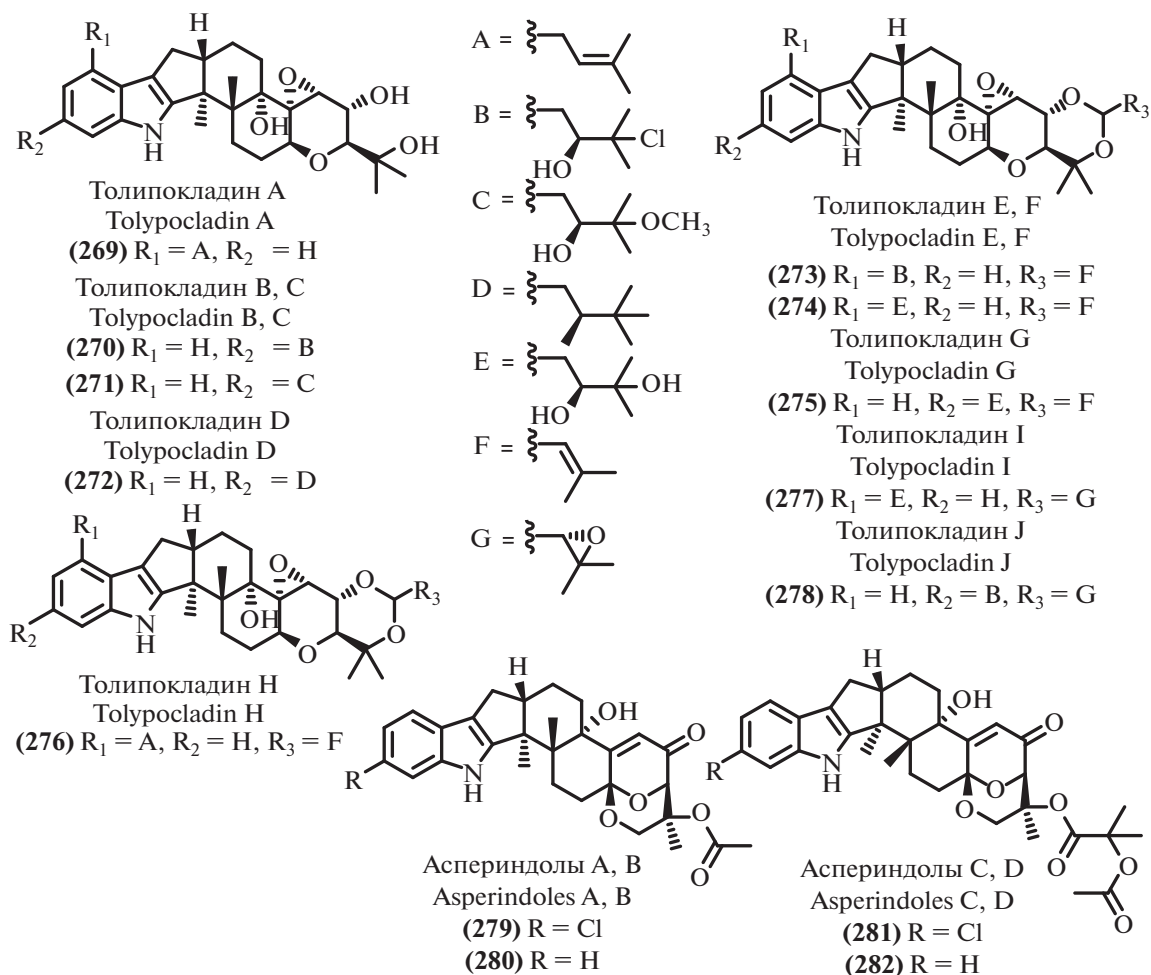


Рис. 19. Толипокладины и аспериндолы.

*Aspergillus* sp. SCSIO XWS03F03 [241], показало существенное влияние функционализации индольного азота на реализацию биологических свойств.

Оригинальные индольные дитерпены, пеницилиндолы А–С (305–307), были выделены из мангрового гриба *Eupenicillium* sp. HJ002 [242]. Пеницилиндолы А (305) и В (306), не содержащие дополнительного цикла, проявили заметную цитотоксическую активность. При этом соединение (305), содержащее ОН-группу в положении 19, оказалось намного активнее карбонильного аналога (306).

Два новых оксииндоловых эписмерных дитерпена, антколорины G (301) и H (302), выделенные из культуральной жидкости мангрового эндофита *Aspergillus versicolor* [243], проявили существенные отличия в биологической активности: умеренную цитотоксичность проявил только эписмер (302).

Ряд выделенных алкалоидов можно рассматривать как производные малеимида и пирролидона (рис. 21). Три новых макроциклических алкалоида,

названных аскомилактами А–С (308–310) были выделены из мангрового эндофита *Didymella* sp. CYSK-4 [244], наряду с известными аналогами фомапирролидонами А и С (311, 312) [245], чье строение было уточнено. Два новых стереоизомерных алкалоида, названные кладоспоритинами А (313) и В (314) были выделены из культуральной жидкости мангрового микромицета *Cladosporium* sp. HNWSW-1 [246], вместе с известным аналогом талароконволютином А (315) [247]. Интересно, что при одинаковой планарной структуре заметную цитотоксичность проявил только кладоспоритин В (314).

Некоторые выделенные алкалоиды можно отнести к производным пиридона (рис. 22). Донный микромицет *Arthrinium* sp. UJNMF0008 [248] продуцирует серию из восьми алкалоидов, содержащих необычные структурные мотивы: артпироны D–K (316–323), вместе с известным аналогом – апиоспорамидом (324) [249].

Системный скрининг морских микромицетов на широкий спектр антибактериальной активно-

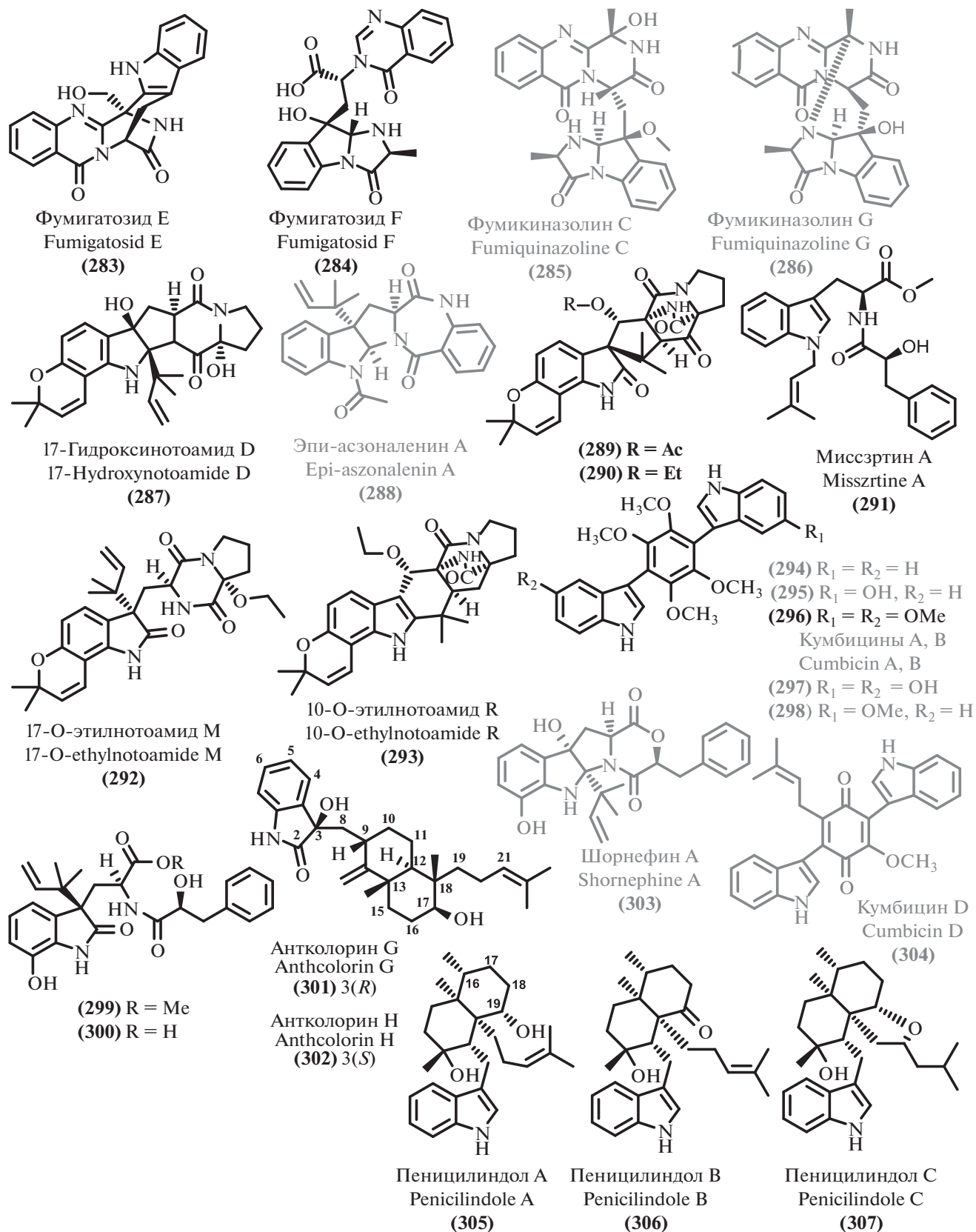


Рис. 20. Индолы и их производные.

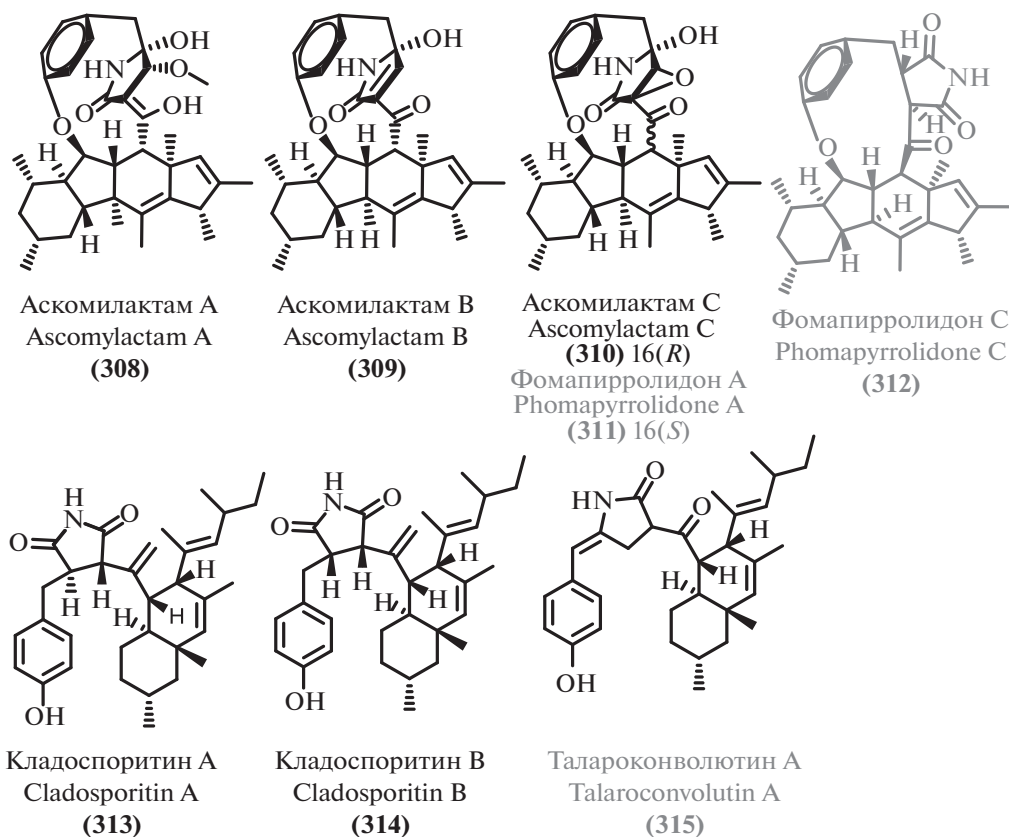


Рис. 21. Производные пирролидона и малеимида.

сти выявил штамм рода *Aspergillus* [75], продуцирующий новый алкалоид хэтоминин А (326), наряду с известным хэтоминином (325) [250].

Термофильный микромицет [126], выделенный из гидротермальных источников, оказался продуцентом ряда антибиотических соединений, наиболее активными из которых оказались известные алкалоиды лепорин А (327) (ранее был описан как инсектицид [251]) и хэтоминин (325) [250].

Из почвенного мангрового продуцента *Penicillium pinophilum* SCAU037 [130] выделен известный алкалоид пеницидон С (330) [252]. При изучении мангрового гриба рода *Cladosporium* [121], наряду с поликетидами, был выделен умеренно активный новый алкалоид 2-ацетоксиметил-3,5,6-триметилпиазин (331). Новый алкалоид акремолин С (332) с умеренной антибактериальной активностью, был выделен из антарктического почвенного гриба *Aspergillus sydowii* SP-1 [44]. Более позднее сообщение [253] предполагает, что это соединение может быть идентично ранее описанному акремолину В, в котором изопропильная группа находится в положении 2', а не 1'. Еще один пиазиновый алкалоид флавакол (333), был повторно выделен из мангрового *Aspergillus* sp. SCSIO41211 [254].

#### 4. ТЕРПЕНОИДЫ, СТЕРОИДЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Значительную часть вторичных метаболитов экстремофильных микромицетов можно отнести к терпеноидам, стероидам или родственным соединениям. Были выделены сесквитерпены и сесквитерпеноиды (334–393) (рис. 24, 25); дитерпены и дитерпеноиды (394–420) (рис. 26); стероиды, стеролы и их производные (421–457) (рис. 27, 28).

Среди сесквитерпеноидов было выделено значительное число ранее не описанных соединений, многие из которых не проявили биологической активности. Например, три новых сесквитерпена песталоотиопсина I–K (334–336), не проявивших активности, были выделены из *Pseudopestalotiopsis* sp. PSU-AMF45 [102]. Новый сесквитерпен (337), не проявившей антибиотической активности, был выделен из мангрового гриба рода *Pleosporeles* [186].

Из морского эндофита *Aspergillus flocculosus* [255] выделены шесть новых сесквитерпенов (338–342), наряду с известными (343–346) [256], принадлежащими к семейству офиоболинов. Все выделенные соединения проявили сильную цитотоксическую активность.

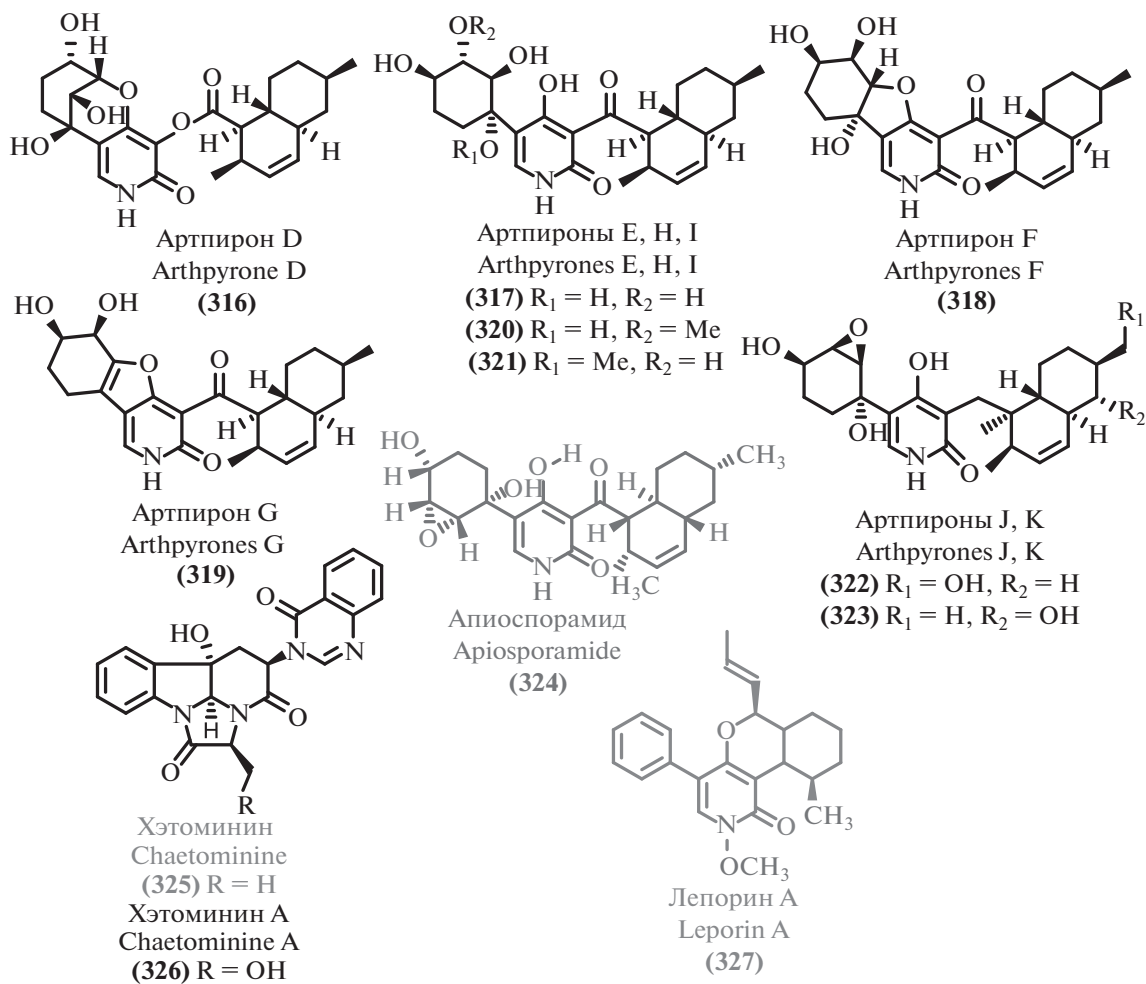


Рис. 22. Производные пиридола.

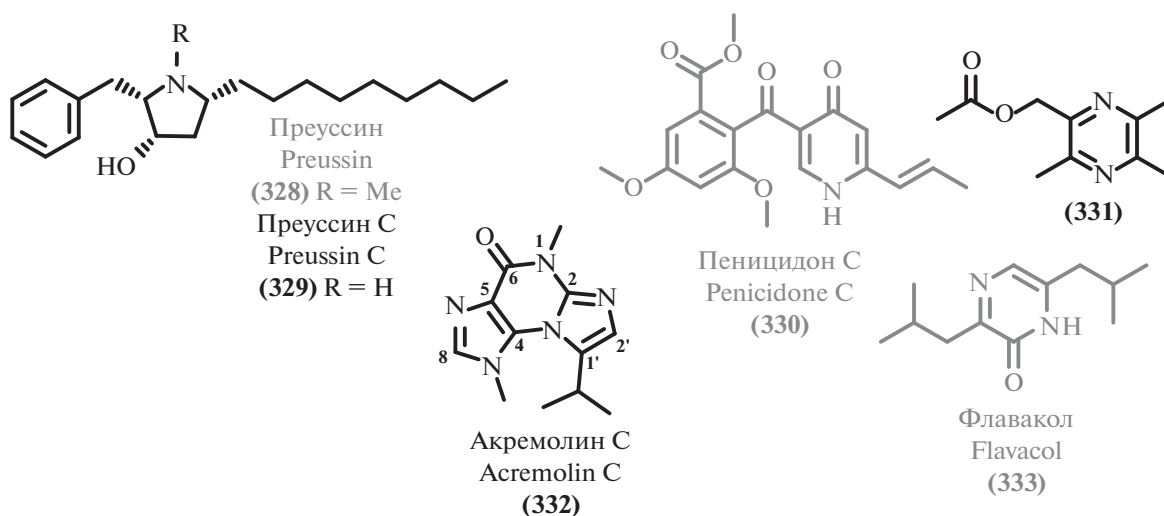


Рис. 23. Прочие алкалоиды.

Таблица 5. Данные о происхождении и биологической активности алкалоидов

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
259	<i>Penicillium</i> sp. ZZ380	Морской	AB CT	MIC 5 µg/mL (MRSA) IC <sub>50</sub> 11.32–29.1 µM (U87-MG, U251, SHG-44, C6)	[229]
258	<i>Penicillium</i> sp. ZZ380 <i>Penicillium erubescens</i> KUFA0220	Морской Морской	AB CT	MIC 8, 16, 32, 8, 32 µg/mL ( <i>E. faecalis</i> ATCC 29212, <i>E. faecium</i> ATCC 19434, <i>S. aureus</i> ATCC 29213, <i>E. faecalis</i> B3/101 (VRE), <i>E. faecium</i> 1/6/63 (VRE)) [114] MIC 48.35 µM ( <i>M. tuberculosis</i> H <sub>37</sub> Ra) [230] IC <sub>50</sub> 14.71–29.55 µM (KB, MCF-7, Vero) [230]	[229] [114]
260	<i>Penicillium</i> sp. ZZ380	Морской	CT AB	IC <sub>50</sub> 10.03–22.12 µM (U87-MG, U251, SHG-44, C6) MIC 4.0, 5.0 µg/mL (MRSA, <i>E. coli</i> )	[78]
261				IC <sub>50</sub> 9.95–22.39 µM (U87-MG, U251, SHG-44, C6) MIC 12.0, 3.0 µg/mL (MRSA, <i>E. coli</i> )	
262				IC <sub>50</sub> 15.76–26.64 µM (U87-MG, U251, SHG-44, C6) MIC 10.0, 11.0 µg/mL (MRSA, <i>E. coli</i> )	
264				IC <sub>50</sub> 8.93 – 22.82 µM (U87-MG, U251, SHG-44, C6) MIC 2.0, 3.0 µg/mL (MRSA, <i>E. coli</i> )	
266				IC <sub>50</sub> 1.06–8.52 µM (U87-MG, U251, SHG-44, C6)	
267				IC <sub>50</sub> 12.89–23.92 µM (U87-MG, U251, SHG-44, C6) MIC 19.0, 4.0 µg/mL (MRSA, <i>E. coli</i> )	
268				IC <sub>50</sub> 7.44–19.18 µM (U87-MG, U251, SHG-44, C6) MIC 4.0, 2.0 µg/mL (MRSA, <i>E. coli</i> )	
292	Совместное культивирование <i>Aspergillus sulphureus</i> и <i>Isaria felina</i>	Морские	CT	IC <sub>50</sub> 10.0 µM (22Rv1)	[240]
299	<i>Aspergillus alabamensis</i> EN-547	Морской	AB	MIC 64.0, 32.0, 32.0, 64.0 µg/mL ( <i>E. coli</i> , <i>Ed. ictaluri</i> , <i>M. luteus</i> , <i>V. alginolyticus</i> )	[234]
300				MIC 16.0, 64.0, 64.0 µg/mL ( <i>E. coli</i> , <i>Ed. ictaluri</i> , <i>M. luteus</i> )	
303				MIC 32, 64, 32, 32 µg/mL ( <i>E. coli</i> , <i>Ed. ictaluri</i> , <i>M. luteus</i> , <i>V. alginolyticus</i> )	
328	<i>Aspergillus candidus</i> KUFA 0062	Морской	CT AB AF	IC <sub>50</sub> 12.3–74.1 µM (HepG2, HT29, HCT116, A549, A375, MCF7, U251, T98G) MIC 32.0 µg/mL ( <i>S. aureus</i> ATCC 29213, <i>E. faecalis</i> ATCC 29212) MIC 32 µg/mL (MRSA, VRE) MBC 64.0 µg/mL (VRE <i>E. faecalis</i> B3/101) MIC 3.1–25 µg/mL ( <i>Candida</i> sp.) [236] MIC 1.6–12.5 µg/mL ( <i>T. menta</i> SC2637, <i>T. rubrum</i> SC9199, <i>M. canis</i> SC9327, <i>A. fumigatus</i> SC 2100) [236]	[79]
329				IC <sub>50</sub> 57.2–215.7 µM (HepG2, HT29, HCT116, A549, A375, MCF7, U251)	
296				IC <sub>50</sub> 73.2–212.5 µM (HepG2, HT29, HCT116, A549, A375, MCF7, U251)	



Таблица 5. Продолжение

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
295				IC <sub>50</sub> 34.8–94.8 μM (HepG2, HT29, HCT116, A549, A375, MCF7) IC <sub>50</sub> 33.2 μg/mL (NS-1 ATCC TIB-18) [235]	
294				IC <sub>50</sub> 28 μg/mL (NS-1 ATCC TIB-18) [235]	
297				IC <sub>50</sub> 43 μg/mL (NS-1 ATCC TIB-18) [235]	
298				IC <sub>50</sub> 72.9–146.4 μM (HepG2, HT29, HCT116, A549, A375) IC <sub>50</sub> 59 μg/mL (NS-1 ATCC TIB-18) [235]	
304				IC <sub>50</sub> 26 μg/mL (NS-1 ATCC TIB-18) [235]	
279	<i>Aspergillus</i> sp.	Морской	СТ	IC <sub>50</sub> 4.86–69.4 μM (PC-3, 22Rv1, LNCaP)	[231]
291	<i>Aspergillus</i> sp. SCSIO XWS03F03	Морской	СТ	IC <sub>50</sub> 3.1 μM (HL60) IC <sub>50</sub> 4.9 μM (LNCaP)	[241]
331	<i>Cladosporium</i> sp. JS1-2	Мангровый	АВ	MIC 12.5 μg/mL ( <i>S. aureus</i> )	[121]
308	<i>Didymella</i> sp. CYSK-4	Мангровый		IC <sub>50</sub> 4.4–6.8 μM (MDA-MB-435, MDA-MB-231, SNB19, HCT116, NCI-H460, PC-3)	
309				IC <sub>50</sub> 4.5–20.0 μM (MDA-MB-435, MDA-MB-231, SNB19, HCT116, NCI-H460, PC-3)	
310			СТ АТ	IC <sub>50</sub> 4.2–7.8 μM (MDA-MB-435, MDA-MB-231, SNB19, HCT116, NCI-H460, PC-3) IC <sub>50</sub> 4.5–6.6 μM (MDA-MB-231, HCT116)	[244]
311				IC <sub>50</sub> 12–29 μM (MDA-MB-435, MDA-MB-231, SNB19, HCT116, NCI-H460, PC-3) IC <sub>50</sub> 17.7 μM (Vero) [245] MIC 20.1–40.1 μg/mL (MABA, LORA) [245]	
312				IC <sub>50</sub> 19.4 μM (Vero) [245] MIC 5.2–13.4 μg/mL (MABA, LORA) [245]	
314	<i>Cladosporium</i> sp. HNWSW-1	Мангровый	СТ	IC <sub>50</sub> 25.6–41.7 μM (BEL-7042, K562, SGC-7901)	[246]
315				IC <sub>50</sub> 14.9–26.7 μM (Hela, BEL-7042)	

Таблица 5. Продолжение

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
269	<i>Tolypocladium</i> sp.	Почва шахты, Ляньюань, Китай		<b>MIC 6.25, 25, 25, 6.25, 25, 6.25, 25 µg/mL</b> ( <i>Alternaria fragariae</i> , <i>Corynespora cassicola</i> , <i>Alternaria alternate</i> , <i>Botrytis cinereal Pers</i> , <i>C. personata</i> , <i>Verticillium dahliae</i> Kleb, <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> ) <b>MIC 25.0, 12.5 µg/mL</b> ( <i>B. cereus</i> , MRSA) <b>IC<sub>50</sub> 16.32–37.8 µM</b> (Huh7, LN229, HCT116, MGC803, A549, MDA231)	
270				<b>MIC 25, 25, 50 µg/mL</b> ( <i>A. fragariae</i> , <i>B. cinereal Pers</i> , <i>C. personata</i> ) <b>MIC 50 µg/mL</b> (MRSA) <b>IC<sub>50</sub> 56.35–128.5 µM</b> (Huh7, LN229, HCT116, MGC803, A549, MDA231)	
271				<b>MIC 25, 12.5, 50 µg/mL</b> ( <i>A. fragariae</i> , <i>C. cassicola</i> , <i>C. personata</i> ) <b>IC<sub>50</sub> 192.8–196.8 µM</b> (Huh7, HCT116)	
272				<b>MIC 50, 25, 50 µg/mL</b> ( <i>A. fragariae</i> , <i>C. cassicola</i> , <i>A. alternate</i> ), <i>B. cinereal Pers</i> , <i>C. personata</i> , <i>V. dahliae</i> Kleb, <i>S. sclerotiorum</i> ) <b>MIC 100.0 µg/mL</b> ( <i>B. cereus</i> ) <b>IC<sub>50</sub> 84.94–114.8 µM</b> (Huh7, LN229, HCT116, MGC803, A549, MDA231)	
273			AB CT	<b>MIC 6.25, 12.5, 12.5 µg/mL</b> ( <i>A. fragariae</i> , <i>C. cassicola</i> , <i>C. personata</i> ) <b>IC<sub>50</sub> 198.6 µM</b> (A549)	[232]
274				<b>MIC 25.0, 12.5 µg/mL</b> ( <i>A. fragariae</i> , <i>C. cassicola</i> ) <b>IC<sub>50</sub> 54.29–157.2 µM</b> (Huh7, LN229, HCT116, MGC803, A549, MDA231)	
275				<b>MIC 6.25, 50, 25, 100 µg/mL</b> ( <i>A. fragariae</i> , <i>A. alternate</i> , <i>B. cinereal Pers</i> , <i>C. personata</i> ) <b>IC<sub>50</sub> 39.94–154.1 µM</b> (Huh7, LN229, HCT116, MGC803, A549, MDA231)	
276				<b>MIC 25.0 µg/mL</b> ( <i>C. personata</i> ),) <b>MIC 12,5 µg/mL</b> ( <i>B. cereus</i> ) <b>MIC 25.0 µg/mL</b> (MRSA, <i>M. lysodeikticus</i> , <i>Bact. paratyphosum</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>S. typhi</i> , <i>P. vulgaris</i> ) <b>IC<sub>50</sub> 31.49–64.49 µM</b> (Huh7, LN229, HCT116, MGC803, A549, MDA231)	
277				<b>MIC 50 µg/mL</b> ( <i>A. fragariae</i> ) <b>MIC 100 µg/mL</b> ( <i>B. cereus</i> ) <b>IC<sub>50</sub> 50.95–129.1 µM</b> (Huh7, LN229, HCT116, MGC803, A549, MDA231)	
278				<b>MIC 25 µg/mL</b> ( <i>A. fragariae</i> ) <b>IC<sub>50</sub> 174.2 µM</b> (A549)	
332	<i>Aspergillus sydowii</i> SP-1	Антарктида	AB	<b>MIC 4.0, 8.0, 32.0, 16.0 µg/mL</b> ( <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , MRSA, MRSE)	[44]

Таблица 5. Окончание

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
327	<i>Aspergillus</i> sp. YQ-13	Осадок гидротермальных жерл, Куэй-шаньтао, Тайвань / Термофил Морской	AB	MIC 8.75, 5.42, 19.67, 1.33, 11.91 µg/mL ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , MRSA)	[126] [75]
325	<i>Aspergillus fumigatus</i>			MIC 21.13, 2.51, 3.72, 0.89, 6.25 µg/mL ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> , MRSA) IC <sub>50</sub> 21.0–28.0 µM (SW1116, K562) [250]	
283	<i>Aspergillus fumigatus</i> SCSIO 41012	Глубоководный 3614 м	AB AF	MIC 12.5, 6.25, 25.0, 6.25, 12.5 µg/mL ( <i>A. baumannii</i> ATCC 19606, <i>A. baumannii</i> ATCC 15122, <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>cucumerinu</i> , <i>S. aureus</i> ATCC 16339, <i>K. pneumonia</i> ATCC 14578)	[237]
284				MIC 6.25 µg/mL ( <i>A. baumannii</i> ATCC 19606)	
286				MIC 6.25, 12.5, 12.5, 12.5, 25.0 µg/mL ( <i>A. baumannii</i> ATCC 15122, <i>S. aureus</i> ATCC 16339, <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>cucumerinu</i> , <i>S. aureus</i> ATCC 29213, <i>K. pneumonia</i> ATCC 14578)	
285				MIC 12.5, 1.5, 0.78, 25.0 µg/mL ( <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>cucumerinu</i> , <i>S. aureus</i> ATCC 16339, <i>S. aureus</i> ATCC 29213, <i>K. pneumonia</i> ATCC 14578)	
288				MIC 50.0, 6.25, 12.5 µg/mL ( <i>A. baumannii</i> ATCC 19606, <i>A. baumannii</i> ATCC 15122, <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>cucumerinu</i> )	
318	<i>Arthrinium</i> sp. UJNMF0008	Глубоководный 3858 м	AB CT	IC <sub>50</sub> 11.4, 8.97 µM ( <i>M. smegmatis</i> ATCC607, <i>S. aureus</i> ATCC25923)	[248]
319				IC <sub>50</sub> 42.8 µM ( <i>S. aureus</i> ATCC25923)	
320				IC <sub>50</sub> 19.4, 8.37 µM ( <i>M. smegmatis</i> ATCC607, <i>S. aureus</i> ATCC25923)	
321				IC <sub>50</sub> 35.3, 14.1 µM ( <i>M. smegmatis</i> ATCC607, <i>S. aureus</i> ATCC25923)	
324				IC <sub>50</sub> 2.20, 1.66 µM ( <i>M. smegmatis</i> ATCC607, <i>S. aureus</i> ATCC25923) IC <sub>50</sub> 19.3, 11.7 µM (U2OS, MG63) [249]	
330	<i>Penicillium pinophilum</i> SCAU037	Мангровый	CT	IC <sub>50</sub> 15.1–20 µg/mL (KB, KBv200) IC <sub>50</sub> 44.3–80.8 µM (SW1116, K562, KB, HeLa) [252]	[130]
333	<i>Aspergillus</i> sp. SCSIO41211	Мангровый	CT	IC <sub>50</sub> 0.15–22.9 µM (H1975, U937, K562, BGC823, MOLT-4, MCF-7, A549, HL60, Huh-7)	[254]
305	<i>Eupenicillium</i> sp. HJ002	Мангровый	CT	IC <sub>50</sub> 1.5–23.3 µM (A549, HeLa, HepG-2)	[242]
306				IC <sub>50</sub> 18.6–47.2 µM (A549, HeLa, HepG-2)	
302	<i>Aspergillus versicolor</i>	Мангровый	CT	IC <sub>50</sub> 43.7 µM (HeLa)	[243]

Нитробензойные сесквитерпеноиды редко встречаются среди природных соединений. Из морского гриба *Aspergillus ochraceus* Јсma1F17 [257] были выделены три новых нитробензоил-сесквитерпеноидов, инсуликолиды В, С и 14-*O*-ацетил-инсуликолид А (351, 352, 349), а также активные известные аналоги (350, 353, 354) [258, 259].

Три новых сесквитерпена эремофиланового типа были выделены из морского гриба *Cochliobolus lunatus* SCSIO41401 [76]. Выделенные соединения принадлежат к структурному семейству дендрифиеллинов и были названы дендрифиеллинами Н–J (355, 347, 348). Два из них (347, 348) проявили высокую цитотоксическую активность, в то время как (355) оказался неактивен, что говорит о критической важности боковой цепи дендрифиеллинов для реализации биологических свойств.

Был изучен спектр вторичных метаболитов мангрового эндофита *Cytospora* sp. [260]. Помимо выделения нового бициклического сесквитерпена сеирикардина D (356), не проявившего биологической активности, была установлена структура восьми известных метаболитов, антибактериальная активность была выявлена у (22*E*,24*R*)-5,8-эпидиокси-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -эргоста-6,9(11),22-триен-3 $\beta$ -ола (357) [261].

Два известных терпена с умеренной антибактериальной активностью – (7*S*)-(+)-гидроксисидоновая кислота (358) [262] и (7*S*, 11*S*)-(+)-12-гидроксисидоновая кислота (359) [263], – были выделены из антарктического почвенного гриба *Aspergillus sydowii* SP-1 [44].

Мангровый эндофит *Aspergillus* sp. ху02 [264] стал источником семи новых фенольных бисаболановых сесквитерпенов (360–364, 366, 367), проявивших слабую антибактериальную активность. Интересно, что эпимеры соединений (361) и (362) оказались полностью неактивными [264]. Также неактивным оказался терпен (367), содержащий *E*-двойную связь вместо *Z*-двойной связи в (366). Активность проявили некоторые ранее описанные аналоги: энгиодонтиумон I (365) [265], гидроксисидоновая кислота (359) [262, 263], (–)-(7*S*)-10-гидроксисидоновая кислота (368) [263, 264].

Четыре новых сесквитерпеноида, названные пенициедесмолами А–D (369–372) были выделены из мангрового эндофита рода *Penicillium*, однако только один из них продемонстрировал слабую цитотоксичность (370) [266].

Шесть сесквитерпеноидов, названных пултининами А–F (373–378) были выделены из морского гриба *Penicillium piltunense* КММ 4668 [151] наряду с известным структурным аналогом пенигрисацидом D (385) [267].

Помимо дитерпеновых алкалоидов, из культуральной жидкости мангрового эндофита *Aspergillus versicolor* [243] было выделено девять (379–384, 386–388) новых сесквитерпенов, два из которых

проявили слабую цитотоксическую активность (7-деокси-7,14-дидегидро-12-ацетокси-сидоновая кислота (386) и ее изомер 7-деокси-7,8-дидегидро-12-ацетокси-сидоновая кислота (387).

Из гриба морского происхождения *Cladosporium* sp. OUCMDZ-1635 [220] был выделен новый аналог абсцизовой кислоты – кладозацид (393).

Не менее распространены по сравнению с сесквитерпенами и их производными среди вторичных метаболитов микромицетов оказались дитерпены и дитерпеноиды (рис. 26).

В некоторых случаях дитерпеноиды выделяли наряду с сесквитерпеновыми метаболитами. Новый сесквитерпеноид 9,10-диолхиновая кислота (389) и дитерпеноид руссоэллол С (404), наряду с известным данкастероном (405) [268, 269], были обнаружены среди вторичных метаболитов морского гриба *Talaromyces purpurogenus* [54]. Культивирование морского гриба *Trichoderma erinaceum* F1-1 [270] привело к выделению четырех новых (близких к известным) терпеноидов различной структуры (дитерпеноида (420) и сесквитерпеноидов (390–392), не проявивших биологической активности [303].

Три новых дитерпеноида долабелланового типа стахатраноны А–С (394–396) и три новых атранона Q–S (397–399) были выделены из морского гриба *Stachybotrys chartarum* [271]. Новые атраноны обладают существенной структурной новизной: атранон Q (397) является первым C<sub>23</sub> атраноном, содержащим пропан-2-оновый мотив, присоединенный к долабеллановому ядру связью С–С; атранон R (398) является первым представителем C<sub>24</sub> атранонов, содержащим в положении С-5–С-6 конденсированный 2-метилтетрагидрофуран-3-карбоксилатный цикл (рис. 26, упомянутые фрагменты выделены красным).

Фракционирование цитоксичных фракций экстракта культуральной жидкости морского штамма *Aspergillus porosus* [209] привело к выделению известного фитотоксина сфэропсидина А (401) [272] [273], с недавнего времени привлекающего интерес в качестве цитотоксического агента [274]. Интересно, что у второго выделенного аналога, очень близкого по строению известного аспергилоида Е (400) [273], активность существенно ниже.

Выделенный из морского коралла гриб *Penicillium* sp. TJ403-1 [51] оказался продуцентом ряда цитотоксических спиродитерпеноидов семейства бревонинов. Новый бревонион О (403) не проявил ценных фармакологических свойств, в то время как известный бревонион I (402) [275] оказался активен в отношении нескольких опухолевых клеточных линий.

Семь новых дитерпенов пимаранового типа – либертелленоны О–S (410–414) и эвтипелленоны А и В (406, 407) – были выделены из культуральной жидкости почвенного Арктического гри-

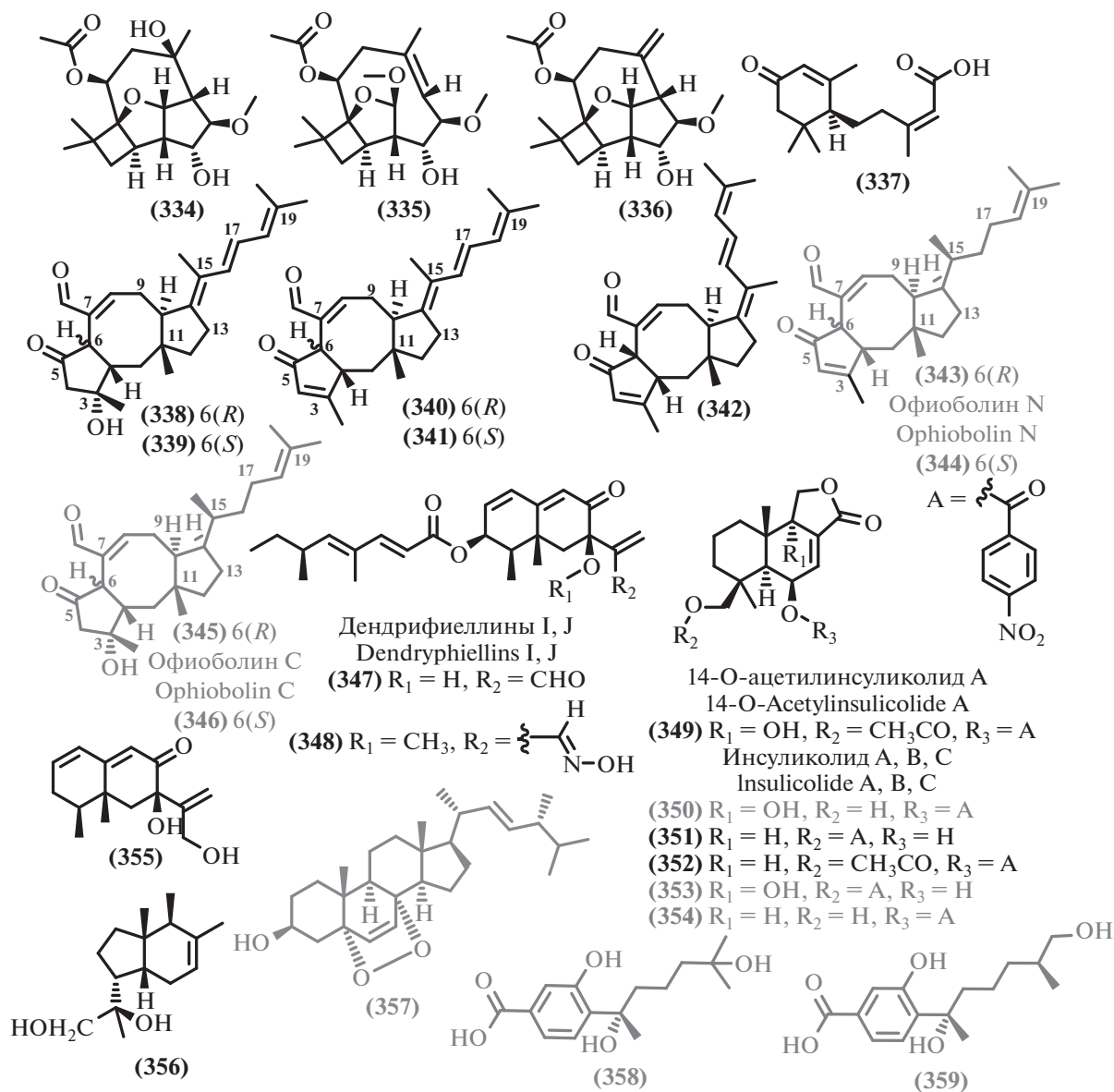


Рис. 24. Сесквитерпены и сесквитерпеноиды.

ба *Eutypella* sp. D-1 [276], наряду с известными либертелленонами H, J (408, 409) [277]. Все выделенные соединения проявили цитотоксичность, а высокое разнообразие структур позволило установить некоторые взаимосвязи структура-активность. Например, метоксилирование в положении C-10 благоприятно для цитотоксического действия, в то время как обращение конфигурации C-13 и гидрокселирование в положении C-14 снижает активность.

Пять новых 20-нор-изопимарановых дитерпеноидов, включая набор из четырех диастереомеров, названных аспевентинами I–L (415–418) и метилированное производное аспевентин M (419), были выделены из морского гриба *Aspergillus wentii* SD-310 [278].

Еще одним структурным семейством выделенных вторичных метаболитов являются соединения, представляющие собой стероиды и родственные соединения. Новые стеролы являются редкостью среди вторичных метаболитов микроорганизмов, что делает интересным обнаружение нового стерола 3,7-дикето-цефалоспорина P<sub>1</sub> (421) в культуральной жидкости глубоководного *Aspergillus fumigatus* SCSIO 41012 [237]. Наряду с новым стеролом, были выделены два известных соединения этого класса: гельволовая кислота (424) [279, 280] и 22-ацетилизосиклоцитринол A (435) [281]. Интересно, что новый стерол (421) проявляет заметную специфическую активность против *Acinetobacter baumannii*. Гельволовая кислота (424) и 7 ее новых производных (422, 423, 425–430) были выделены

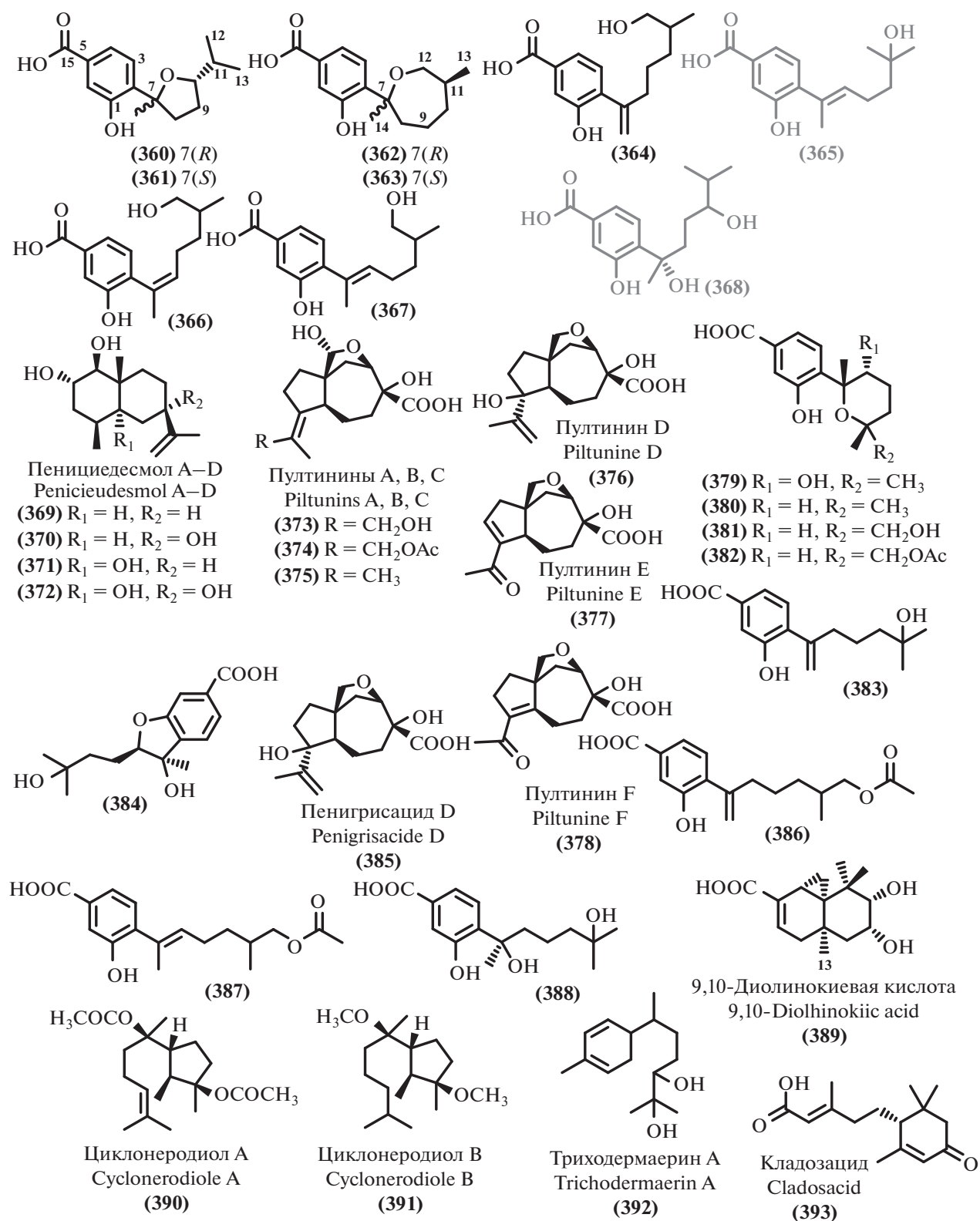


Рис. 25. Сесквитерпены и сесквитерпеноиды.

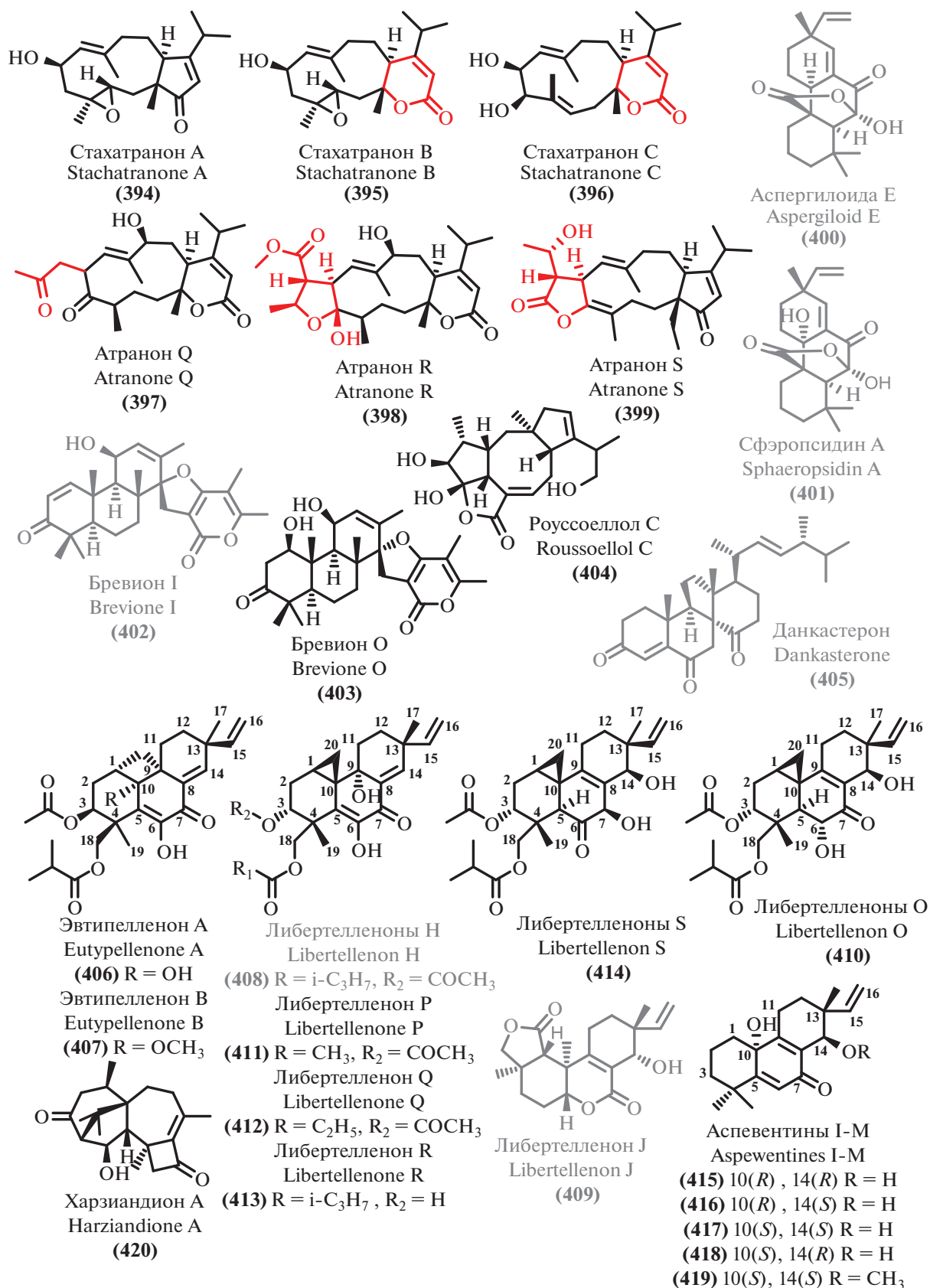


Рис. 26. Дитерпены и дитерпеноиды.

из морского *Aspergillus fumigatus* HNMF0047 [282]. Наибольшую антибиотическую активность из них проявили соединения (**422–424**).

Эндофит морских водорослей *Aspergillus alabamensis* EN-547 [234] стал источником нового стероида эргостанового типа, 28-ацетокси-12 $\beta$ ,15 $\alpha$ ,25-тригидроксиэргоста-4,6,8(14),22-тетраен-3-она (**431**), проявившего слабую антимикробную активность.

20-Ацетокси-16 $\alpha$ -метилпрег-17 $\alpha$ ,19-дигидрокси-(9,11)-эпокси-4-ен-3,18-дион (**433**) и ранее описанный токсичный терпеноид терретонин (**439**) [283], были получены из морского штамма *Penicillium citrinum* SCSIO 41017 [108].

Два новых терпеноида, аспертерпены N (**436**) и O (**437**) были выделены из эндофита морских водорослей *Aspergillus terreus* EN-539 [284] наряду с родственными известными соединениями терретонинами A [285] и G (**440**) [286], стереоконфигурация которых была уточнена. Терретонин G (**444**), как и ранее [286], продемонстрировал слабую антибактериальную активность [284]. Позже из термофильного *Aspergillus terreus* TM8 и морского *Aspergillus terreus* LGO13 [287] был выделен новый терпеноид терретонин O (**442**), предположительно являющийся биосинтетическим предшественником выделенных недавно терретонинов M (**441**) [288] и N (**443**) [289]. Эти соединения окислены по положению C-11, что нетипично для этого класса соединений, но их антибактериальная активность очень низка.

Из глубоководного гриба *Sarocladium kilienne* [290] был получен новый эргостан, сарокладион (**444**), первый стероид, содержащий уникальный 5,10:8,9-дисеко мотив. Помимо нового соединения, было выделено 20 известных соединений, некоторые из которых проявляют антибиотические свойства. Высокая цитотоксическая активность была обнаружена у  $\beta$ -ситостенона (**438**) [291] и 4,6-дигидроксиэвдесмана (**456**) [292]. Умеренную активность проявили 22E-7 $\alpha$ -метокси-5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -эпоксиэргоста-8(14),22-диен-3 $\beta$ -ол (**455**) [293], диосгенин (**457**) [294] и грамистерол (**432**) [291]. Из известных стеролов следует отметить также  $\beta$ -ситостерол (**454**) [295], выделенный из донного *Aspergillus sydowii* C1-S01-A7 [77]. Мангровый *Aspergillus* sp. SCSIO41211 [254] стал источником нового стероида (**434**), не проявившего активности.

Активные вторичные метаболиты глубоководного микробиота *Penicillium granulatum* MC CC 3A00 475 [47] включают несколько соединений стероидной природы: изонуатигенин I (**453**) [296]; пеницистероид A (**446**) [297]; аницеквол (**445**) [298].

Пять новых эргостанов, названных пеницистероидами D–H (**448–452**) были получены из глубоководного штамма *Penicillium granulatum* MCCC 3A00475 [299] наряду с 14 известными стероидами, некоторые из которых проявляют цито-

токсическую активность (прежде всего пеницистероиды A, C (**446, 447**) [297, 300].

## 5. СОЕДИНЕНИЯ СМЕШАННОГО И НЕУСТАНОВЛЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Помимо обобщенных в предыдущих главах соединений, были выделены антибиотические вторичные метаболиты, которые трудно однозначно отнести к одному из вышеупомянутых классов соединений. В ряде случаев очевидно, что для биосинтеза подобных соединений необходима совместная работа ферментной машинерии различных классов (поликетидсинтазы, нерибосомные пептидсинтазы, синтазы жирных кислот, ферменты биосинтеза стеролов, шикиматного пути и др.). В некоторых случаях (особенно для структурно простых соединений) недостаточно данных для подобного биогенетического отнесения.

Изучение природы антимикробной активности экстракта культуры морского микромицета *Penicillium ZZ1283* [301] привело к выделению и установлению структуры 18 метаболитов, один из которых оказался ранее неопианным соединением, названным пурпурид D (**458**), представляющий собой конъюгат сесквитерпена дриманового типа с аминокислотой N-ацетил-L-валином.

Два известных микотоксина – охратоксины A (**464**) и B (**465**) [302, 303], содержащие пептидный и поликетидный фрагменты, – были выделены из морского гриба *Aspergillus ochraceus* [42]. Этиловый эфир охратоксина A (**461**) и его антибиотическая активность были исследованы также при выделении из мангрового гриба *Aspergillus* sp. SCSIO41211 [254].

Упомянутый в Разделе 4 продуцент *Trichoderma erinaceum* F1-1 [270] морского происхождения при культивировании на среде с добавлением L-триптофана существенно изменил спектр синтезируемых вторичных метаболитов. Вместо терпеноидов, в этом случае было выделено 18 ароматических соединений, в том числе шесть новых соединений, названных триходеролидами A–F (**462–467**), из которых только (**463**) проявил слабую цитотоксичность. Также были выделены известные ароматические соединения, проявившие цитотоксические свойства: 3,3'-диметокси-5,5'-диметилдифениловый эфир (**468**) [304], 3-O-метилдиоринол (**469**) [305] и впервые выделенный из природного источника 4'-(2-гидрокси-1,3-пропанил)бис[окси-4,1-фенилен(1-метилэтилиден)]бисфенол (**470**) [306].

Химическое изучение экстракта морского гриба *Truncatella angustata* [307] привело к выделению неопианных ранее пренилированных циклогексанолов, у двух из которых (**471, 472**) обнаружилась противовирусная активность.



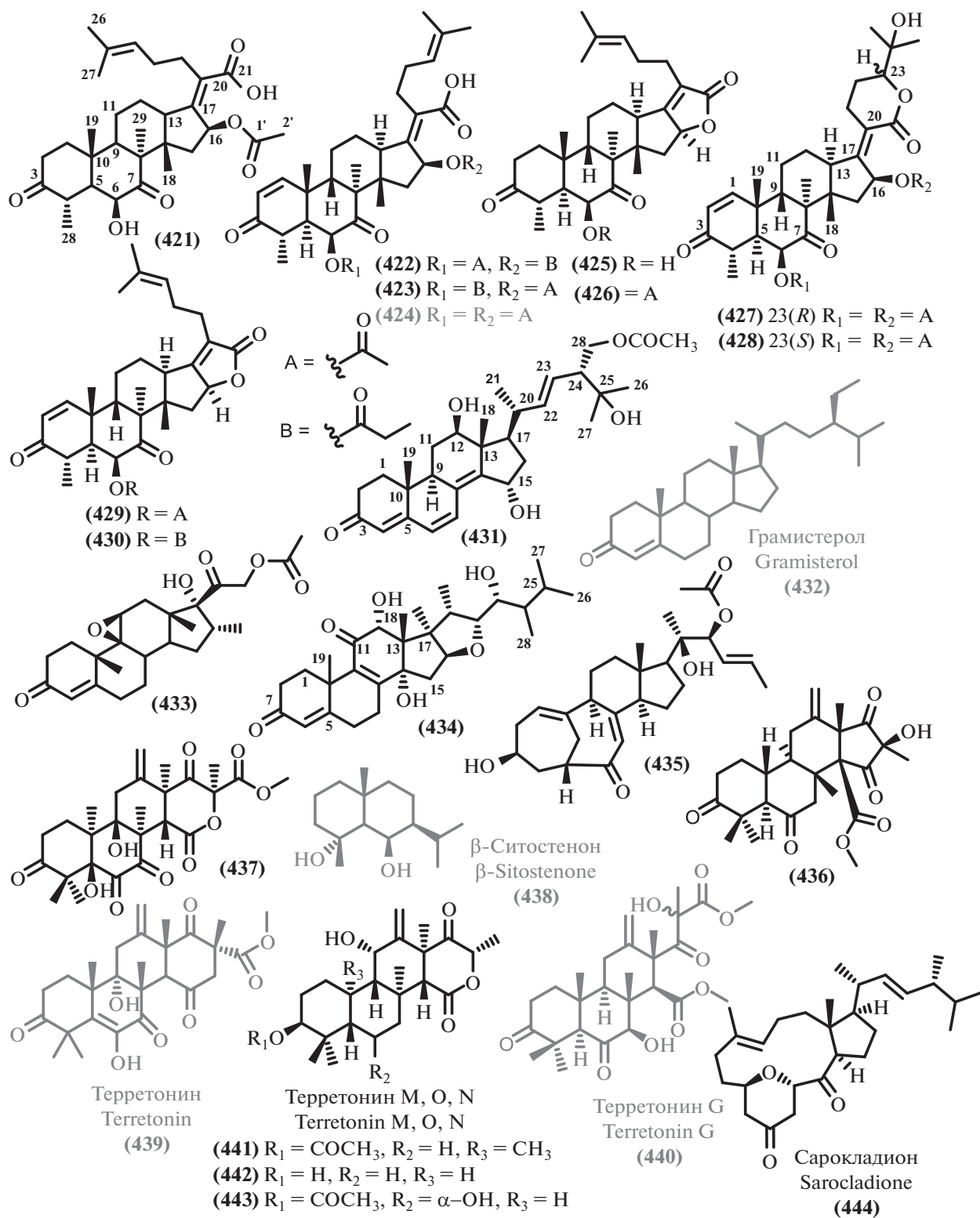


Рис. 27. Стероиды и их производные.

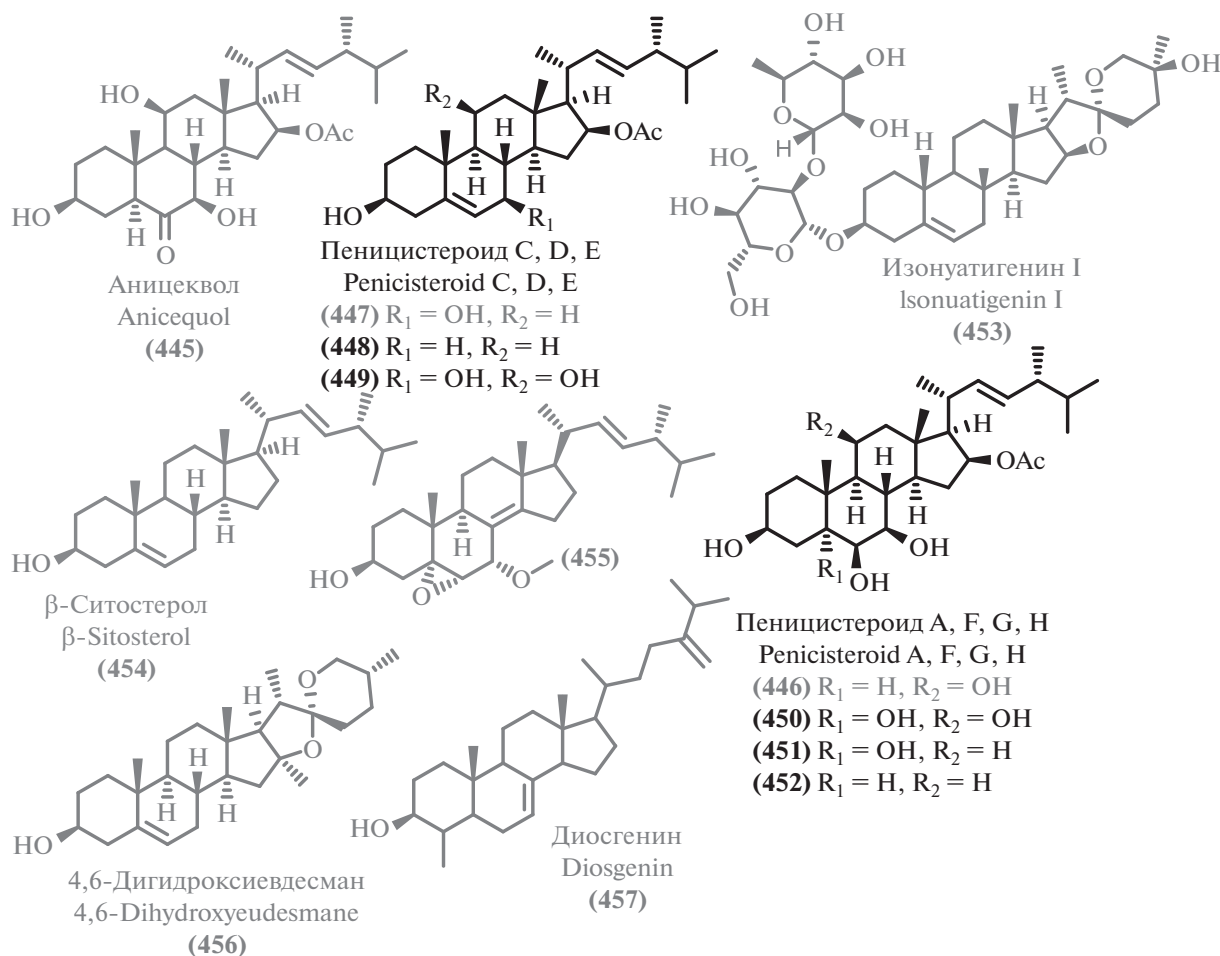


Рис. 28. Стеролы и их производные.

Из морского гриба *Penicillium* sp. LS54 [308] выделен пенициллилактон А (473), являющийся первым природным соединением, содержащим 7-членный лактонный цикл, конденсированный с фурановым кольцом.

Химическое изучение мангрового эндофита *Phyllosticta capitalensis* [141] выявило два известных соединения смешанного биосинтетического происхождения – меротерпеноиды гуигнардоны А (474) и J (475), проявившие антибиотическую активность [309].

Два новых фурандионовых производных с умеренной антифунгальной активностью, асперфурандионы А и В (476, 477) были выделены из морского штамма *Aspergillus versicolor* [310].

Новое производное пентеновой кислоты 1,1'-диоксин-2,2'-дипропановая кислота (478) была получена из мангрового эндофита *Cladosporium* sp. JS1-2 [121] и проявила умеренную антибактериальную активность.

*Talaromyces assiutensis* JTY2 [311] мангрового происхождения стал источником трех новых мета-

болитов – производного циклопентенона талароциклопента А (479), простого эфира пирогаллола талароциклопента В (480) и нового производного итаконовой кислоты талароциклопента С (481), два из которых (479, 480) проявили антибактериальную активность.

Три новых лактона, названные пеницилактонами А–С (482–484), были получены из мангрового *Penicillium* sp. TGM112 [312]. Интересно, что из всех изомеров только (482) проявил антибактериальные свойства.

Две новых пары эимерных производных ацетиламинофена пеницилкви А–D (485–488), проявившие многообещающую активность против фитопатогенных грибов, были получены из культуры *Penicillium herquei* JX4 [313].

Еще один новый полициклический цитотоксичный метаболит альтернатон А (489) был выделен из морского штамма, принадлежащего к роду *Alternaria* [88].

Мангровый эндофит *Cladosporium* sp. JJM22 [314] стал источником двух новых метаболитов (495, 496)

Таблица 6. Данные о происхождении и биологической активности терпеноидов и родственных соединений

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
454	<i>Aspergillus sydowii</i> C1-S01-A7	Глубоководный 4950 м	СТ	IC <sub>50</sub> 50 µg/mL (HepG2)	[77]
421 435	<i>Aspergillus fumigatus</i> SCSIO 41012	Глубоководный 3614 м	AB AF	MIC 50 µg/mL ( <i>A. baumannii</i> ATCC 19606) MIC 12.5, 3.125 µg/mL ( <i>A. baumannii</i> ATCC 15122, <i>K. pneumonia</i> ATCC 14578) MIC 1.5 µg/mL ( <i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>Momordicae</i> ) MIC 100 µg/mL ( <i>S. epidermidis</i> ) [281] MIC 100 µg/mL ( <i>Enterococcus durans</i> ) [281]	[237]
424	<i>Aspergillus fumigatus</i> SCSIO 41012 <i>Aspergillus fumigatus</i> HNMF0047	Глубоководный 3614 м Морской	AB	MIC 25, 12.5 µg/mL ( <i>S. aureus</i> ATCC 16339, 29213) [237] MIC 2, 4 µg/mL (MRSA ATCC 33591, <i>B. subtilis</i> UBC 344) [279] MIC 5.8 µg/mL ( <i>S. aureus</i> ) [280] MIC 4.6 µg/mL ( <i>P. aeruginosa</i> ) [280] MIC 16, 8 µg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus agalactie</i> )	[237] [282]
422 423	<i>Aspergillus fumigatus</i> HNMF0047	Морской	AB	MIC 16 µg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>S. agalactie</i> ) MIC 8, 2 µg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>S. agalactie</i> )	[282]
395 397	<i>Stachybotrys chartarum</i>	Морской	AB AF	MIC 16 µg/mL ( <i>A. baumannii</i> ) MIC 16 µg/mL ( <i>E. faecalis</i> ) MIC 32 µg/mL (MRSA) MIC 8 µg/mL ( <i>C. albicans</i> )	[271]
401 400	<i>Aspergillus porosus</i>	Морской	AB СТ AF	IC <sub>50</sub> 32.6, 35.3 µM ( <i>S. aureus</i> ATCC 25923, <i>S. aureus</i> ATCC BAA-41) IC <sub>50</sub> 4.9 µM (HCT-116 ATCC CCL-247) MIC 10–100 µg/mL ( <i>Botrytis cinerea</i> , <i>Seiridium cardinal</i> , <i>Seiridium cupressi</i> , <i>Colletotrichum acutatum</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>F. solani</i> , <i>Fusicoccum amygdale</i> , <i>Penicillium expansum</i> , <i>Pyrenochaeta lycopersici</i> , <i>Sclerotinia minor</i> , <i>S. wlerotiorum</i> , <i>Verticillium dahliae</i> ) [272] IC <sub>50</sub> 6.74–10.68 µM (KB, SGC-7901, SW1116, A549) [273] IC <sub>50</sub> 71.6, 77.8 µM ( <i>S. aureus</i> ATCC 25923, <i>S. aureus</i> ATCC BAA-41) IC <sub>50</sub> 32.7 µM (HCT-116 ATCC CCL-247)	[209]
431	<i>Aspergillus alabamensis</i> EN-547	Морской	AB	MIC 32, 64 µg/mL ( <i>Ed. ictaluri</i> , <i>V. alginolyticus</i> )	[234]

Таблица 6. Продолжение

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
338	<i>Aspergillus flocculosus</i>	Морской	СТ	IC <sub>50</sub> 0.14–0.24 μM (HCT-15, NUGC-3, NCI-H23, ACHN, PC-3, MDA-MB-231)	[255]
339				IC <sub>50</sub> 0.44–0.63 μM (HCT-15, NUGC-3, NCI-H23, ACHN, PC-3, MDA-MB-231)	
340				IC <sub>50</sub> 0.88–1.40 μM (HCT-15, NUGC-3, NCI-H23, ACHN, PC-3, MDA-MB-231)	
341				IC <sub>50</sub> 1.07–1.50 μM (HCT-15, NUGC-3, NCI-H23, ACHN, PC-3, MDA-MB-231)	
342				IC <sub>50</sub> 1.53–2.01 μM (HCT-15, NUGC-3, NCI-H23, ACHN, PC-3, MDA-MB-231)	
345				IC <sub>50</sub> 0.19–0.43 μM (HCT-15, NUGC-3, NCI-H23, ACHN, PC-3, MDA-MB-231)	
346				IC <sub>50</sub> 0.16–0.36 μM (HCT-15, NUGC-3, NCI-H23, ACHN, PC-3, MDA-MB-231) IC <sub>50</sub> 8 μM (CLL) [256]	
343				IC <sub>50</sub> 0.20–0.30 μM (HCT-15, NUGC-3, NCI-H23, ACHN, PC-3, MDA-MB-231)	
344				IC <sub>50</sub> 0.19–0.42 μM (HCT-15, NUGC-3, NCI-H23, ACHN, PC-3, MDA-MB-231)	
389	<i>Talaromyces purpurogenus</i>	Морской	СТ	IC <sub>50</sub> 12.6–35.7 μM (HL-60, A549)	[54]
404				IC <sub>50</sub> 6.5–25.8 μM (SW480, HL-60, A549, MCF-7)	
405				IC <sub>50</sub> 7.9–23.8 μM (SW480, HL-60, A549, MCF-7) ED <sub>50</sub> 2.2 μg/mL (P-388) 10.1039/a903840j GI <sub>50</sub> 1.8–15.8 μM (38 Human cancer cell lines) [269]	
402	<i>Penicillium</i> sp. TJ403-1	Морской	СТ	IC <sub>50</sub> 4.92–8.6 μM (HL-60, A549, HEP3B) IC <sub>50</sub> 7.44–32.5 μM (MCF-7, A549) [275]	[51]
351	<i>Aspergillus ochraceus</i> Jcma1F17	Морской	СТ AV	IC <sub>50</sub> 23–30 μM (ACHN, OS-RS-2, 786-O)	[257]
349				IC <sub>50</sub> 2.3–5.3 μM (ACHN, OS-RS-2, 786-O)	
352				IC <sub>50</sub> 11–14 μM (ACHN, OS-RS-2, 786-O)	
350				IC <sub>50</sub> 0.89–1.5 μM (ACHN, OS-RS-2, 786-O) IC <sub>50</sub> 2.11–6.35 μM (H1975, U937, K562, BGC823, Molt-4, MCF-7, A549, HeLa, HL60, Huh-7) [258]	
353				IC <sub>50</sub> 4.3–11 μM (ACHN, OS-RS-2, 786-O) IC <sub>50</sub> 1.95–17 μM (H1975, U937, K562, BGC823, Molt-4, MCF-7, A549, HeLa, HL60, Huh-7) IC <sub>50</sub> 17, 9.4 μM (H3N2, EV71) [258]	
354	IC <sub>50</sub> 20–30 μM (ACHN, OS-RS-2, 786-O)				
347	<i>Cochliobolus lunatus</i> SCSIO 41401	Морской	СТ AB	IC <sub>50</sub> 1.41–4.3 μM (ACHN, 786-O, OS-RC-2, HepG-2, SGC7901)	[76]
348				IC <sub>50</sub> 3.1–27 μM (ACHN, 786-O, HepG-2, SGC7901) MIC 1.5–13 μg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> , <i>Pasteurella multocida</i> )	

Таблица 6. Продолжение

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
433 439	<i>Penicillium citrinum</i> SCSIO 41017	Морской	СТ АФ	IC <sub>50</sub> 13.5–18 μМ (SF-268, MCF-7, HepG-2, A549) MIC 125–250 μg/mL ( <i>C. asianum</i> , <i>C. acutatum</i> )	[108]
440	<i>Aspergillus terreus</i> EN-539	Морской	АВ	MIC 32, 8 μg/mL ( <i>M. luteus</i> , <i>S. aureus</i> )	[284]
442 443	<i>Aspergillus terreus</i> TM8 <i>Aspergillus terreus</i> LGO13	Почва Египта (оптимум роста 45–50°C)/ Термофил Морской	АВ АФ	MIC 250 μg/mL ( <i>S. aureus</i> ATCC 6538-P, <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853) MIC 250 μg/mL ( <i>S. aureus</i> ATCC 6538-P, <i>B. cereus</i> ATCC 11778, <i>C. albicans</i> ATCC 10231) Качественная АВ активность ( <i>E. coli</i> DSMZ 1058, <i>B. subtilis</i> DSMZ 704, <i>P. agarici</i> DSMZ 11810, <i>M. luteus</i> DSMZ 1605, <i>S. warneri</i> DSMZ 20036) [289]	[287]
386 387	<i>Aspergillus versicolor</i>	Мангровый	СТ	IC <sub>50</sub> 83.8 μМ (HeLa) IC <sub>50</sub> 53.5 μМ (HeLa)	[243]
357	<i>Cytospora</i> sp.	Мангровый	АВ	MIC 233.3, 58.3, 58.3 μg/mL (MRSA, <i>B. subtilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> )	[260]
361 362 364 365 368	<i>Aspergillus</i> sp. xy02	Мангровый	АВ	IC <sub>50</sub> 32.2 μМ ( <i>S. aureus</i> ATCC 25923) IC <sub>50</sub> 36 μМ ( <i>S. aureus</i> ATCC 25923) IC <sub>50</sub> 41.9 μМ ( <i>S. aureus</i> ATCC 25923) IC <sub>50</sub> 33.4 μМ ( <i>S. aureus</i> ATCC 25923) MIC 256 μg/mL ( <i>B. subtilis</i> ) [265] IC <sub>50</sub> 36.3 μМ ( <i>S. aureus</i> ATCC 25923) MIC 8, 32 μg/mL ( <i>V. harveyi</i> , <i>V. parahemolyticus</i> ) [263] MIC 32 μg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>A. hydrophilia</i> ) [263]	[264]
370	<i>Penicillium</i> sp. J-54	Мангровый	СТ	IC <sub>50</sub> 90.1 μМ (K-562)	[266]
410 411 412 413 414 406 407 408 409	<i>Eutypella</i> sp. D-1	Арктика	СТ	IC <sub>50</sub> 2.2–6 μМ (HeLa, MCF-7, HCT-116, PANC-1, SW1990) IC <sub>50</sub> 1–3.6 μМ (HeLa, MCF-7, HCT-116, PANC-1, SW1990) IC <sub>50</sub> 0.8–2.1 μМ (HeLa, MCF-7, HCT-116, PANC-1, SW1990) IC <sub>50</sub> 26.6 μМ (PANC-1) IC <sub>50</sub> 29.4 (HCT-116) IC <sub>50</sub> 10.3–13.1 μМ (HeLa, MCF-7, HCT-116, PANC-1, SW1990) IC <sub>50</sub> 6–8.4 μМ (HeLa, MCF-7, HCT-116, PANC-1, SW1990) IC <sub>50</sub> 0.3–1.8 μМ (HeLa, MCF-7, HCT-116, PANC-1, SW1990) IC <sub>50</sub> 3.31–44.1 μМ (U251, SW-1990, SG7901, MCF-7, Huh-7, HeLa, H460) [277]	[276]

Таблица 6. Продолжение

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
358	<i>Aspergillus sydowii</i> SP-1	Антарктида Мангровый		<b>MIC 0.5, 1, 0.25, 0.5 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> , MRSA, <i>S. epidermidis</i> , MRSE)	
359	<i>Aspergillus</i> sp. ху02		AB AF	<b>MIC 0.5, 1, 0.25, 0.5 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> , MRSA, <i>S. epidermidis</i> , MRSE) [44] <b>IC<sub>50</sub> 34 µM</b> ( <i>S. aureus</i> ATCC 25923) [264] <b>MIC 0.5 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> ) [263] <b>MIC 32 µg/mL</b> ( <i>Gaeumannomyces graminis</i> ) [263]	[44] [264]
446	<i>Penicillium granulatum</i> MCCC 3A00475	Глубоководный 2284 м	CT AF	<b>IC<sub>50</sub> 8.2 µM</b> (HepG2) [47] <b>IC<sub>50</sub> 4.1–12.5 µM</b> (A549, SHG-44, HepG2, BIU-87, ECA-109, Hela-S3, PANC-1, BEL-7402) [299] <b>IC<sub>50</sub> 15–40 µg/mL</b> (HeLa, SW1990, NCI-H460) [297] <b>Качественная AF активность</b> ( <i>Aspergillus niger</i> ) [297]	[47] [299]
453	<i>Penicillium granulatum</i> MCCC 3A00475	Глубоководный 2284 м	CT	<b>IC<sub>50</sub> 8.6 µM</b> (HepG2) <b>IC<sub>50</sub> 1.2 µM</b> (DLD-1 cells on polyHEMA-coated) [298] <b>IC<sub>50</sub> 40 µM</b> (DLD-1 cells on uncoated plates) [298]	[47]
449	<i>Penicillium granulatum</i> MCCC 3A00475	Глубоководный 2284 м		<b>IC<sub>50</sub> 5.5–8.3 µM</b> (A549, SHG-44) <b>IC<sub>50</sub> 4.8–14.4 µM</b> (A549, SHG-44, HepG2, BIU-87, ECA-109, Hela-S3, PANC-1, BEL-7402) <b>IC<sub>50</sub> 4.4–9.2 µM</b> (A549, HepG2, BIU-87, ECA-109, Hela-S3) <b>IC<sub>50</sub> 4.4–9.9 µM</b> (A549, SHG-44, ECA-109, Hela-S3, PANC-1) <b>Качественная AF активность</b> ( <i>C. albicans</i> ATCC 10231, <i>S. cerevisiae</i> ATCC 9080) [300] <b>Качественная AB активность</b> ( <i>S. aureus</i> ATCC 6538-P, <i>B. cereus</i> ATCC 11778, <i>B. subtilis</i> ATCC 6633) [300]	[299]
451			CT		
452					
447					
385	<i>Penicillium griseofulvum</i>	Глубоководный 1420 м	CT	<b>IC<sub>50</sub> 28.7 µM</b> (ECA-109)	[267]
415	<i>Aspergillus wentii</i> SD-310	Глубоководный 2038 м		<b>MIC 8, 32, 8, 8 µg/mL</b> ( <i>E. tarda</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>V. harveyi</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> ) <b>MIC 32, 8, 8, 8 µg/mL</b> ( <i>E. coli</i> , <i>E. tarda</i> , <i>V. harveyi</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> ) <b>MIC 32 µg/mL</b> ( <i>Aeromonas hydrophilia</i> , <i>V. anguillarum</i> ) [278] <b>MIC 32, 32 µg/mL</b> ( <i>E. tarda</i> , <i>V. harveyi</i> ) <b>MIC 32, 32 µg/mL</b> ( <i>V. anguillarum</i> , <i>V. harveyi</i> ) <b>MIC 4 µg/mL</b> ( <i>F. graminearum</i> )	[278]
416			AB AF		
417					
418					
419					
432	<i>Sarocladium kiliense</i>	Глубоководный 5070 м		<b>IC<sub>50</sub> 25.8 µM</b> (HeLa-S3) <b>IC<sub>50</sub> 9.2 µM</b> (HeLa-S3) <b>IC<sub>50</sub> 44.2 µM</b> (HeLa-S3) <b>IC<sub>50</sub> 9.3 µM</b> (HeLa-S3) <b>IC<sub>50</sub> 30.1 µM</b> (HeLa-S3) <b>IC<sub>50</sub> 70 µM</b> (A549) [293]	[290]
438			CT		
457					
456					
455					

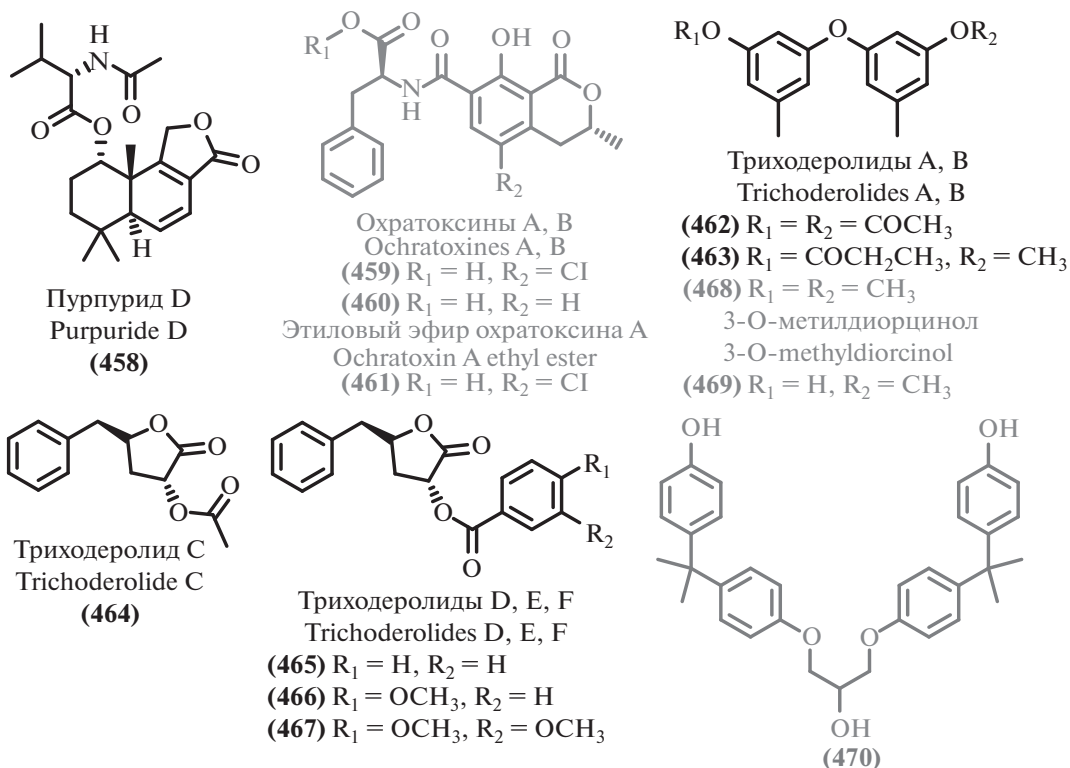


Рис. 29. Пурпурид, охратоксины, триходеролиды.

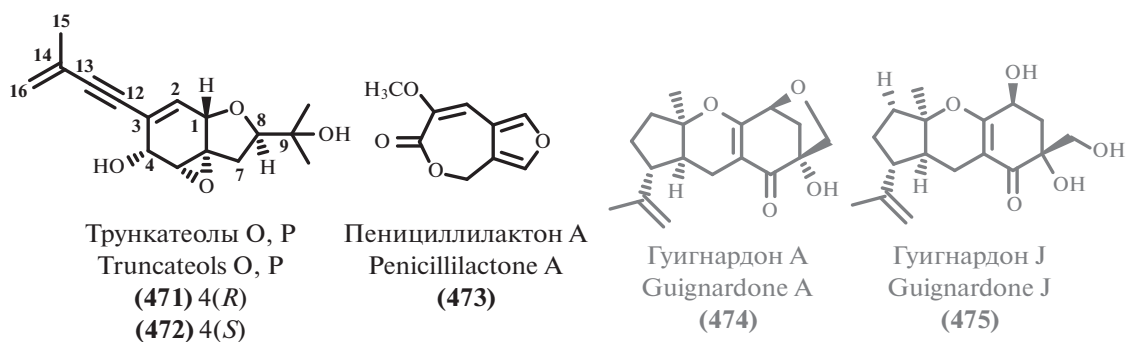


Рис. 30. Трункатеолы, пенициллактон А, гуигнардоны.

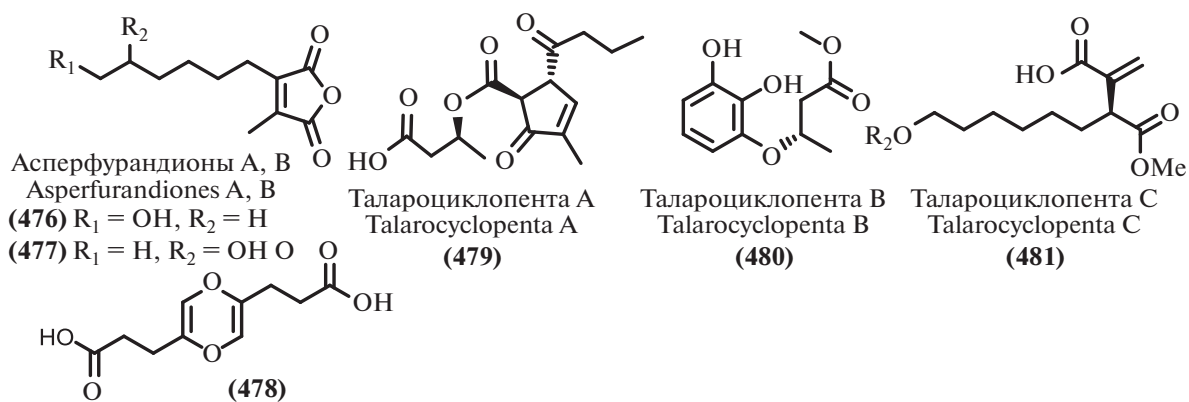


Рис. 31. Асперфурандионы, талароциклопента.

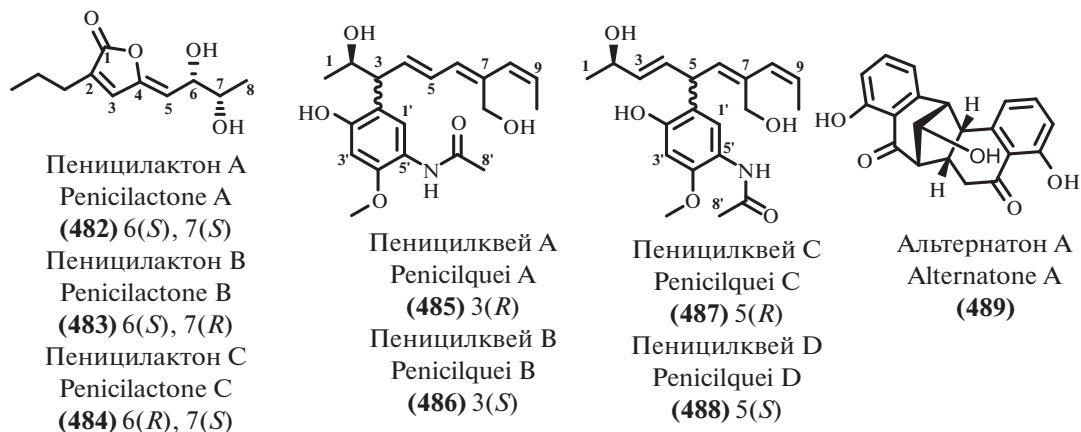


Рис. 32. Пеницилактоны, пеницилквей, альтернатон А.

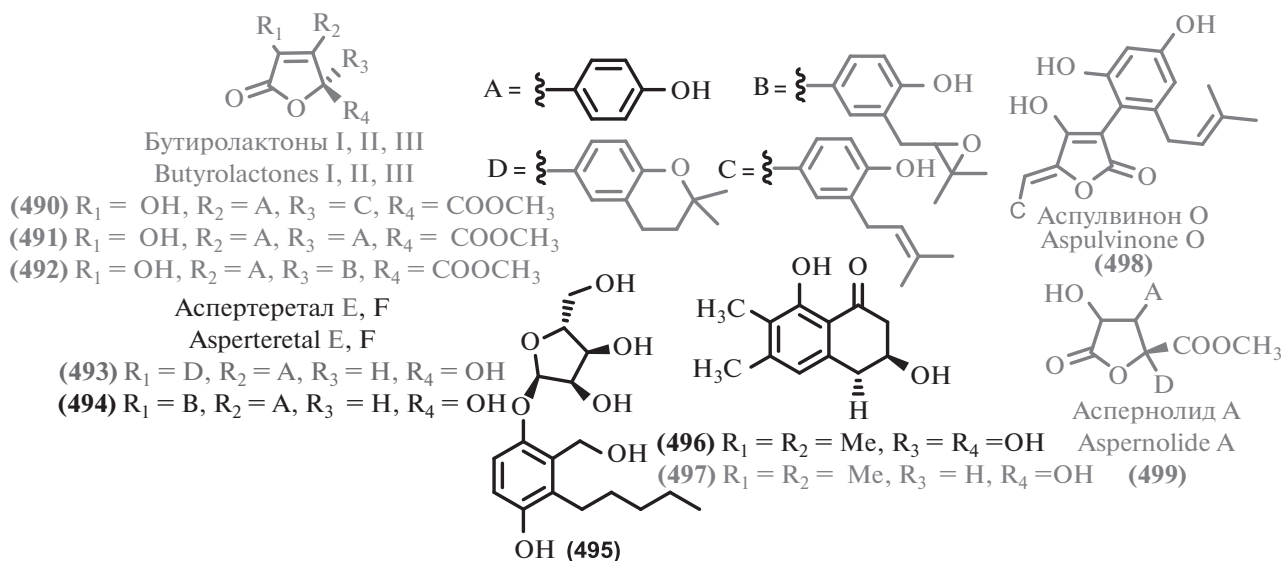


Рис. 33. Бутиролактоны и фенолы.

и нескольких известных, только один из которых (497) [315] проявил антибактериальную активность.

Морской штамм *Aspergillus terreus* LGO13 [287], помимо описанных выше терпеноидов, продуцирует ряд известных метаболитов, проявивших антибиотическую активность: бутиролактоны I–III (490–492) [316] и аспульвинон О (498) [317]. Глубоководный микробиот, принадлежащий к тому же виду, *Aspergillus terreus* SCSIO FZQ028 [318], стал источником ряда структурно близких бутенолидов, в том числе нового соединения ( $\pm$ )-аспертеретала F (494) и его недавно описанного близкого аналога аспертеретала Е (493) [319], содержащего 2-бензил-3-фенил-замещенный лактон. Было выделено еще 5 известных метаболитов, в том числе упомянутый выше бутиролактон III (492). Анти-

бактериальная активность проявилась у аспертеретала Е (493) и аспернолида А (499) [320].

Культивирование морского гриба *Aspergillus versicolor* MCCC 3A00080 [321] с добавлением ингибитора гистондеацетилазы вориностата (*N*-гидрокси-*N'*-фенилоктандиамида) индуцировало биосинтез нового вторичного метаболита версиперола А (513), проявившего небольшую антибактериальную активность.

Три новых производных итаконовой кислоты, выделенные из морского *Aspergillus niger*, были названы асперитаконовыми кислотами А–С (500–502) [322]. Описанные осединения не проявили заметной цитотоксичности, но продемонстрировали умеренную антибактериальную активность.

Новый вторичный метаболит 1-(2',6'-диметилфенил)-2-*n*-пропил-1,2-дигидропиридазин-3,6-



Таблица 7. Данные о происхождении и биологической активности соединений смешанного и неустановленного происхождения

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
458	<i>Penicillium</i> sp. ZZ1283	Морской	AB AF	MIC 4, 3 µg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> ) MIC 8 µg/mL ( <i>C. albicans</i> )	[301]
459	<i>Aspergillus ochraceus</i>	Морской	CT	IC <sub>50</sub> 0.8–1.0 µg/mL (BME-UV1, MDCK) [328] IC <sub>50</sub> 17–87 µM (ИНКЕ) [329] IC <sub>50</sub> 0.3 µM (Hep G2) [330]	[42]
460		IC <sub>50</sub> 3 µM (A2780)			
461	<i>Aspergillus</i> sp. SCSIO41211	Мангровый	CT	IC <sub>50</sub> 0.031–23.2 µM (H1975, U937, K562, BGC823, MOLT-4, MCF-7, A549, Hela, HL60, Huh-7)	[254]
463	<i>Trichoderma erinaceum</i>	Морской	CT	IC <sub>50</sub> 31.9 µM (MDA-MB-435)	[270]
468	F1-1			IC <sub>50</sub> 12.5 µM (MDA-MB-435)	
469				IC <sub>50</sub> 41.4 µM (MDA-MB-435)	
470				IC <sub>50</sub> 22.3, 18.4 µM (MDA-MB-435, A549)	
471	<i>Truncatella angustata</i>	Морской	AV	IC <sub>50</sub> 39 µM (HIV-1)	[307]
472				IC <sub>50</sub> 16.1 µM (HIV-1)	
473	<i>Penicillium</i> sp. LS54.	Морской	AB	MIC 8 µg/mL ( <i>V. harveyi</i> )	[308]
476	<i>Aspergillus versicolor</i> DJ013	Морской	AF	MIC 64 µg/mL ( <i>G. graminis</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>C. albicans</i> )	[310]
477				MIC 64 µg/mL ( <i>G. graminis</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>C. albicans</i> )	
478	<i>Cladosporium</i> sp. JS1-2	Мангровый	AB	MIC 25, 25, 12.5 µg/mL <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. cereus</i> )	[121]
479	<i>Talaromyces assiutensis</i>	Мангровый	AB	MIC 20, 40 µg/mL ( <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> )	[311]
480	JTY2			MIC 5, 2.5, 5, 2.5, 2.5, 1.25 µg/mL ( <i>M. tetragenus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. albus</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> )	
482	<i>Penicillium</i> sp. TGM112	Мангровый	AB	MIC 6.25 µg/mL ( <i>S. aureus</i> )	[312]

Таблица 7. Продолжение

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
485	<i>Penicillium herquei</i> JX4	Мангровый	AF	<b>MIC 25, 50, 25, 100, 200, 50, 50, 50 µg/mL</b> ( <i>Alternaria brassicicola</i> , <i>P. parasitica</i> var. <i>nicotianae</i> , <i>Colletotrichum capsici</i> , <i>B. oryzae</i> , <i>Diaporthe medusaea</i> Nitschke, <i>Ceratocystis paradoxa</i> Mareau, <i>P. theae</i> , <i>Alternaria citri</i> )	[313]
486		<b>MIC 25, 50, 25, 100, 100, 50, 25, 50 µg/mL</b> ( <i>Alternaria brassicicola</i> , <i>P. parasitica</i> var. <i>nicotianae</i> , <i>Colletotrichum capsici</i> , <i>B. oryzae</i> , <i>Diaporthe medusaea</i> Nitschke, <i>Ceratocystis paradoxa</i> Mareau, <i>P. theae</i> , <i>Alternaria citri</i> )			
487		<b>MIC 50, 100, 25, 200, 200, 100, 50, 25 µg/mL</b> ( <i>Alternaria brassicicola</i> , <i>P. parasitica</i> var. <i>nicotianae</i> , <i>Colletotrichum capsici</i> , <i>B. oryzae</i> , <i>Diaporthe medusaea</i> Nitschke, <i>Ceratocystis paradoxa</i> Mareau, <i>P. theae</i> , <i>Alternaria citri</i> )			
488		<b>MIC 50, 100, 50, 200, 200, 100, 50, 25 µg/mL</b> ( <i>Alternaria brassicicola</i> , <i>P. parasitica</i> var. <i>nicotianae</i> , <i>Colletotrichum capsici</i> , <i>B. oryzae</i> , <i>Diaporthe medusaea</i> Nitschke, <i>Ceratocystis paradoxa</i> Mareau, <i>P. theae</i> , <i>Alternaria citri</i> )			
497	<i>Cladosporium</i> sp. JJM22	Мангровый	AB	<b>IC<sub>50</sub> 20 µM</b> ( <i>S. aureus</i> , <i>B. cereus</i> , MRSA, <i>E. coli</i> , <i>V. alginolyticus</i> , <i>V. parahemolyticus</i> ) <b>MIC 200 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> , MRSA, <i>M. gypseum</i> SH-MU-4) [315]	[314]
490	<i>Aspergillus terreus</i> LGO13	Морской	AB AF CT	<b>MIC 125, 250 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> ATCC 6538-P, <i>B. cereus</i> ATCC 11778) <b>MIC 250 µg/mL</b> ( <i>C. albicans</i> ATCC 10231) <b>0.576–1 mM</b> (MCF-7/AGR, U251, SW620, H522, M14, SKOV3, DU145, A498) [316]	[287]
491		<b>Качественная AF активность</b> ( <i>C. albicans</i> ATCC 10231) <b>0.626–1 mM</b> (MCF-7/AGR, U251, SW620, H522, M14, SKOV3, DU145, A498) [316]			
492		<b>MIC 250.0 µg/mL</b> ( <i>B. cereus</i> ATCC 11778) <b>0.16–1 mM</b> (MCF-7/AGR, U251, SW620, H522, M14, SKOV3, DU145, A498) [316]			
498		<b>MIC 62.5, 250, 250 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> ATCC 6538-P, <i>S. cerevisiae</i> ATCC 9080, <i>B. cereus</i> ATCC 11778) <b>MIC 250 µg/mL</b> ( <i>C. albicans</i> ATCC 10231)			
493	<i>Aspergillus terreus</i> SCSIO FZQ028	Глубоководный 1718 м	AB	<b>Качественная AB активность</b> ( <i>S. aureus</i> , <i>B. thuringiensis</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> )	[318]
499		<b>Качественная AB активность</b> ( <i>S. aureus</i> , <i>B. thuringiensis</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> )			
500	<i>Aspergillus niger</i>	Морской	AB	<b>MIC 16 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> )	[322]
501		<b>MIC 32 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> )			
502		<b>MIC 32 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> )			

Таблица 7. Окончание

В.	Продуцент/вид	Происхождение/тип экстремофильности	Активность/токсичность	EC <sub>50</sub> , IC <sub>50</sub> , MIC	С.
513	<i>Aspergillus versicolor</i> МССС 3А00080	Глубоководный 2721 м	АВ	<b>MIC 8 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> )	[321]
474 475	<i>Phyllosticta capitalensis</i>	Мангровый	АВ	<b>MIC 25.5 µg/mL</b> ( <i>P. aeruginosa</i> ) [309] <b>MIC 50, 50 µg/mL</b> (MRSA, <i>P. aeruginosa</i> ) <b>MIC 89.3 µg/mL</b> ( <i>B. subtilis</i> ) [309]	[141]
507 508 509 510	<i>Eutypella</i> sp. D-1	Арктика	СТ	<b>IC<sub>50</sub> 7.3–17.1 µM</b> (DU145, SW1990, Huh7, PANC-1) <b>IC<sub>50</sub> 4.9–11.0 µM</b> (DU145, SW1990, Huh7, PANC-1) <b>IC<sub>50</sub> 9.6–13.5 µM</b> (DU145, SW1990, Huh7, PANC-1) <b>IC<sub>50</sub> 7.5–13.4 µM</b> (DU145, SW1990, Huh7, PANC-1)	[325]
511	<i>Penicillium</i> sp. RO-11	Отложения горячего источника (45–65°C), Саудовская Аравия/Термофил	АВ СТ	<b>MIC 1.4, 2.5, 0.13 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> , <i>Escherichia fergusonii</i> , <i>P. aeruginosa</i> ) <b>IC<sub>50</sub> 10 µM</b> (НТБ-176)	[73]
504 505 506	<i>Penicillium</i> sp. YPGA11	Глубоководный 4500 м	АВ	<b>MIC 32, 8 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> ATCC 43300, <i>S. aureus</i> ATCC 25913) <b>MIC 16 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> ATCC 25913) <b>MIC 64, 32 µg/mL</b> ( <i>S. aureus</i> ATCC 43300, <i>S. aureus</i> ATCC 25913)	[327]

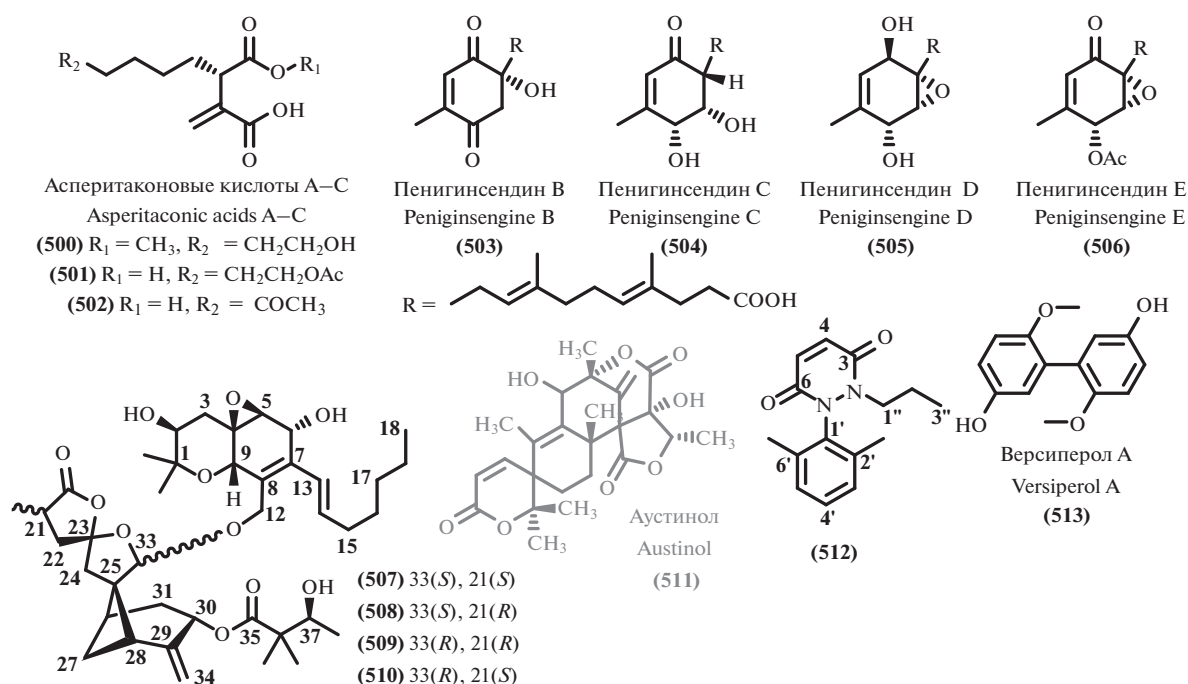


Рис. 34. Меротерпеноиды и другие метаболиты смешанного происхождения.

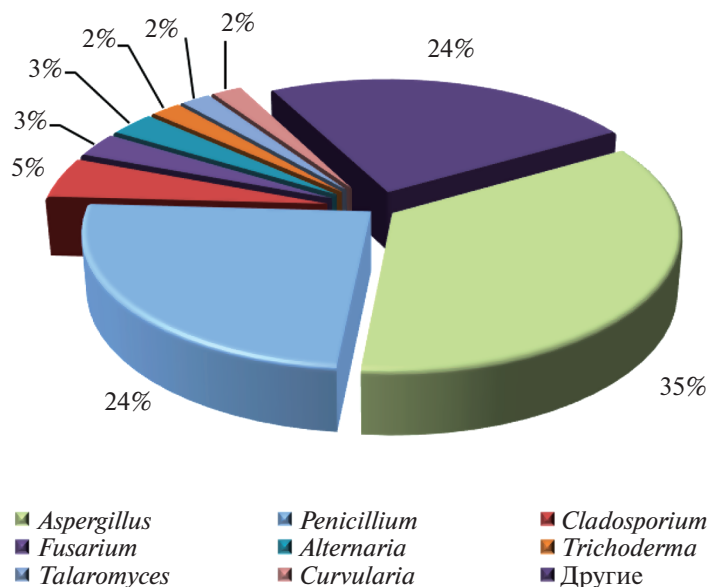


Рис. 35. Распределение экстремофильных микромицетов по родам.

дион (**512**), представляющий собой производное малеинового гидразида, был выделен из мангрового гриба *Aspergillus* sp. AV-2 [170]. Соединения, содержащие N–N связь, довольно редко встречаются среди природных соединений [323], однако широко представлены среди синтетических биологически активных соединений, особенно производных пиридазинов [324].

Из Арктического гриба *Eutypella* sp. D-1 [325] были выделены новые цитотоксические меротерпеноиды, названные эвтипеллацитоспоринами А–D (**507–510**). Эти соединения представляют собой конъюгат поликетиды (цитоспорина D) и сесквитерпеноидов (деципиенолидов А и В). Небольшая разница в активности эпимеров по С-21 – (**507**) и (**509**) – говорит о слабом влиянии конфигурации этого оптического центра.

Заметную антибактериальную активность проявил описанный меротерпеноид аустинол (**511**) [326] при выделении среди вторичных метаболитов теромофильного гриба рода *Penicillium* [73].

Химическое изучение экстракта глубоководного гриба *Penicillium* sp. YPGA11 [327] привело к выделению четырех новых антибактериальных меротерпеноидов фарнезилциклогексенонов, пенингинсенгинов В–Е (**503–506**), содержащих редкие для природных соединений мотивы – 1-метилциклогексеновый цикл и (4*E*,8*E*)-4,8-диметилдека-4,8-диеновую кислоту.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск новых антибиотиков является все более актуальной задачей в условиях распространения резистентности. Для поиска природных биологи-

чески активных соединений в разные периоды применялись различные стратегии. Наиболее продуктивной была Ваксмановская платформа (Waksman Platform), заключающаяся в культивировании почвенных микроорганизмов с широким спектром антибиотической активности [331]. Этот подход позволил выделить большинство известных на текущий момент антибиотиков, в т.ч. применяемые в медицине и ветеринарии. Однако шансы обнаружения новых соединений таким методом после 1970-х годов стали ничтожно малы из-за проблемы переоткрытия известных антибиотиков (re-discovery problem). При этом потребность в новых антибиотических агентах только растет из-за распространения резистентности, что привело к возникновению целого ряда альтернативных подходов: омиксные методы (метаболомика, геномика, обратная геномика), мишень-ориентированный высокопроизводительный скрининг [1]. Тем не менее, ни одна из разработанных стратегий не привела к прорыву в области поиска антибиотиков.

Одним из путей преодоления кризиса в поиске природных соединений является изучение труднокультивируемых и редких микроорганизмов, в том числе и обитателей экстремальных экомеш [332, 333]. Для оценки перспектив этого подхода мы провели анализ всех вторичных метаболитов экстремальных микромицетов, новых или обладающих антибиотической активностью, выделенных за период 2018–2019 годов.

С таксономической точки зрения большинство микромицетов, ставших источниками новых и/или известных активных соединений, принадлежат к распространенным родам *Aspergillus* и *Pen-*

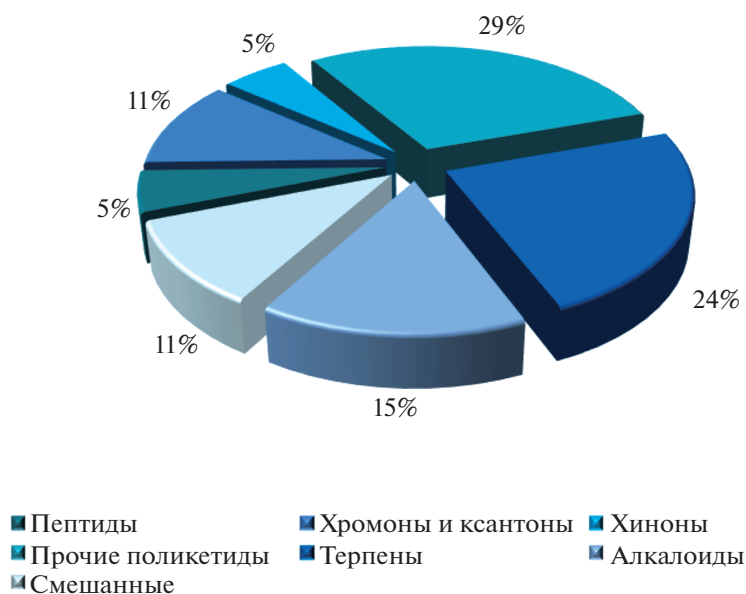


Рис. 36. Структурные семейства метаболитов, выделенных из экстремофильных микромицетов.

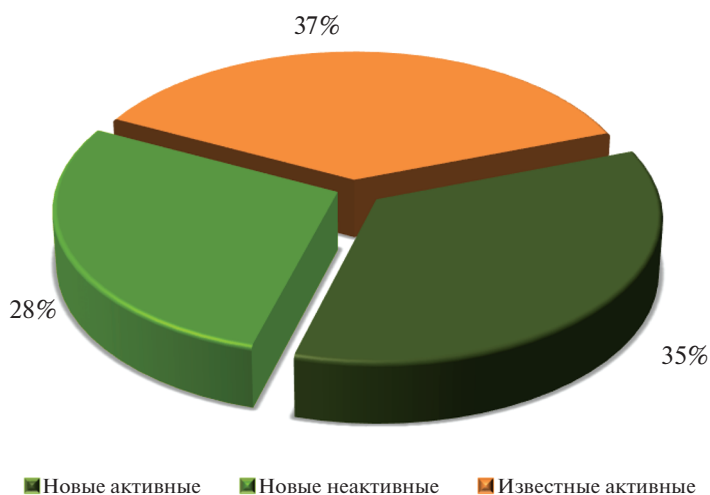


Рис. 37. Анализ активности новых и ранее описанных метаболитов экстремофильных микромицетов.

*icillium*, представители прочих таксонов имеют намного меньшие доли.

С биогенетической точки зрения, большая часть метаболитов оказались поликетидами (45%) различного строения. Пептиды и родственные соединения оказались очень редкими для экстремофильных микромицетов (5%). Распределение метаболитов по структурным семействам представлено на рис. 36.

Из всех соединений (513), для которых была установлена структура в охваченный период, около 1/3 соединений оказались ранее описанными антибиотиками (190, 37%), для некоторых из них был уточнен спектр биологической активности.

Из ранее неописанных метаболитов, составивших 63% (323) от общего числа, антибиотическую активность проявили около 55% (179). При этом из числа всех активных метаболитов (369) новыми оказались около 1/2. Можно предположить, что данная статистика охватывает не все известные антибиотики, выделенные в изученный период, так как в случае выделения только известных соединений данные часто не доходят до публикации.

Несмотря на небольшой временной период охвата литературы (2018–2019), ряд упомянутых в обзоре новых природных соединений стал объектом полного синтеза. В частности, пептаиболы ли-

повелутиболы В (24), D (26) и их липофильные аналоги были получены твердофазным методом [334]. Терпеноиды инсуликолид (354), 14-*O*-ацетилинсуликолид (355) и их аналоги синтезированы путем энантиоселективной металл-катализируемой сборки дриманового ядра с последующей окислительной деструкцией и функционализацией [335]. Следует также упомянуть встречный синтез индольного алкалоида миссэртина А (294) [241].

Исходя из обобщенных данных, можно сделать вывод, что несмотря на существенное количество новых вторичных метаболитов, выделенных из экстремофильных микромицетов, доля известных антибиотических соединений остается высокой. То есть, само по себе изучение экстремальных и труднодоступных местобитаний не решает проблему переоткрытия известных антибиотиков. Многие из известных соединений, выделенных в результате скрининга по биоактивности, были получены из разных продуцентов множество раз. Например, антибиотический антрахинон эмодин 35 был наработан и охарактеризован 7 раз только за рассмотренный период [61, 73–79]. Применение современных омиксных подходов, стратегий приоритизации и дерепликации [336] может существенно увеличить эффективность изучения природных соединений, в том числе и из экстремофильных эконисш, так как позволит избежать перерасхода ресурсов на выделение известных соединений. В таком случае, с учетом высокого разнообразия химических структур и спектров биологической активности вторичных метаболитов экстремофильных микроорганизмов, они могут иметь высокий потенциал в качестве источников новых лекарственных средств.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-14-50448.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием животных или с участием людей в качестве объектов исследований.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ribeiro da Cunha, Fonseca, Calado* // *Antibiotics*. 2019. V. 8. P. 45. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020045>
2. *Dougan G., Dowson C., Overington J.* // *Drug Discovery Today*. 2019. V. 24. P. 452–461. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.015>
3. Политическая декларация заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам / Резолюция Организации Объединенных Наций A/RES/71/3 (принята 05.10.2016 г.); <https://undocs.org/ru/A/RES/71/3>.
4. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам / Всемирная Организация Здравоохранения: Женева, 2015. С. 15–29.
5. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года / Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. С. 2–14
6. *Newman D.J., Cragg G.M.* // *Journal of Natural Products*. 2020. V. 83. P. 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
7. *Sayed A.M., Hassan M.H.A., Alhadrami H.A., Hassan H.M., Goodfellow M., Rateb M.E.* // *Journal of Applied Microbiology*. 2019. P. jam.14386. <https://doi.org/10.1111/jam.14386>
8. *Keller N.P.* // *Nature Reviews Microbiology*. 2019. V. 17. P. 167–180. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0121-1>
9. *Schueffler A., Anke T.* // *Nat. Prod. Rep.* 2014. V. 31. P. 1425–1448. <https://doi.org/10.1039/C4NP00060A>
10. *Zhang X., Li S.-J., Li J.-J., Liang Z.-Z., Zhao C.-Q.* // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 194. <https://doi.org/10.3390/md16060194>
11. *Wickneswary N., Abu Bakar M., Khalid R.* // *Malaysian Journal of Chemistry*. 2016. V. 18. P. 100–105.
12. *Tian Y., Li Y.-L., Zhao F.-C.* // *Marine Drugs*. 2017. V. 15. P. 28. <https://doi.org/10.3390/md15030028>
13. *Stierle A.A., Stierle D.B.* // *Natural Product Communications*. 2014. V. 9. P. 1037–1044. <https://doi.org/10.1177/1934578X1400900738>
14. *Corral P., Amoozegar M.A., Ventosa A.* // *Marine Drugs*. 2019. V. 18. P. 33. <https://doi.org/10.3390/md18010033>
15. *Tiquia-Arashiro S.M., Grube M.* *Fungi in Extreme Environments: Ecological Role and Biotechnological Significance* / Ed. Springer International Publishing, 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-19030-9>
16. *Giddings L.-A., Newman D.J.* *Bioactive Compounds from Extremophilic Marine Fungi*. In *Fungi in Extreme Environments: Ecological Role and Biotechnological Significance* / Tiquia-Arashiro S.M., Grube M., Eds. Springer International Publishing, 2019. P. 349–382. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-19030-9\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-19030-9_18)
17. *Zhang X., Li S.-J., Li J.-J., Liang Z.-Z., Zhao C.-Q.* // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 194. <https://doi.org/10.3390/md16060194>

18. *Gribble G.* // *Marine Drugs*. 2015. V. 13. P. 4044–4136. <https://doi.org/10.3390/md13074044>
19. *Xu L., Meng W., Cao C., Wang J., Shan W., Wang Q.* // *Marine Drugs*. 2015. V. 13. P. 3479–3513. <https://doi.org/10.3390/md13063479>
20. *Jin L., Quan C., Hou X., Fan S.* // *Marine Drugs*. 2016. V. 14. P. 76. <https://doi.org/10.3390/md14040076>
21. *Ma H.-G., Liu Q., Zhu G.-L., Liu H.-S., Zhu W.-M.* // *Journal of Asian Natural Products Research*. 2016. V. 18. P. 92–115. <https://doi.org/10.1080/10286020.2015.1127230>
22. *Fouillaud M., Venkatachalam M., Girard-Valenciennes E., Caro Y., Dufossé L.* // *Marine Drugs*. 2016. V. 14. P. 64. <https://doi.org/10.3390/md14040064>
23. *Imhoff J.* // *Marine Drugs*. 2016. V. 14. P. 19. <https://doi.org/10.3390/md14010019>
24. *El-Hossary E.M., Cheng C., Hamed M.M., El-Sayed Hamed A.N., Ohlsen K., Hentschel U., Abdelmohsen U.R.* // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. V. 126. P. 631–651. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.022>
25. *Nicoletti R., Salvatore M., Andolfi A.* // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 12. <https://doi.org/10.3390/md16010012>
26. *Tortorella E., Tedesco P., Palma Esposito F., January G., Fani R., Jaspars M., Pascale D. de* // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 355. <https://doi.org/10.3390/md16100355>
27. *Ancheeva E., Daletos G., Proksch P.* // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 319. <https://doi.org/10.3390/md16090319>
28. *Rai M., Gade A., Zimowska B., Ingle A.P., Ingle P.* // *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2018. V. 102. P. 9053–9066. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9329-2>
29. *Deshmukh S.K., Prakash V., Ranjan N.* // *Frontiers in Microbiology*. 2018. V. 8. P. 2536. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02536>
30. *Wang K.-W., Ding P.* // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018. V. 18. P. 1072–1094. <https://doi.org/10.2174/1389557518666180305160856>
31. *Barone, Varrella, Tangherlini, Rastelli, Dell'Anno, Danovaro, Corinaldesi* // *Diversity*. 2019. V. 11. P. 113. <https://doi.org/10.3390/d11070113>
32. *Youssef F.S., Ashour M.L., Singab A.N.B., Wink M.* // *Marine Drugs*. 2019. V. 17. P. 559. <https://doi.org/10.3390/md17100559>
33. *Carroll A.R., Copp B.R., Davis R.A., Keyzers R.A., Prinsep M.R.* // *Natural Product Reports*. 2019. V. 36. P. 122–173. <https://doi.org/10.1039/c8np00092a>
34. *Sun W., Wu W., Liu X., Zaleta-Pinet D.A., Clark B.R.* // *Marine Drugs*. 2019. V. 17. P. 339. <https://doi.org/10.3390/md17060339>
35. *Zain ul Arifeen M., Ma Y.-N., Xue Y.-R., Liu C.-H.* // *Marine Drugs*. 2019. V. 18. P. 9. <https://doi.org/10.3390/md18010009>
36. *Luo M., Zang R., Wang X., Chen Z., Song X., Ju J., Huang H.* // *Journal of Natural Products*. 2019. V. 82. P. 2594–2600. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00545>
37. *Youssef D., Alahdal A.* // *Molecules*. 2018. V. 23. P. 394. <https://doi.org/10.3390/molecules23020394>
38. *Adamczeski M., Reed A.R., Crews P.* // *Journal of Natural Products*. 1995. V. 58. P. 201–208. <https://doi.org/10.1021/np50116a007>
39. *Ван Г., Дау Ш., Чен М., Бу Х., Шу Л., Люо С., Лу С.* // *Химия природных соединений*. 2010. Т. 46, № 4. С. 491–493.
40. *Liu C.-C., Zhang Z.-Z., Feng Y.-Y., Gu Q.-Q., Li D.-H., Zhu T.-J.* // *Natural Product Research*. 2019. V. 33. P. 414–419. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1455045>
41. *Guimarães D.O., Borges W.S., Vieira N.J., Oliveira L.F. de, Silva C.H.T.P. da, Lopes N.P., Dias L.G., Durán-Patrón R., Collado I.G., Pupo M.T.* // *Phytochemistry*. 2010. V. 71. P. 1423–1429. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.05.012>
42. *Frank M., Özkaya F., Müller W., Hamacher A., Kas-sack M., Lin W., Liu Z., Proksch P.* // *Marine Drugs*. 2019. V. 17. P. 99. <https://doi.org/10.3390/md17020099>
43. *Kimura Y., Tani K., Kojima A., Sotoma G., Okada K., Shimada A.* // *Phytochemistry*. 1996. V. 41. P. 665–669. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00693-1](https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00693-1)
44. *Li W., Luo D., Huang J., Wang L., Zhang F., Xi T., Liao J., Lu Y.* // *Natural Product Research*. 2018. V. 32. P. 662–667. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1335730>
45. *Hodge R.P., Harris C.M., Harris T.M.* // *Journal of Natural Products*. 1988. V. 51. P. 66–73. <https://doi.org/10.1021/np50055a008>
46. *Niu S., Xia M., Chen M., Liu X., Li Z., Xie Y., Shao Z., Zhang G.* // *Marine Drugs*. 2019. V. 17. P. 686. <https://doi.org/10.3390/md17120686>
47. *Niu S., Wang N., Xie C.-L., Fan Z., Luo Z., Chen H.-F., Yang X.-W.* // *The Journal of Antibiotics*. 2018. V. 71. P. 658–661. <https://doi.org/10.1038/s41429-018-0046-y>
48. *Kopp B., Rehm H.J.* // *European Journal of Applied Microbiology and Biotechnology*. 1979. V. 6. P. 397–401. <https://doi.org/10.1007/BF00499170>
49. *Du L., Li D., Zhu T., Cai S., Wang F., Xiao X., Gu Q.* // *Tetrahedron*. 2009. V. 65. P. 1033–1039. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.11.078>
50. *Kawai K., Nozawa K., Nakajima S., Iitaka Y.* // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1984. V. 32. P. 94–98. <https://doi.org/10.1248/cpb.32.94>
51. *Yang B., Sun W., Wang J., Lin S., Li X.-N., Zhu H., Luo Z., Xue Y., Hu Z., Zhang Y.* // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 110. <https://doi.org/10.3390/md16040110>
52. *Du L., Yang X., Zhu T., Wang F., Xiao X., Park H., Gu Q.* // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2009. V. 57. P. 873–876. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.873>

53. *Zhong W., Wang J., Wei X., Chen Y., Fu T., Xiang Y., Huang X., Tian X., Xiao Z., Zhang W., Zhang S., Long L., Wang F.* // *Organic Letters*. 2018. V. 20. P. 4593–4596. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01880>
54. *Wang W., Wan X., Liu J., Wang J., Zhu H., Chen C., Zhang Y.* // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 150. <https://doi.org/10.3390/md16050150>
55. *Zhang M., Wang W.-L., Fang Y.-C., Zhu T.-J., Gu Q.-Q., Zhu W.-M.* // *Journal of Natural Products*. 2008. V. 71. P. 985–989. <https://doi.org/10.1021/np700737g>
56. *Singh V.P., Yedukondalu N., Sharma V., Kushwaha M., Sharma R., Chaubey A., Kumar A., Singh D., Vishwakarma R.A.* // *Journal of Natural Products*. 2018. V. 81. P. 219–226. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00873>
57. *Rogozhin E., Sadykova V., Baranova A., Vasilchenko A., Lushpa V., Mineev K., Georgieva M., Kul'ko A., Krashennikov M., Lyundup A., Vasilchenko A., Andreev Y.* // *Molecules*. 2018. V. 23. P. 2785. <https://doi.org/10.3390/molecules23112785>
58. *Fdhila F., Vázquez V., Sánchez J.L., Riguera R.* // *Journal of Natural Products*. 2003. V. 66. P. 1299–1301. <https://doi.org/10.1021/np030233e>
59. *Guo C., Lin X.-P., Liao S.-R., Yang B., Zhou X.-F., Yang X.-W., Tian X.-P., Wang J.-F., Liu Y.-H.* // *Natural Product Research*. 2019. P. 1–9. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1553880>
60. *Zhao D.-L., Wang D., Tian X.-Y., Cao F., Li Y.-Q., Zhang C.-S.* // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 36. <https://doi.org/10.3390/md16010036>
61. *Wang W., Chen R., Luo Z., Wang W., Chen J.* // *Natural Product Research*. 2018. V. 32. P. 558–563. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1329732>
62. *Bode H.B., Bethe B., Höfs R., Zeeck A.* // *ChemBioChem*. 2002. V. 3. P. 619–627. [https://doi.org/10.1002/1439-7633\(20020703\)3:7<619::AID-CBIC619>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1439-7633(20020703)3:7<619::AID-CBIC619>3.0.CO;2-9)
63. *Yang S.-Q., Li X.-M., Xu G.-M., Li X., An C.-Y., Wang B.-G.* // *The Journal of Antibiotics*. 2018. V. 71. P. 778–784. <https://doi.org/10.1038/s41429-018-0063-x>
64. *Hatsuda Y., Hamasaki T., Ishida M., Yoshikawa S.* // *Agricultural and Biological Chemistry*. 1969. V. 33. P. 131–133. <https://doi.org/10.1080/00021369.1969.10859290>
65. *Endale M., Ekberg A., Alao J., Akala H., Ndakala A., Sunnerhagen P., Erdélyi M., Yenesew A.* // *Molecules*. 2012. V. 18. P. 311–321. <https://doi.org/10.3390/molecules18010311>
66. *Chung M.-I., Jou S.-J., Cheng T.-H., Lin C.-N., Ko F.-N., Teng C.-M.* // *Journal of Natural Products*. 1994. V. 57. P. 313–316. <https://doi.org/10.1021/np50104a020>
67. *Moon M.K., Han Y.-M., Lee Y.-J., Lee L.H., Yang J.H., Kwon B.-M., Kim D.K.* // *Archives of Pharmacological Research*. 2010. V. 33. P. 1747–1751. <https://doi.org/10.1007/s12272-010-1106-4>
68. *Ян Л., Сень З., Лу Ж.-Х., Пянь Й.-М.* // *Химия природных соединений*. 2016. Т. 52. № 5. С. 760–761.
69. *Wells J.M., Cole R.J., Kirksey J.W.* // *Applied Microbiology*. 1975. V. 30. P. 26–28.
70. *Liu D., Yan L., Ma L., Huang Y., Pan X., Liu W., Lv Z.* // *Archives of Pharmacological Research*. 2015. V. 38. P. 1038–1043. <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0371-z>
71. *May Zin W.W., Buttachon S., Dethoup T., Pereira J.A., Gales L., Inácio Â., Costa P.M., Lee M., Sekeroglu N., Silva A.M.S., Pinto M.M.M., Kijjoa A.* // *Phytochemistry*. 2017. V. 141. P. 86–97. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.05.015>
72. *Hawas U.W., El-Beih A.A., El-Halawany A.M.* // *Archives of Pharmacological Research*. 2012. V. 35. P. 1749–1756. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-1006-x>
73. *Orfali R., Perveen S.* // *Journal of Chemistry*. 2019. V. 2019. P. 1–7. <https://doi.org/10.1155/2019/7162948>
74. *Сауд Г., Хоу Ш.-М., Лю Ш., Чао Ж., Дзян Я.-Я., Жен Дж.-Е., Шао Ч.-Л.* // *Химия природных соединений*. 2019. Т. 55. № 3. С. 457–459.
75. *Song Z., Liu Y., Gao J., Hu J., He H., Dai S., Wang L., Dai H., Zhang L., Song F.* // *Natural Product Research*. 2019. P. 1–8. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1660331>
76. *Fang W., Wang J., Wang J., Shi L., Li K., Lin X., Min Y., Yang B., Tang L., Liu Y., Zhou X.* // *Journal of Natural Products*. 2018. V. 81. P. 1405–1410. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00015>
77. *Wang W., Gao M., Luo Z., Liao Y., Zhang B., Ke W., Shao Z., Li F., Chen J.* // *Natural Product Research*. 2019. V. 33. P. 3077–3082. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1519561>
78. *Song T., Chen M., Chai W., Zhang Z., Lian X.-Y.* // *Tetrahedron*. 2018. V. 74. P. 884–891. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.01.015>
79. *Buttachon S., Ramos A., Inácio Â., Dethoup T., Gales L., Lee M., Costa P., Silva A., Sekeroglu N., Rocha E., Pinto M., Pereira J., Kijjoa A.* // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 119. <https://doi.org/10.3390/md16040119>
80. *Danielsen K., Aksnes D.W., Francis G.W.* // *Magnetic Resonance in Chemistry*. 1992. V. 30. P. 359–360. <https://doi.org/10.1002/mrc.1260300414>
81. *Lee M.S., Cha E.Y., Sul J.Y., Song I.S., Kim J.Y.* // *Phytotherapy Research*. 2011. V. 25. P. 833–837. <https://doi.org/10.1002/ptr.3323>
82. *Semple S.J., Pyke S.M., Reynolds G.D., Flower R.L.P.* // *Antiviral Research*. 2001. V. 49. P. 169–178. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(01\)00125-5](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(01)00125-5)
83. *Li J.L., Jiang X., Liu X., He C., Di Y., Lu S., Huang H., Lin B., Wang D., Fan B.* // *Fitoterapia*. 2019. V. 133. P. 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.11.015>
84. *Lee Y.M., Li H., Hong J., Cho H.Y., Bae K.S., Kim M.A., Kim D.-K., Jung J.H.* // *Archives of Pharmacological Research*. 2010. V. 33. P. 231–235. <https://doi.org/10.1007/s12272-010-0207-4>
85. *Liu K., Zheng Y., Miao C., Xiong Z., Xu L., Guan H., Yang Y., Zhao L.* // *Natural Product Research*. 2014.



- V. 28. P. 2334–2337.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2014.935941>
86. Sedmera P., Volc J., Weijer J., Vokoun J., Musílek V. // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. 1981. V. 46. P. 1210–1216.  
<https://doi.org/10.1135/cccc19811210>
87. Pang X., Lin X., Wang P., Zhou X., Yang B., Wang J., Liu Y. // Marine Drugs. 2018. V. 16. P. 280.  
<https://doi.org/10.3390/md16080280>
88. Zhao D.-L., Cao F., Wang C.-Y., Yang L.-J., Shi T., Wang K.-L., Shao C.-L., Wang C.-Y. // Journal of Natural Products. 2019. V. 82. P. 3201–3204.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00905>
89. Boutin B., Peeler J., Twedt R. // Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. 1989. V. 26. P. 75–81.  
<https://doi.org/10.1080/15287398909531234>
90. Gao S.-S., Li X.-M., Wang B.-G. // Natural Product Communications. 2009. V. 4. P. 1934578X0900401.  
<https://doi.org/10.1177/1934578X0900401107>
91. Okuno T., Natsume I., Sawai K., Sawamura K., Furusaki A., Matsumoto T. // Tetrahedron Letters. 1983. V. 24. P. 5653–5656.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)94165-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)94165-0)
92. Kornsakulkarn J., Dolsophon K., Boonyuen N., Boonruangprapa T., Rachtawee P., Prabpai S., Kongsaree P., Thongpanchang C. // Tetrahedron. 2011. V. 67. P. 7540–7547.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.07.078>
93. Supratman U., Hirai N., Sato S., Watanabe K., Malik A., Annas S., Harneti D., Maharani R., Koseki T., Shiono Y. // Natural Product Research. 2019. P. 1–7.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1650358>
94. Li Q., Zhu R., Yi W., Chai W., Zhang Z., Lian X.-Y. // Phytochemistry. 2018. V. 152. P. 53–60.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.04.021>
95. Bashyal B.P., Wellensiek B.P., Ramakrishnan R., Faeth S.H., Ahmad N., Gunatilaka A.A.L. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2014. V. 22. P. 6112–6116.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.039>
96. Zhu A., Zhang X.-W., Zhang M., Li W., Ma Z.-Y., Zhu H.-J., Cao F. // Marine Drugs. 2018. V. 16. P. 312.  
<https://doi.org/10.3390/md16090312>
97. Zhu A., Yang M.-Y., Zhang Y.-H., Shao C.-L., Wang C.-Y., Hu L.-D., Cao F., Zhu H.-J. // Scientific Reports. 2018. V. 8. P. 10621.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-28996-5>
98. González-Andrade M., Rivera-Chávez J., Sosa-Peinado A., Figueroa M., Rodríguez-Sotres R., Mata R. // Journal of Medicinal Chemistry. 2011. V. 54. P. 3875–3884.  
<https://doi.org/10.1021/jm200167g>
99. Figueroa M., González M. del C., Rodríguez-Sotres R., Sosa-Peinado A., González-Andrade M., Cerda-García-Rojas C.M., Mata R. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2009. V. 17. P. 2167–2174.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.079>
100. Song Z., Gao J., Hu J., He H., Huang P., Zhang L., Song F. // Natural Product Research. 2019. P. 1–6.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1597355>
101. Maes C.M., Steyn P.S. // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 1984. P. 1137.  
<https://doi.org/10.1039/p19840001137>
102. Putra H.N., Rukachaisirikul V., Saithong S., Phongpaichit S., Preedanon S., Sakayaroj J., Hadsadee S., Jung-suttiwong S. // Tetrahedron. 2019. V. 75. P. 130530.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130530>
103. Shimada A., Takahashi I., Kawano T., Kimura Y. // Zeitschrift für Naturforschung. 2001. V. 56b. P. 797–803.  
<https://doi.org/10.1515/znb-2001-0813>
104. Hamasaki T., Sato Y., Hatsuda Y. // Agricultural and Biological Chemistry. 1975. V. 39. P. 2341–2345.  
<https://doi.org/10.1080/00021369.1975.10861955>
105. Sun R.-R., Miao F.-P., Zhang J., Wang G., Yin X.-L., Ji N.-Y. // Magnetic Resonance in Chemistry. 2013. V. 51. P. 65–68.  
<https://doi.org/10.1002/mrc.3903>
106. Trisuwan K., Rukachaisirikul V., Kaewpet M., Phongpaichit S., Hutadilok-Tawatana N., Preedanon S., Sakayaroj J. // Journal of Natural Products. 2011. V. 74. P. 1663–1667.  
<https://doi.org/10.1021/np200374j>
107. Elnaggar M.S., Ebada S.S., Ashour M.L., Ebrahim W., Müller W.E.G., Mándi A., Kurtán T., Singab A., Lin W., Liu Z., Proksch P. // Tetrahedron. 2016. V. 72. P. 2411–2419.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.03.073>
108. Salendra L., Lin X., Chen W., Pang X., Luo X., Long J., Liao S., Wang J., Zhou X., Liu Y., Yang B. // Natural Product Research. 2019. P. 1–9.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1610757>
109. Wang H., Gloer J.B., Scott J.A., Malloch D. // Tetrahedron Letters. 1995. V. 36. P. 5847–5850.  
[https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01174-G](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01174-G)
110. Khamthong N., Rukachaisirikul V., Phongpaichit S., Preedanon S., Sakayaroj J. // Tetrahedron. 2012. V. 68. P. 8245–8250.  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.07.060>
111. Sun Y.-L., Bao J., Liu K.-S., Zhang X.-Y., He F., Wang Y.-F., Nong X.-H., Qi S.-H. // Planta Medica. 2013. V. 79. P. 1474–1479.  
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1350805>
112. Li X., Zhang L., Liu Y., Guo Z., Deng Z., Chen J., Xu-anTu, Zou K. // Natural Product Communications. 2013. V. 8. P. 1934578X1300800.  
<https://doi.org/10.1177/1934578X1300800510>
113. Luo Y.-P., Zheng C.-J., Chen G.-Y., Song X.-P., Wang Z. // The Journal of Antibiotics. 2019. V. 72. P. 513–517.  
<https://doi.org/10.1038/s41429-019-0178-8>
114. Kumla D., Pereira J., Dethoup T., Gales L., Freitas-Silva J., Costa P., Lee M., Silva A., Sekeroglu N., Pinto M., Kijjoo A. // Marine Drugs. 2018. V. 16. P. 289.  
<https://doi.org/10.3390/md16080289>
115. Fujita K.-I., Nagamine Y., Ping X., Taniguchi M. // The Journal of Antibiotics. 1999. V. 52. P. 628–634.  
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.52.628>
116. Wang L., Han X., Zhu G., Wang Y., Chairoungdua A., Piyachaturawat P., Zhu W. // Frontiers in Chemistry.

2018. V. 6. P. 344.  
<https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00344>
117. Zhao G.-Y., Fan J.-Y., Hua C.-P., Yan W., Chen C.-J., Lu Y.-H., Jiao R.-H., Tan R.-X. // RSC Advances. 2015. V. 5. P. 5657–5663.  
<https://doi.org/10.1039/C4RA12851F>
118. Chen L., Li Y.-P., Li X.-X., Lu Z.-H., Zheng Q.-H., Liu Q.-Y. // The Journal of Antibiotics. 2019. V. 72. P. 34–44.  
<https://doi.org/10.1038/s41429-018-0104-5>
119. Kuroba ne I, Ving L., Mcinnes A. // Secalonic Acids and Their Use. DE 3002761. 1980.
120. Zhang J., Tao L., Liang Y., Yan Y., Dai C., Xia X., She Z., Lin Y., Fu L. // Cell Cycle. 2009. V. 8. P. 2444–2450.  
<https://doi.org/10.4161/cc.8.15.9170>
121. Bai M., Zheng C.-J., Tang D.-Q., Zhang F., Wang H.-Y., Chen G.-Y. // The Journal of Antibiotics. 2019. V. 72. P. 779–782.  
<https://doi.org/10.1038/s41429-019-0206-8>
122. Liu F., Cai X.-L., Yang H., Xia X.-K., Guo Z.-Y., Yuan J., Li M.-F., She Z.-G., Lin Y.-C. // Planta Medica. 2010. V. 76. P. 185–189.  
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1186047>
123. Lenta B.N., Ngatchou J., Frese M., Ladoh-Yemeda F., Voundi S., Nardella F., Michalek C., Wibberg D., Ngouela S., Tsamo E., Kaiser M., Kalinowski J., Sewald N. // Zeitschrift für Naturforschung B. 2016. V. 71. P. 1159–1167.  
<https://doi.org/10.1515/znb-2016-0128>
124. Zheng C.-J., Liao H.-X., Mei R.-Q., Huang G.-L., Yang L.-J., Zhou X.-M., Shao T.-M., Chen G.-Y., Wang C.-Y. // Natural Product Research. 2019. V. 33. P. 1127–1134.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1460832>
125. Inamori Y., Kato Y., Kubo M., Kamiki T., Takemoto T., Nomoto K. // Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 1983. V. 31. P. 4543–4548.  
<https://doi.org/10.1248/cpb.31.4543>
126. Tao Q., Ding C., Auckloo B.N., Wu B. // Natural Product Communications. 2018. V. 13. P. 571–573.  
<https://doi.org/10.1177/1934578X1801300514>
127. Lu C.-H., Huang Y.-J., Shen Y.-M. // Chinese Journal of Natural Medicines. 2005. V. 3. P. 269–271.
128. Ukwatta K.M., Lawrence J.L., Wijayarathna C.D. // Mycology. 2019. V. 10. P. 222–228.  
<https://doi.org/10.1080/21501203.2019.1620892>
129. Capon R.J., Stewart M., Ratnayake R., Lacey E., Gill J.H. // Journal of Natural Products. 2007. V. 70. P. 1746–1752.  
<https://doi.org/10.1021/np0702483>
130. He F., Li X., Yu J.-H., Zhang X., Nong X., Chen G., Zhu K., Wang Y.-Y., Bao J., Zhang H. // Fitoterapia. 2019. V. 136. P. 104177.  
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104177>
131. Bladt T., Frisvad J., Knudsen P., Larsen T. // Molecules. 2013. V. 18. P. 11338–11376.  
<https://doi.org/10.3390/molecules180911338>
132. Xia X.-K., Huang H.-R., She Z.-G., Cai J.-W., Lan L., Zhang J.-Y., Fu L.-W., Vrijmoed L.L.P., Lin Y.-C. // Helvetica Chimica Acta. 2007. V. 90. P. 1925–1931.  
<https://doi.org/10.1002/hlca.200790200>
133. De Stefano S., Nicoletti R., Milone A., Zambardino S. // Phytochemistry. 1999. V. 52. P. 1399–1401.  
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00320-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00320-9)
134. Stamatii A., Nicoletti R., De Stefano S., Zampaglioni F., Zucco F. // Alternatives to Laboratory Animals. 2002. V. 30. P. 69–75.  
<https://doi.org/10.1177/026119290203000107>
135. Noor A.O., Almasri D.M., Bagalagel A.A., Abdallah H.M., Mohamed S.G.A., Mohamed G.A., Ibrahim S.R.M. // Molecules. 2020. V. 25. P. 395.  
<https://doi.org/10.3390/molecules25020395>
136. Chen Y., Liu Z., Liu H., Pan Y., Li J., Liu L., She Z. // Marine Drugs. 2018. V. 16. P. 54.  
<https://doi.org/10.3390/md16020054>
137. Li C., Gong B., Cox D., Li C., Wang J., Ding W. // Pharmacognosy Magazine. 2014. V. 10. P. 153.  
<https://doi.org/10.4103/0973-1296.127367>
138. Aly A.H., Edrada-Ebel R., Wray V., Müller W.E.G., Kozyska S., Hentschel U., Proksch P., Ebel R. // Phytochemistry. 2008. V. 69. P. 1716–1725.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.02.013>
139. Wensheng L., Jiixin X., Fenqi L., Li X., Chunyuan L. // Pharmacognosy Magazine. 2016. V. 12. P. 259–261.  
<https://doi.org/10.4103/0973-1296.192204>
140. Larsen T.O., Breinholt J. // Journal of Natural Products. 1999. V. 62. P. 1182–1184.  
<https://doi.org/10.1021/np990066b>
141. Xu Z., Xiong B., Xu J. // Natural Product Research. 2019. P. 1–5.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1656624>
142. Chen S., Liu Y., Liu Z., Cai R., Lu Y., Huang X., She Z. // RSC Advances. 2016. V. 6. P. 26412–26420.  
<https://doi.org/10.1039/C6RA02566H>
143. Aly A.H., Edrada-Ebel R., Indriani I.D., Wray V., Müller W.E.G., Totzke F., Zirrgiebel U., Schächtele C., Kubbutat M.H.G., Lin W.H., Proksch P., Ebel R. // Journal of Natural Products. 2008. V. 71. P. 972–980.  
<https://doi.org/10.1021/np070447m>
144. Kim N., Sohn M.-J., Koshino H., Kim E.-H., Kim W.-G. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2014. V. 24. P. 83–86.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.11.071>
145. Xu Z., Wu X., Li G., Feng Z., Xu J. // Natural Product Research. 2019. P. 1–6.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1539980>
146. Wang Y., Yang M.-H., Wang X.-B., Li T.-X., Kong L.-Y. // Fitoterapia. 2014. V. 99. P. 153–158.  
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.09.015>
147. Souza G. de, Mithöfer A., Daolio C., Schneider B., Rodrigues-Filho E. // Molecules. 2013. V. 18. P. 2528–2538.  
<https://doi.org/10.3390/molecules18032528>
148. Jiao P., Gloer J.B., Campbell J., Shearer C.A. // Journal of Natural Products. 2006. V. 69. P. 612–615.  
<https://doi.org/10.1021/np0504661>

149. Хань Ж., Мэй В., Жао Е., Дэн Ю., Дай Х. // Химия природных соединений. 2009. Т. 45. № 6. С. 676–677.
150. Wang X., Radwan M.M., Taráwneh A.H., Gao J., Wedge D.E., Rosa L.H., Cutler H.G., Cutler S.J. // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2013. V. 61. P. 4551–4555. <https://doi.org/10.1021/jf400212y>
151. Afiyatullov S.S., Zhuravleva O.I., Antonov A.S., Leshchenko E.V., Pivkin M.V., Khudyakova Y.V., Denisenko V.A., Pislyagin E.A., Kim N.Y., Berdyshev D.V., Amsberg G. von, Dyshlovoy S.A. // Marine Drugs. 2019. V. 17. P. 647. <https://doi.org/10.3390/md17110647>
152. Zhang F.-Z., Li X.-M., Yang S.-Q., Meng L.-H., Wang B.-G. // Journal of Natural Products. 2019. V. 82. P. 1535–1541. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b01091>
153. Jadulco R., Proksch P., Wray V., Sudarsono, Berg A., Gräfe U. // Journal of Natural Products. 2001. V. 64. P. 527–530. <https://doi.org/10.1021/np000401s>
154. Grabley S., Granzer E., Hütter K., Ludwig D., Mayer M., Thiericke R., Till G., Wink J., Philipps S., Zeeck A. // The Journal of Antibiotics. 1992. V. 45. P. 56–65. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.45.56>
155. An F.-L., Liu W.-H., Wei X.-C., Pan Z.-H., Lu Y.-H. // Natural Product Communications. 2018. V. 13. P. 865–866. <https://doi.org/10.1177/1934578X1801300720>
156. Umeokoli B.O., Ebrahim W., El-Neketi M., Müller W.E.G., Kalscheuer R., Lin W., Liu Z., Proksch P. // Natural Product Research. 2019. V. 33. P. 2215–2222. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1496430>
157. Abdou R., Scherlach K., Dahse H.-M., Sattler I., Hertweck C. // Phytochemistry. 2010. V. 71. P. 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.09.024>
158. Aldridge D.C., Galt S., Giles D., Turner W.B. // Journal of the Chemical Society C: Organic. 1971. P. 1623. <https://doi.org/10.1039/j39710001623>
159. Xia M.-W., Yang Y., Xu R., Li C.-W., Cui C.-B. // Natural Product Research. 2019. V. 33. P. 89–94. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1434644>
160. Carvalho M.R., Barbosa L.C. de A., Queiróz J.H. de, Howarth O.W. // Tetrahedron Letters. 2001. V. 42. P. 809–811. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)02154-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)02154-7)
161. Zhao D.-L., Shao C.-L., Zhang Q., Wang K.-L., Guan F.-F., Shi T., Wang C.-Y. // Journal of Natural Products. 2015. V. 78. P. 2310–2314. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00575>
162. Hayasaka S., Koseki T., Murayama T., Kwon E., Shiono Y. // Zeitschrift für Naturforschung B. 2011. V. 66. P. 961–964. <https://doi.org/10.1515/znb-2011-0915>
163. Юрченко А. Н., Сметанина О. Ф., Калиновский А. И., Пивкин М. В., Дмитриенко П. С., Кузнецова Т. А. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2010. Т. 59. № 4. С. 834–838.
164. Chokpaiboon S., Unagul P., Nithithanasilp S., Komwijiit S., Somyong W., Ratiarpakul T., Isaka M., Bunyapairoonsri T. // Natural Product Research. 2018. V. 32. P. 149–153. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1342083>
165. Zheng C.-J., Huang G.-L., Liao H.-X., Mei R.-Q., Luo Y.-P., Chen G.-Y., Zhang Q.-Y. // Bioorganic Chemistry. 2019. V.85. P. 382–385. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.015>
166. Хуан Ж., Гуо Ж., Ян Ж., Йин С., Лу С., Луо В., Шэ Ж., Линь Е. // Химия природных соединений. 2009. Т. 45. № 5. С. 528–530.
167. Kornsakulkarn J., Somyong W., Supothina S., Boonyuen N., Thongpanchang C. // Tetrahedron. 2015. V. 71. P. 9112–9116. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.10.015>
168. Beekman A.M., Barrow R.A. // Australian Journal of Chemistry. 2015. V. 68. P. 1583. <https://doi.org/10.1071/CH15144>
169. Matsuo H., Nonaka K., Nagano Y., Yabuki A., Fujikura K., Takahashi Y., Omura S., Nakashima T. // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2018. V. 82. P. 1323–1326. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1467264>
170. Elissawy A.M., Ebada S.S., Ashour M.L., El-Neketi M., Ebrahim W., Singab A.B. // Phytochemistry Letters. 2019. V. 29. P. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2018.10.014>
171. Ishikawa Y., Morimoto K., Hamasaki T. // Journal of the American Oil Chemists' Society. 1984. V. 61. P. 1864–1868. <https://doi.org/10.1007/BF02540819>
172. Zhang Z., He X., Liu C., Che Q., Zhu T., Gu Q., Li D. // RSC Advances. 2016. V. 6. P. 76498–76504. <https://doi.org/10.1039/C6RA14640F>
173. Li H.-L., Li X.-M., Mándi A., Antus S., Li X., Zhang P., Liu Y., Kurtán T., Wang B.-G. // The Journal of Organic Chemistry. 2017. V. 82. P. 9946–9954. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01277>
174. Reichling J., Suschke U., Schneele J., Geiss H.K. // Natural Product Communications. 2006. V. 1. P. 1934578X0600101. <https://doi.org/10.1177/1934578X0600101116>
175. Reddy M., Gupta S., Jacob M., Khan S., Ferreira D. // Planta Medica. 2007. V. 73. P. 461–467. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967167>
176. Frank M., Hartmann R., Plenker M., Mándi A., Kurtán T., Özkaya F.C., Müller W.E.G., Kassack M.U., Hamacher A., Lin W., Liu Z., Proksch P. // Journal of Natural Products. 2019. V. 82. P. 2159–2166. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00151>
177. Klaiklay S., Rukachaisirikul V., Tadpetch K., Sukpondma Y., Phongpaichit S., Buatong J., Sakayaroj J. // Tetrahedron. 2012. V. 68. P. 2299–2305. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.041>
178. Itabashi T., Nozawa K., Nakajima S., Kawai K. // Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 1993. V. 41. P. 2040–2041. <https://doi.org/10.1248/cpb.41.2040>

179. *Taniguchi M., Kaneda N., Shibata K., Kamikawa T.* // *Agricultural and Biological Chemistry*. 1978. V. 42. P. 1629–1630.  
<https://doi.org/10.1080/00021369.1978.10863223>
180. *Nuankeaw K., Chaiyosang B., Suebrasri T., Kanokmedhakul S., Lumyong S., Boonlue S.* // *Mycoscience*. 2020. V. 61. P. 16–21.  
<https://doi.org/10.1016/j.myc.2019.10.001>
181. *Yamazaki M., Maebayashi Y.* // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1982. V. 30. P. 514–518.  
<https://doi.org/10.1248/cpb.30.514>
182. *Chomcheon P., Wiyakrutta S., Sriubolmas N., Ngamrojavanavich N., Mahidol C., Ruchirawat S., Kittakoop P.* // *Phytochemistry*. 2009. V. 70. P. 121–127.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.10.007>
183. *Fang M.J., Fang H., Li W.J., Huang D.M., Wu Z., Zhao Y.F.* // *Natural Product Research*. 2012. V. 26. P. 1224–1228.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2011.559947>
184. *Hargreaves J., Park J., Ghisalberti E.L., Sivasithamparam K., Skelton B.W., White A.H.* // *Journal of Natural Products*. 2002. V. 65. P. 7–10.  
<https://doi.org/10.1021/np0102758>
185. *Fang S.-T., Wang Y.-J., Ma X.-Y., Yin X.-L., Ji N.-Y.* // *Natural Product Research*. 2019. V. 33. P. 3127–3133.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1522314>
186. *Wen S., Fan W., Guo H., Huang C., Yan Z., Long Y.* // *Natural Product Research*. 2019. P. 1–7.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1598993>
187. *Xu X., Yang H., Xu H., Yin L., Chen Z., Shen H.* // *Natural Product Research*. 2018. V. 32. P. 821–825.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1363754>
188. *Gao H., Zhou L., Cai S., Zhang G., Zhu T., Gu Q., Li D.* // *The Journal of Antibiotics*. 2013. V. 66. P. 539–542.  
<https://doi.org/10.1038/ja.2013.40>
189. *Li X.-B., Zhou Y.-H., Zhu R.-X., Chang W.-Q., Yuan H.-Q., Gao W., Zhang L.-L., Zhao Z.-T., Lou H.-X.* // *Chemistry & Biodiversity*. 2015. V. 12. P. 575–592.  
<https://doi.org/10.1002/cbdv.201400146>
190. *Cooke R.G., Edwards J.M.* *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* / Eds. Herz W., Grisebach H., Kirby G.W. Vienna: Springer Vienna, 1981. 153–190 p.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8611-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8611-4_4)
191. *Homma K., Fukuyama K., Katsube Y., Kimura Y., Hamasaki T.* // *Agricultural and Biological Chemistry*. 1980. V. 44. P. 1333–1337.  
<https://doi.org/10.1271/bbb1961.44.1333>
192. *Ayer W.A., Hiratsuka Y.* // *Revista Latinoamericana de Quimica*. 1982. V. 13. P. 84–87.
193. *Ayer W.A., Hoyano Y., Pedras M.S., Altena I. van* // *Canadian Journal of Chemistry*. 1986. V. 64. P. 1585–1589.  
<https://doi.org/10.1139/v86-262>
194. *Tanaka Y., Matsuzaki K., Zhong C.-L., Yoshida H., Kawakubo T., Masuma R., Tanaka H., Omura S.* // *The Journal of Antibiotics*. 1996. V. 49. P. 1056–1059.  
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.49.1056>
195. *Bai Y.-B., Gao Y.-Q., Nie X.-D., Tuong T.-M.-L., Li D., Gao J.-M.* // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019. V. 67. P. 6125–6132.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00606>
196. *Gauthier T., Wang X., Sifuentes Dos Santos J., Fysikopoulos A., Tadriss S., Canlet C., Artigot M.P., Loiseau N., Oswald I.P., Puel O.* // *PLoS One*. 2012. V. 7. P. e29906.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029906>
197. *Gao J.-M., Yang S.-X., Qin J.-C.* // *Chemical Reviews*. 2013. V. 113. P. 4755–4811.  
<https://doi.org/10.1021/cr300402y>
198. *Wang C.-Y., Hao J.-D., Ning X.-Y., Wu J.-S., Zhao D.-L., Kong C.-J., Shao C.-L., Wang C.-Y.* // *RSC Advances*. 2018. V. 8. P. 4348–4353.  
<https://doi.org/10.1039/C7RA13327H>
199. *Pairet L., Wrigley S.K., Chetland I., Reynolds E.E., Hayes M.A., Holloway J., Ainsworth A.M., Katzer W., Cheng X.-M., Hupe D.J., Charlton P., Doherty A.M.* // *The Journal of Antibiotics*. 1995. V. 48. P. 913–923.  
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.48.913>
200. *Luo X., Lin X., Tao H., Wang J., Li J., Yang B., Zhou X., Liu Y.* // *Journal of Natural Products*. 2018. V. 81. P. 934–941.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b01053>
201. *Hemtasin C., Kanokmedhakul S., Moosophon P., Soy-tong K., Kanokmedhakul K.* // *Phytochemistry Letters*. 2016. V. 16. P. 56–60.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytol.2016.03.004>
202. *Myobatake Y., Takeuchi T., Kuramochi K., Kuriyama I., Ishido T., Hirano K., Sugawara F., Yoshida H., Mizushima Y.* // *Journal of Natural Products*. 2012. V. 75. P. 135–141.  
<https://doi.org/10.1021/np200523b>
203. *Yang S.-W., Chan T.-M., Terracciano J., Patel R., Patel M., Gullo V., Chu M.* // *The Journal of Antibiotics*. 2006. V. 59. P. 720–723.  
<https://doi.org/10.1038/ja.2006.96>
204. *Trivedi A.B., Hirota M., Doi E., Kitabatake N.* // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1993. P. 2167.  
<https://doi.org/10.1039/p19930002167>
205. *Sadorn K., Saepua S., Boonyuen N., Laksanacharoen P., Rachtawee P., Pittayakhajonwut P.* // *RSC Advances*. 2016. V. 6. P. 94510–94523.  
<https://doi.org/10.1039/C6RA21898A>
206. *Chen S., Wang J., Wang Z., Lin X., Zhao B., Kaliaperumal K., Liao X., Tu Z., Li J., Xu S., Liu Y.* // *Fitoterapia*. 2017. V. 117. P. 71–78.  
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.01.005>
207. *Vanmiddlesworth F., Giacobbe R.A., Lopez M., Garrity G., Bland J.A., Bartizal K., Fromtling R.A., Polishook J., Zweerink M., Edison A.M., Rozdilsky W., Wilson K.E., Monaghan R.L.* // *The Journal of Antibiotics*. 1992. V. 45. P. 861–867.  
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.45.861>
208. *Choi B.-K., Phan T.H.T., Hwang S., Oh D.-C., Kang J.S., Lee H.-S., Ngo T.D.N., Tran T.T.V., Shin H.J.* // *Journal of Natural Products*. 2019. V. 82. P. 3186–3190.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00776>

209. Neuhaus G.F., Adpressa D.A., Bruhn T., Loesgen S. // *Journal of Natural Products*. 2019. V. 82. P. 2780–2789. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00416>
210. Sassa T., Takemura T., Ikeda M., Miura Y. // *Tetrahedron Letters*. 1973. V. 14. P. 2333–2334. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)96211-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)96211-2)
211. Niu S., Tang X.-X., Fan Z., Xia J.-M., Xie C.-L., Yang X.-W. // *Marine Drugs*. 2019. V. 17. P. 125. <https://doi.org/10.3390/md17020125>
212. Höller U., Wright A.D., Matthee G.F., König G.M., Draeger S., Aust H.-J., Schulz B. // *Mycological Research*. 2000. V. 104. P. 1354–1365. <https://doi.org/10.1017/S0953756200003117>
213. Yu G., Sun Z., Peng J., Zhu M., Che Q., Zhang G., Zhu T., Gu Q., Li D. // *Journal of Natural Products*. 2019. V. 82. P. 2013–2017. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00345>
214. Kano H., Adachi K., Matsuda S., Shizuri Y., Yasumoto K., Kusumi T., Okumura K., Kirikae T. // *The Journal of Antibiotics*. 2008. V. 61. P. 192–194. <https://doi.org/10.1038/ja.2008.29>
215. Madhyastha M.S., Marquardt R.R., Masi A., Borsari J., Frohlich A.A. // *Journal of Food Protection*. 1994. V. 57. P. 48–53. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-57.1.48>
216. Al-Fakih A.A., Almaqtri W.Q.A. // *Mycology*. 2019. V. 10. P. 191–209. <https://doi.org/10.1080/21501203.2019.1604576>
217. Vansteelandt M., Blanchet E., Egorov M., Petit F., Toupet L., Bondon A., Monteau F., Le Bizec B., Thomas O.P., Pouchus Y.F., Le Bot R., Grovel O. // *Journal of Natural Products*. 2013. V. 76. P. 297–301. <https://doi.org/10.1021/np3007364>
218. Nguyen H.T., Yu N.H., Jeon S.J., Lee H.W., Bae C.-H., Yeo J.H., Lee H.B., Kim I.-S., Park H.W., Kim J.-C. // *Letters in Applied Microbiology*. 2016. V. 62. P. 488–493. <https://doi.org/10.1111/lam.12578>
219. Liu W.-H., Ding Y., Ji X., An F.-L., Lu Y.-H. // *The Journal of Antibiotics*. 2019. V. 72. P. 111–113. <https://doi.org/10.1038/s41429-018-0110-7>
220. Zhu G., Kong F., Wang Y., Fu P., Zhu W. // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 71. <https://doi.org/10.3390/md16020071>
221. Li M.-F., Li G.-H., Zhang K.-Q. // *Metabolites*. 2019. V. 9. P. 58. <https://doi.org/10.3390/metabo9030058>
222. Corral P., Esposito F.P., Tedesco P., Falco A., Tortorella E., Tartaglione L., Festa C., D'Auria M.V., Gnani G., Varese G.C., Pascale D. de // *Marine Biotechnology*. 2018. V. 20. P. 502–511. <https://doi.org/10.1007/s10126-018-9821-9>
223. Trifonov L.S., Hilpert H., Floersheim P., Dreiding A.S., Rast D.M., Skrivanova R., Hoesch L. // *Tetrahedron*. 1986. V. 42. P. 3157–3179. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87382-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87382-8)
224. Fujii Y., Asahara M., Ichinoe M., Nakajima H. // *Phytochemistry*. 2002. V. 60. P. 703–708. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(02\)00196-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(02)00196-6)
225. Won-Gon K., Ryou I.-J., Park S.-H., Kim D.-S., Lee S., Park K.-C., Yoo I.-D. // *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2005. V. 15. P. 891–894.
226. Asfour H.Z., Awan Z.A., Bagalagel A.A., Elfaky M.A., Abdelhameed R.F.A., Elhady S.S. // *Biomolecules*. 2019. V. 9. P. 480. <https://doi.org/10.3390/biom9090480>
227. Tan Q.-W., Fang P.-H., Ni J.-C., Gao F., Chen Q.-J. // *Molecules*. 2017. V. 22. P. 2073. <https://doi.org/10.3390/molecules22122073>
228. Pastre R., Marinho A.M.R., Rodrigues-Filho E., Souza A.Q.L., Pereira J.O. // *Química Nova*. 2007. V. 30. P. 1867–1871. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000800013>
229. Song T., Chen M., Ge Z.-W., Chai W., Li X.-C., Zhang Z., Lian X.-Y. // *The Journal of Organic Chemistry*. 2018. V. 83. P. 13395–13401. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02172>
230. Rukachaisirikul V., Satpradit S., Klaiklay S., Phongpachit S., Borwornwiriyanpan K., Sakayaroj J. // *Tetrahedron*. 2014. V. 70. P. 5148–5152. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.05.105>
231. Ivanets E., Yurchenko A., Smetanina O., Rasin A., Zhuravleva O., Pivkin M., Popov R., Amsberg G. von, Afiyatullova S., Dyshlovoy S. // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 232. <https://doi.org/10.3390/md16070232>
232. Xu L.-L., Hai P., Zhang S.-B., Xiao J.-F., Gao Y., Ma B.-J., Fu H.-Y., Chen Y.-M., Yang X.-L. // *Journal of Natural Products*. 2019. V. 82. P. 221–231. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00589>
233. Khalil Z.G., Huang X., Raju R., Piggott A.M., Capon R.J. // *The Journal of Organic Chemistry*. 2014. V. 79. P. 8700–8705. <https://doi.org/10.1021/jo501501z>
234. Yang S.-Q., Li X.-M., Li X., Chi L.-P., Wang B.-G. // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 114. <https://doi.org/10.3390/md16040114>
235. Lacey H.J., Vuong D., Pitt J.I., Lacey E., Piggott A.M. // *Australian Journal of Chemistry*. 2016. V. 69. P. 152. <https://doi.org/10.1071/CH15488>
236. Johnson J.H., Phillipson D.W., Kahle A.D. // *The Journal of Antibiotics*. 1989. V. 42. P. 1184–1185. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.42.1184>
237. Limbadri S., Luo X., Lin X., Liao S., Wang J., Zhou X., Yang B., Liu Y. // *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2018. V. 23. P. 2379. <https://doi.org/10.3390/molecules23092379>
238. Takahashi C., Matsushita T., Doi M., Minoura K., Shingu T., Kumeda Y., Numata A. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1995. P. 2345–2353. <https://doi.org/10.1039/P19950002345>
239. Rank C., Phipps R.K., Harris P., Frisvad J.C., Goffredsen C.H., Larsen T.O. // *Tetrahedron Letters*. 2006. V. 47. P. 6099–6102. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.06.086>
240. Afiyatullova S.Sh., Zhuravleva O.I., Antonov A.S., Berdyshchik D.V., Pivkin M.V., Denisenko V.A., Popov R.S., Gerasimenko A.V., Amsberg G. von, Dyshlovoy S.A., Leshchenko E.V., Yurchenko A.N. // *The Journal of Antibiotics*

- otics. 2018. V. 71. P. 846–853.  
<https://doi.org/10.1038/s41429-018-0072-9>
241. Zhou R., Liao X., Li H., Li J., Feng P., Zhao B., Xu S. // *Front. Chem.* 2018. V. 6. P. 212.  
<https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00212>
242. Zheng C.-J., Bai M., Zhou X.-M., Huang G.-L., Shao T.-M., Luo Y.-P., Niu Z.-G., Niu Y.-Y., Chen G.-Y., Han C.-R. // *Journal of Natural Products*. 2018. V. 81. P. 1045–1049.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00673>
243. Elsbaey M., Tanaka C., Miyamoto T. // *Phytochemistry Letters*. 2019. V. 32. P. 70–76.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.04.023>
244. Chen Y., Liu Z., Huang Y., Liu L., He J., Wang L., Yuan J., She Z. // *Journal of Natural Products*. 2019. V. 82. P. 1752–1758.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00918>
245. Wijeratne E.M.K., He H., Franzblau S.G., Hoffman A.M., Gunatilaka A.A.L. // *Journal of Natural Products*. 2013. V. 76. P. 1860–1865.  
<https://doi.org/10.1021/np400391p>
246. Wang P., Cui Y., Cai C., Chen H., Dai Y., Chen P., Kong F., Yuan J., Song X., Mei W., Dai H. // *Marine Drugs*. 2018. V. 17. P. 4.  
<https://doi.org/10.3390/md17010004>
247. Suzuki S., Hosoe T., Nozawa K., Kawai K., Yaguchi T., Udagawa S. // *Journal of Natural Products*. 2000. V. 63. P. 768–772.  
<https://doi.org/10.1021/np990371x>
248. Bao J., Zhai H., Zhu K., Yu J.-H., Zhang Y., Wang Y., Jiang C.-S., Zhang X., Zhang Y., Zhang H. // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 174.  
<https://doi.org/10.3390/md16050174>
249. Alfatafta A.A., Gloer J.B., Scott J.A., Malloch D. // *Journal of Natural Products*. 1994. V. 57. P. 1696–1702.  
<https://doi.org/10.1021/np50114a012>
250. Jiao R.H., Xu S., Liu J.Y., Ge H.M., Ding H., Xu C., Zhu H.L., Tan R.X. // *Organic Letters*. 2006. V. 8. P. 5709–5712.  
<https://doi.org/10.1021/ol062257t>
251. TePaske M.R., Gloer J.B., Wicklow D.T., Dowd P.F. // *Tetrahedron Letters*. 1991. V. 32. P. 5687–5690.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)93530-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)93530-5)
252. Ge H.M., Shen Y., Zhu C.H., Tan S.H., Ding H., Song Y.C., Tan R.X. // *Phytochemistry*. 2008. V. 69. P. 571–576.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.07.014>
253. Banert K., Tantillo D.J. // *Natural Product Research*. 2019. V. 33. P. 3011–3015.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1509330>
254. Tao H., Li Y., Lin X., Zhou X., Dong J., Liu Y., Yang B. // *Natural Product Communications*. 2018. V. 13. P. 1629–1631.  
<https://doi.org/10.1177/1934578X1801301214>
255. Choi B.-K., Trinh P.T.H., Lee H.-S., Choi B.-W., Kang J.S., Ngoc N.T.D., Van T.T.T., Shin H.J. // *Marine Drugs*. 2019. V. 17. P. 346.  
<https://doi.org/10.3390/md17060346>
256. Bladt T., Dürr C., Knudsen P., Kildgaard S., Frisvad J., Gøtfredsen C., Seiffert M., Larsen T. // *Molecules*. 2013. V. 18. P. 14629–14650.  
<https://doi.org/10.3390/molecules181214629>
257. Tan Y., Yang B., Lin X., Luo X., Pang X., Tang L., Liu Y., Li X., Zhou X. // *Journal of Natural Products*. 2018. V. 81. P. 92–97.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00698>
258. Fang W., Lin X., Zhou X., Wan J., Lu X., Yang B., Ai W., Lin J., Zhang T., Tu Z., Liu Y. // *Med. Chem. Commun.* 2014. V. 5. P. 701–705.  
<https://doi.org/10.1039/C3MD00371J>
259. Belofsky G., Jensen P., Renner M., Fenical W. // *Tetrahedron*. 1998. V. 54. P. 1715–1724.  
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)10396-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)10396-9)
260. Deng Q., Li G., Sun M., Yang X., Xu J. // *Natural Product Research*. 2018. P. 1–5.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1512993>
261. Zhou J., Li G., Deng Q., Zheng D., Yang X., Xu J. // *Natural Product Research*. 2018. V. 32. P. 2968–2972.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1395431>
262. Hamasaki T., Nagayama K., Hatsuda Y. // *Agricultural and Biological Chemistry*. 1978. V. 42. P. 37–40.  
<https://doi.org/10.1080/00021369.1978.10862919>
263. Li X.-D., Li X.-M., Xu G.-M., Zhang P., Wang B.-G. // *Journal of Natural Products*. 2015. V. 78. P. 844–849.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00004>
264. Wang P., Yu J.-H., Zhu K., Wang Y., Cheng Z.-Q., Jiang C.-S., Dai J.-G., Wu J., Zhang H. // *Fitoterapia*. 2018. V. 127. P. 322–327.  
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.02.031>
265. Yao Q., Wang J., Zhang X., Nong X., Xu X., Qi S. // *Marine Drugs*. 2014. V. 12. P. 5902–5915.  
<https://doi.org/10.3390/md12125902>
266. Qiu L., Wang P., Liao G., Zeng Y., Cai C., Kong F., Guo Z., Proksch P., Dai H., Mei W. // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 108.  
<https://doi.org/10.3390/md16040108>
267. Xing C.-P., Xie C.-L., Xia J.-M., Liu Q.-M., Lin W.-X., Ye D.-Z., Liu G.-M., Yang X.-W. // *Marine Drugs*. 2019. V. 17. P. 507.  
<https://doi.org/10.3390/md17090507>
268. Amagata T., Doi M., Tohgo M., Minoura K., Numata A. // *Chemical Communications*. 1999. P. 1321–1322.  
<https://doi.org/10.1039/a903840j>
269. Amagata T., Tanaka M., Yamada T., Doi M., Minoura K., Ohishi H., Yamori T., Numata A. // *Journal of Natural Products*. 2007. V. 70. P. 1731–1740.  
<https://doi.org/10.1021/np070165m>
270. Guo Y.-W., Gong B.-Q., Yuan J., Li H.-J., Mahmud T., Huang Y., Li J.-F., Yang D.-P., Lan W.-J. // *Journal of Natural Products*. 2019. V. 83. P. 79–87.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00710>
271. Yang B., He Y., Lin S., Zhang J., Li H., Wang J., Hu Z., Zhang Y. // *Journal of Natural Products*. 2019. V. 82. P. 1923–1929.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00305>
272. Evidente A., Sparapano L., Motta A., Giordano F., Fierro O., Frisullo S. // *Phytochemistry*. 1996. V. 42. P. 1541–1546.  
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(96\)00206-3](https://doi.org/10.1016/0031-9422(96)00206-3)

273. Yan T., Guo Z., Jiang R., Wei W., Wang T., Guo Y., Song Y., Jiao R., Tan R., Ge H. // *Planta Medica*. 2013. V. 79. P. 348–352.  
<https://doi.org/10.1055/s-0032-1328260>
274. Lallemand B., Masi M., Maddau L., De Lorenzi M., Dam R., Cimmino A., Moreno y Banuls L., Andolfi A., Kiss R., Mathieu V., Evidente A. // *Phytochemistry Letters*. 2012. V. 5. P. 770–775.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytol.2012.08.011>
275. Li Y., Ye D., Shao Z., Cui C., Che Y. // *Marine Drugs*. 2012. V. 10. P. 497–508.  
<https://doi.org/10.3390/md10020497>
276. Yu H.-B., Wang X.-L., Zhang Y.-X., Xu W.-H., Zhang J.-P., Zhou X.-Y., Lu X.-L., Liu X.-Y., Jiao B.-H. // *Journal of Natural Products*. 2018. V. 81. P. 1553–1560.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00039>
277. Lu X.-L., Liu J.-T., Liu X.-Y., Gao Y., Zhang J., Jiao B.-H., Zheng H. // *The Journal of Antibiotics*. 2014. V. 67. P. 171–174.  
<https://doi.org/10.1038/ja.2013.104>
278. Li X.-D., Li X., Li X.-M., Xu G.-M., Liu Y., Wang B.-G. // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 440.  
<https://doi.org/10.3390/md16110440>
279. Ratnaweera P.B., Williams D.E., Silva E.D. de, Wijesundera R.L.C., Dalisay D.S., Andersen R.J. // *Mycology*. 2014. V. 5. P. 23–28.  
<https://doi.org/10.1080/21501203.2014.892905>
280. Yang M.-H., Li T.-X., Wang Y., Liu R.-H., Luo J., Kong L.-Y. // *Fitoterapia*. 2017. V. 116. P. 72–76.  
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.11.008>
281. Amagata T., Amagata A., Tenney K., Valeriote F.A., Lobkovsky E., Clardy J., Crews P. // *Organic Letters*. 2003. V. 5. P. 4393–4396.  
<https://doi.org/10.1021/ol0356800>
282. Kong F.-D., Huang X.-L., Ma Q.-Y., Xie Q.-Y., Wang P., Chen P.-W., Zhou L.-M., Yuan J.-Z., Dai H.-F., Luo D.-Q., Zhao Y.-X. // *Journal of Natural Products*. 2018. V. 81. P. 1869–1876.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00382>
283. Springer J.P., Dorner J.W., Cole R.J., Cox R.H. // *The Journal of Organic Chemistry*. 1979. V. 44. P. 4852–4854.  
<https://doi.org/10.1021/jo00394a023>
284. Li H.-L., Li X.-M., Li X., Yang S.-Q., Wang B.-G. // *Phytochemistry Letters*. 2019. V. 32. P. 138–142.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.05.017>
285. Li G.-Y., Li B.-G., Yang T., Yin J.-H., Qi H.-Y., Liu G.-Y., Zhang G.-L. // *Journal of Natural Products*. 2005. V. 68. P. 1243–1246.  
<https://doi.org/10.1021/np0501738>
286. Fukuda T., Kurihara Y., Kanamoto A., Tomoda H. // *The Journal of Antibiotics*. 2014. V. 67. P. 593–595.  
<https://doi.org/10.1038/ja.2014.46>
287. Hamed A., Abdel-Razek A.S., Omran D.A., El-Metwally M.M., El-Hosari D.G., Frese M., Soliman H.S.M., Sewald N., Shaaban M. // *Natural Product Research*. 2019. P. 1–10.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1544977>
288. Shaaban M., El-Metwally M.M., Abdel-Razek A.A., Laatsch H. // *Natural Product Research*. 2018. V. 32. P. 2437–2446.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1419230>
289. Hamed A., Abdel-Razek A., Frese M., Stammer H., El-Haddad A., Ibrahim T., Sewald N., Shaaban M. // *Molecules*. 2018. V. 23. P. 299.  
<https://doi.org/10.3390/molecules23020299>
290. Fan S.-Q., Xie C.-L., Xia J.-M., Xing C.-P., Luo Z.-H., Shao Z., Yan X.-J., He S., Yang X.-W. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2019. V. 17. P. 5925–5928.  
<https://doi.org/10.1039/C9OB01159E>
291. Li W.-H., Chang S.-T., Chang S.-C., Chang H.-T. // *Natural Product Research*. 2008. V. 22. P. 1085–1093.  
<https://doi.org/10.1080/14786410802267510>
292. Rosenberger M., Neukom C. // *The Journal of Organic Chemistry*. 1982. V. 47. P. 1782–1785.  
<https://doi.org/10.1021/jo00348a043>
293. Gao H., Hong K., Chen G.-D., Wang C.-X., Tang J.-S., Yu Y., Jiang M.-M., Li M.-M., Wang N.-L., Yao X.-S. // *Magnetic Resonance in Chemistry*. 2009. V. 48. P. 38–43.  
<https://doi.org/10.1002/mrc.2536>
294. Talapatra S.K., Bhaumik A., Talapatra B. // *Phytochemistry*. 1992. V. 31. P. 2431–2434.  
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(92\)83293-8](https://doi.org/10.1016/0031-9422(92)83293-8)
295. Tong Z.-B., Cui X.-H., Wang J., Zhang C.-L., Zhang Y.-Y., Ren Z.-J. // *Natural Product Research*. 2017. V. 31. P. 2564–2567.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1320785>
296. Chen S., Snyder J.K. // *The Journal of Organic Chemistry*. 1989. V. 54. P. 3679–3689.  
<https://doi.org/10.1021/jo00276a033>
297. Gao S.-S., Li X.-M., Li C.-S., Proksch P., Wang B.-G. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011. V. 21. P. 2894–2897.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.076>
298. Igarashi Y., Sekine A., Fukazawa H., Uehara Y., Yamaguchi K., Endo Y., Okuda T., Furumai T., Oki T. // *The Journal of Antibiotics*. 2002. V. 55. P. 371–376.  
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.55.371>
299. Xie C.-L., Zhang D., Xia J.-M., Hu C.-C., Lin T., Lin Y.-K., Wang G.-H., Tian W.-J., Li Z.-P., Zhang X.-K., Yang X.-W., Chen H.-F. // *Marine Drugs*. 2019. V. 17. P. 178.  
<https://doi.org/10.3390/md17030178>
300. Abdel-Razek A.S., Hamed A., Frese M., Sewald N., Shaaban M. // *Steroids*. 2018. V. 138. P. 21–25.  
<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.06.005>
301. Kaleem S., Ge H., Yi W., Zhang Z., Wu B. // *Natural Product Research*. 2019. P. 1–9.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1680669>
302. Bayman P., Baker J.L., Doster M.A., Michailides T.J., Mahoney N.E. // *Applied and Environmental Microbiology*. 2002. V. 68. P. 2326–2329.  
<https://doi.org/10.1128/AEM.68.5.2326-2329.2002>
303. Wang Y., Wang L., Liu F., Wang Q., Selvaraj J., Xing F., Zhao Y., Liu Y. // *Toxins*. 2016. V. 8. P. 83.  
<https://doi.org/10.3390/toxins8030083>
304. Sargent M.V., Stransky P.O. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1982. P. 1605.  
<https://doi.org/10.1039/p19820001605>

305. Wang J., Lu Z., Liu P., Wang Y., Li J., Hong K., Zhu W. // *Planta Medica*. 2012. V. 78. P. 1861–1866. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315395>
306. Budde K., Quella F., Mathes A., Melchior W., Müller H., Nuyken O., Spiegel S. // *Angewandte Makromolekulare Chemie*. 1992. V. 194. P. 103–117. <https://doi.org/10.1002/apmc.1992.051940109>
307. Zhao Y., Liu D., Proksch P., Zhou D., Lin W. // *Phytochemistry*. 2018. V. 155. P. 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.07.017>
308. Liu Y., Ding L., Fang F., He S. // *Natural Product Research*. 2019. V. 33. P. 2466–2470. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1452012>
309. Li T.-X., Yang M.-H., Wang X.-B., Wang Y., Kong L.-Y. // *Journal of Natural Products*. 2015. V. 78. P. 2511–2520. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00008>
310. Ding L., Xu P., Li T., Liao X., He S., Xu S. // *Natural Product Research*. 2019. V. 33. P. 3404–3408. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1480622>
311. Cai J., Zhou X.-M., Yang X., Tang M.-M., Liao Q.-Y., Meng B.-Z., Liao S., Chen G.-Y. // *Bioorganic Chemistry*. 2019. P. 103362. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103362>
312. Bai M., Huang G.-L., Mei R.-Q., Wang B., Luo Y.-P., Nong X.-H., Chen G.-Y., Zheng C.-J. // *Marine Drugs*. 2019. V. 17. P. 433. <https://doi.org/10.3390/md17080433>
313. Zhou X.-M., Zheng C.-J., Song X.-M., Tang M.-M., Yang J.-Y., Yang X., Peng S.-J., Cai J., Chen G.-Y. // *Fitoterapia*. 2019. V. 139. P. 104400. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104400>
314. Wu J.-T., Zheng C.-J., Zhang B., Zhou X.-M., Zhou Q., Chen G.-Y., Zeng Z.-E., Xie J.-L., Han C.-R., Lyu J.-X. // *Natural Product Research*. 2019. V. 33. P. 34–40. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1431634>
315. Kongyen W., Rukachaisirikul V., Phongpaichit S., Sakayaroj J. // *Natural Product Research*. 2015. V. 29. P. 1995–1999. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1022542>
316. Rao K.V., Sadhukhan A.K., Veerender M., Ravikumar V., Mohan E.V.S., Dhanvantri S.D., Sitaramkumar M., Moses Babu J., Vyas K., Om Reddy G. // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2000. V. 48. P. 559–562. <https://doi.org/10.1248/cpb.48.559>
317. Sun W., Luan S., Qi C., Tong Q., Yan S., Li H., Zhang Y. // *Cell Communication and Signaling*. 2019. V. 17. P. 111. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0425-4>
318. Zeng Q., Zhong W.-M., Chen Y.-C., Xiang Y., Chen X.-Y., Tian X.-P., Zhang W.-M., Zhang S., Wang F.-Z. // *Natural Product Research*. 2019. P. 1–8. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1569658>
319. Sun Y., Liu J., Li L., Gong C., Wang S., Yang F., Hua H., Lin H. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018. V. 28. P. 315–318. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.12.049>
320. Parvatkar R.R., D'Souza C., Tripathi A., Naik C.G. // *Phytochemistry*. 2009. V. 70. P. 128–132. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.10.017>
321. Zhu J.X., Ding L., He S. // *Natural Product Research*. 2019. V. 33. P. 1191–1195. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1465423>
322. Ding L., Li T., Liao X., He S., Xu S. // *The Journal of Antibiotics*. 2018. V. 71. P. 902–904. <https://doi.org/10.1038/s41429-018-0079-2>
323. Blair L.M., Sperry J. // *Journal of Natural Products*. 2013. V. 76. P. 794–812. <https://doi.org/10.1021/np400124n>
324. Wermuth C.G. // *MedChemComm*. 2011. V. 2. P. 935–941. <https://doi.org/10.1039/C1MD00074H>
325. Zhang Y.-X., Yu H.-B., Xu W.-H., Hu B., Guild A., Zhang J.-P., Lu X.-L., Liu X.-Y., Jiao B.-H. // *Journal of Natural Products*. 2019. V. 82. P. 3089–3095. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00700>
326. Hayashi H., Mukaiyama M., Murao S., Arai M., Lee A.Y., Clardy J. // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1994. V. 58. P. 334–338. <https://doi.org/10.1271/bbb.58.334>
327. Cheng Z., Xu W., Liu L., Li S., Yuan W., Luo Z., Zhang J., Cheng Y., Li Q. // *Marine Drugs*. 2018. V. 16. P. 358. <https://doi.org/10.3390/md16100358>
328. Giromini C., Rebutti R., Fusi E., Rossi L., Saccone F., Baldi A. // *Cell Biology and Toxicology*. 2016. V. 32. P. 249–258. <https://doi.org/10.1007/s10565-016-9332-2>
329. Rottkord U., Röhl C., Ferse I., Schulz M.-C., Rückschloss U., Gekle M., Schwerdt G., Humpf H.-U. // *Archives of Toxicology*. 2017. V. 91. P. 1461–1471. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1799-3>
330. Cramer B., Harrer H., Nakamura K., Uemura D., Humpf H.-U. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010. V. 18. P. 343–347. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.10.050>
331. Brown E.D., Wright G.D. // *Nature*. 2016. V. 529. P. 336–343. <https://doi.org/10.1038/nature17042>
332. Lewis K. // *Nature*. 2012. V. 485. P. 439–440. <https://doi.org/10.1038/485439a>
333. Lewis K. // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2013. V. 12. P. 371–387. <https://doi.org/10.1038/nrd3975>
334. Cameron A.J., Davison E.K., An C., Stubbing L.A., Dunbar P.R., Harris P.W.R., Brimble M.A. // *The Journal of Organic Chemistry*. 2020. V. 85. P. 1401–1406. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02348>
335. Lai Y., Zhang N., Zhang Y., Chen J.-H., Yang Z. // *Organic Letters*. 2018. V. 20. P. 4298–4301. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01733>
336. Wolfender J.-L., Litaudon M., Touboul D., Queiroz E.F. // *Natural Product Reports*. 2019. V. 36. P. 855–868. <https://doi.org/10.1039/C9NP00004F>



**Antibiotics from Extremophilic Micromycetes****A. A. Baranova\***, **V. A. Alferova\*.\*.\***, **V. A. Korshun\*.\*.\*.\***, and **A. P. Tyurin\*.\*.\*.\***,#

#Phone: +7 (499) 246-69-83; e-mail: anton2rin@gmail.com

\*Gause Institute of New Antibiotics, ul. Bolshaya Pirogovskaya 11/1, Moscow, 119021 Russia

\*\*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

\*\*\*National Research University Higher School of Economics, ul. Myasnitskaya 20, Moscow, 101000 Russia

Extremophilic microorganisms, i.e. capable of functioning normally at extremely high or low temperatures, pressure and other environmental conditions, have been in the focus of microbiologists' attention for several decades due to the biotechnological potential of their enzymes. The latter (also called extremozymes) have found applications in the production of food, detergents and other industries. At the same time, the inhabitants of extreme niches for a long time remained practically unexplored from the natural products chemistry point of view. In recent years, the emergence of new antibiotic-resistant strains of pathogens that affect humans and animals has become a global problem. The problem is compounded by a strong slowdown in the development of new antibiotics. In search of new active substances and scaffolds for medical chemistry, researchers turn to unexplored natural sources: recently there has been a sharp increase in the number of studies on secondary metabolites produced by extremophiles. From the moment penicillin was discovered to the present day, micromycetes, along with actinobacteria, are one of the most productive sources of antibiotic compounds used in medicine and agriculture. Many authors consider extremophilic micromycetes as a promising source of small molecules with an unusual mechanism of action or significant structural novelty. This review summarizes the latest (for 2018–2019) experimental data on antibiotic compounds produced by extremophilic micromycetes with various types of adaptation. Active metabolites are classified by structure type and biosynthetic origin. The data on the biological activity of the isolated metabolites are summarized.

*Keywords: antibiotics, extremophiles, micromycetes, extreme habitats, resistance, biotechnology*