

DIVERSITY OF MICROBIAL SECONDARY METABOLITES

K. Kondrashevska, I. Kliuchka, T. Pirog, Yu. Penchuk

National University of Food Technologies

Key words:

Microbial secondary metabolites
Antibacterial
Antifungal
Antiviral activity
Cytotoxic effect

Article history:

Received 06.09.2018
Received in revised form 19.09.2018
Accepted 18.10.2018

Corresponding author:

K. Kondrashevska

E-mail:

npuht@ukr.net

ABSTRACT

Interest to microbial secondary metabolites (products of microbial synthesis that are not necessary for the growth and propagation of a biological agent) is due to their unique biological properties, which are found to be practical in various industries: food, chemical, oil industry, environmental protection, agriculture, and also in the pharmaceutical industry and medicine. Such metabolites include antibiotics, exopolysaccharides, surfactants, antiviral and cytotoxic agents, enzyme inhibitors. The need to search for new products of microbial synthesis is primarily due to the rapid spread of antibiotic resistance of many pathogens of infectious diseases. In addition, studies of low-toxic antitumor compounds, immunosuppressors and enzyme inhibitors that can replace chemical analogues that exert an immunosuppressive, mutagenic and teratogenic effect on healthy human cells are important.

In this paper, modern literature data on the synthesis of microbial secondary metabolites by epiphytic, free-living (including marine) bacteria (representatives of the *Bacillaceae* and *Paenibacillaceae* families), actinobacteria of the *Streptomycetaceae* and *Micromonosporaceae* families, fungi of the *Trichocomaceae* family (genera *Talaromyces*, *Aspergillus*, *Penicillium*) are given. Due to a wide range of biological activity (antibacterial, antifungal, antiviral and cytotoxic) they can be used as alternative chemical compounds in medicine, as well as in agriculture to control the quantity of phytopathogenic microorganisms.

DOI: 10.24263/2225-2924-2018-24-5-8

РОЗМАЇТТЯ МІКРОБНИХ ВТОРИННИХ МЕТАБОЛІТІВ

К.Р. Кондрашевська, І.В. Ключка, Т.П. Пирог, Ю.М. Пенчук

Національний університет харчових технологій

Интерес до мікробних вторинних метаболітів (продуктів мікробного синтезу, які не є необхідними для росту і розмноження біологічного агента), зумовлений їхніми унікальними біологічними властивостями, що знаходять практичне використання у різних галузях промисловості: харчовій, хімічній, нафтодобувній, охороні довкілля, сільському господарстві, а також у фармацевтичній галузі та медицині. До таких метаболітів належать антибіотики, екзополісахариди, поверхнево-активні речовини, антивірусні та цитотоксичні

агенти, інгібітори ферментів. Необхідність пошуку нових продуктів мікробного синтезу зумовлена насамперед швидким поширенням антибіотикорезистентності багатьох збудників інфекційних захворювань. Окрім цього, важливе значення мають дослідження низькотоксичних протипухлинних сполук, імуносупресорів та інгібіторів ферментів, які можуть замінити хімічні аналоги, що спричиняють імунодепресивну, мутагенну і терогенну дію на здорові клітини людини.

У статті наведено сучасні літературні дані щодо синтезу мікробних вторинних метаболітів епіфітними, вільноіснуючими (в тому числі й морськими) бактеріями (представниками родин *Bacillaceae* та *Raenibacillaceae*), актинобактеріями родини *Streptomycetaceae* та *Micromonosporaceae*, грибами родини *Trichosomataceae* (роди *Talaromyces*, *Aspergillus*, *Penicillium*). Завдяки широкому спектру біологічної активності (антибактеріальна, антифунгальна, протівірусна та цитотоксична) вони можуть бути використані як альтернативні хімічним сполукам у медицині, а також у сільському господарстві для контролю чисельності фітопатогенних мікроорганізмів.

Ключові слова: мікробні вторинні метаболіти, антибактеріальна, антифунгальна, протівірусна активність, цитотоксичний ефект.

Постановка проблеми. Вторинні метаболіти — сполуки, що синтезуються деякими видами мікроорганізмів, і, переважно утворюються після припинення росту у вигляді комплексу подібних сполук. Їхня здатність до синтезу часто втрачається в результаті мутацій або в процесі зберігання продуцентів. До вторинних метаболітів належить широкий спектр сполук: антибіотики, екзополісахариди, інгібітори ферментів, імуносупресори, полікетиди, терпени, терпеноїди, яким притаманний широкий спектр біологічної активності (табл. 1) [1].

Таблиця 1. Різні типи біологічної активності вторинних метаболітів [1]

Активність	Характеристика	Кількість досліджених активностей
Антимікробна	<i>Антибактеріальна:</i> Грамозитивні бактерії	11000—12000
	Грамнегативні бактерії	5000—5500
	Мікобактерії	800—1000
	<i>Антифунгальна:</i> Дріжджі	3000—3600
	Фітопатогенні гриби	1600—1800
Хіміотерапевтична	Інші гриби	3800—4000
	Протипухлинна (цитотоксична) Протівірусна	5000—5500 1500—1600
Фармакологічна	Інгібітори ферментів Імунологічно активні (супресори, модулятори)	3000—3200 800

З появою нових методів досліджень (в основному вискоєфективної рідинної хроматографії) з'явилася можливість швидкої ідентифікації синтезованих вторинних метаболітів. Необхідність пошуку нових продуктів мікроб-

ного синтезу зумовлена насамперед поширенням антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів. Так, ще у 2014 р. тільки у Європі та США було зареєстровано 50 тисяч смертей, спричинених стійкими до антибіотиків збудниками інфекційних захворювань. За прогнозами вчених, до 2050 р. кількість смертей зросте до 10 мільйонів на рік, а витрати на введення нових антимікробних препаратів становитимуть 100 трильйонів доларів США у всьому світі [2; 3].

Ще однією проблемою сьогодення залишається дослідження низькотоксичних протипухлинних препаратів, які можуть стати альтернативною заміною протибластомним засобам, що чинять імунодепресивну, мутагенну і терогенну дію на здорові клітини людини [4]. Окрім антимікробних та протипухлинних препаратів, актуальним є пошук нових імуносупресорів і інгібіторів ферментів, на основі яких вже створено такі медичні препарати, як такролімус — імуносупресор, синтезований представниками роду *Streptomyces*, ловастатин — інгібітор ферментів синтезу холестерину, утворюваний мікроміцетами роду *Aspergillus* [5; 6].

У зв'язку з викладеним вище мета цього огляду — узагальнити сучасні літературні дані щодо здатності різних мікроорганізмів синтезувати практично цінні біологічно-активні вторинні метаболіти.

Викладення основних результатів дослідження. Розглянемо вторинні метаболіти бактерій (у тому числі й актинобактерій) та грибів, що можуть мати потенційне практичне використання у багатьох галузях промисловості та медицини.

Вторинні метаболіти бактерій родин *Bacillaceae* та *Paenibacillaceae*. У табл. 2 наведено дані щодо синтезу вторинних метаболітів вільно існуючими, епіфітними та морськими бактеріями родини *Bacillaceae* та *Paenibacillaceae*. Представники цих родин здатні до синтезу антимікробних сполук (поверхнево-активні речовини [7], в тому числі й ліпопептиди [8], антимікробні пептиди [9—12]), а також екзополісахариди [13; 14] та інші речовини [15]. Так, антимікробні пептиди дикетопіранозин та ентіанін, синтезовані *Bacillus* sp N та *Bacillus subtilis* subsp. *spizizenii* DSM 15029^T, у концентрації 4—64 мкг/мл проявляють антифунгальну дію щодо збудників хвороб людей *Aspergillus flavus* МТСС 183, *Candida albicans* МТСС 277, а також метицилін- і ванкомицінрезистентних *Staphylococcus aureus* АТСС 43300, *Enterococcus faecalis* АТСС 51299, *Micrococcus luteus* АТСС 9341 [9; 11]. Окрім антифунгальної дії на збудників хвороб людини, дикетопіранозин і протеїн E2 *Bacillus subtilis* EDR4 діють на фітопатогенні гриби. Так, за наявності 0,52 мкг/мл протеїну E2 зони затримки росту становили (мм): *Fusarium graminearum* — 125, *Macrophoma kuwatsukai* — 185, *Rhizoctonia cerealis* — 125, *Fusarium oxysporum* f. sp. *vasinfectum* — 145, *Botrytis cinerea* — 155), *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici* — 225 [10].

Антифунгальну дію на фітопатогенні гриби (*Gaeumannomyces graminis*, *Rhizoctonia cerealis*, *Helminthosporium sativum*, *Fusarium graminearum*) проявляють і пептиди, синтезовані *Halobacillus litoralis* YS3106, однак у дещо вищій (200—800 мкг/мл) концентрації [12].

Метаболіти *Bacillus licheniformis* SAB1 у концентрації 50 мкг/мл проявляють антимікробну активність: індол інгібує ріст *Staphylococcus aureus*, *Sal-*

monella typhi та *Candida albicans* (зона затримки росту 7—10 мм), а 3-фенілпропіонова кислота спричиняє антифунгальну дію на *Rhodotorula* sp., *Candida albicans*, *Aspergillus niger* (зони затримки росту 4—10 мм) [15].

Окрім антимікробної та антифунгальної активності, метаболіти цих бактерій характеризуються антивірусною активністю. Так, наприклад, *Geobacillus thermodenitrificans* В3-72 та *Bacillus licheniformis* В3-15 синтезують екзополісахариди EPS-1 та EPS-2, яким у концентрації 300 мкг/мл притаманна антивірусна дія на вірус герпесу другого типу HSV-2 [13].

Екзополісахарид леван, синтезований *Paenibacillus polymyxa* EJS-3, та його ацетильовані, фосфорильовані та бензилові похідні проявляють цитотоксичну активність щодо клітини раку шлунку людини лінії BGC-823 у концентрації 400 мкг/мл [14].

Біологічно активні речовини актинобактерій родин Streptomycetaceae та Micromonosporaceae. Велику кількість різноманітних вторинних метаболітів утворюють і актинобактерії родин *Streptomycetaceae* та *Micromonosporaceae* (табл. 3). З кінця 40—60-х років ХХ ст. (золотий вік антибіотиків) було виділено і введено в клінічну практику значну кількість антибіотиків, синтезованих представниками роду *Streptomyces* [16]. Крім антибіотиків [17], ці актинобактерії здатні синтезувати ряд інших вторинних метаболітів: антибіотикоподібні сполуки (полікетиди [18; 19], С-глікозильовані похідні бенз[α]антрахінону [20], бенз[α]антрахіноновий антибіотик [21]), антимікробні пептиди [22; 23], інгібітори ферментів та інші речовини: кислоти, похідні фенолу та альдегіди [24—27].

Зазначимо, що найбільшу кількість актинобактерій роду *Streptomyces* було виділено з рослин. Наприклад, ендofітний штам *Streptomyces* sp. neau-D50, виділений з ризосфери сої, синтезує 3-ацетонілід-7-преніліндолін-2-он та 7-ізопреніліндол-3-карбоксільна кислота, які за концентрацій 3,3 та 5,1 мкг/мл, відповідно, інгібують ракові клітини аденокарциноми легенів людини А-549, а також разом з іншими метаболітами (3-ціанометил-6-преніліндолом та 6-ізопреніліндол-3-карбоксільною кислотою) проявляють антифунгальну активність щодо *Colletotrichum orbiculare* (30,55—50,22 мкг/мл), *Phytophthora capsici* (47,45—90,61 мкг/мл), *Corynespora cassiicola* (56,71—79,67 мкг/мл), *Fusarium oxysporum* (51,56—81,43 мкг/мл) [25]. Інший ендofітний штам, *Streptomyces* sp. YIM 67086 утворює похідне бензаміду, 2-аміно-3,4-дигідрокси-5-матоксibenзамід, який за концентрації 68,6 мкг/мл проявляє антиоксидантну активність [26]. Окрім цього продуцента, антиоксидантною активністю (4,61—57,12 мкг/мл) за радикалом DPPH (1,1-дифеніл-2-пікрілгідразил) характеризуються метаболіти *Streptomyces* sp. YIM 666017 [24].

Таблиця 2. Біологічно-активні метаболіти бактерій родин *Bacillaceae* та *Paenibacillaceae*

Бактерії	Метаболіти	Біологічна активність метаболітів та їх ефективна концентрація (мкг/мл) або зона затримки росту (мм)	Сфера потенційного застосування	Література
1	2	3	4	5
Вільноіснуючі				

1	2	3	4	5
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> РРСВ004	Ліпопептиди: ітурин А, феніцин, сурфактин А	Антифунгальна (фітопатогени): <i>Alternaria citri</i> (3,1 мкг/мл), <i>Botryosphaeria sp.</i> (1,0 мкг/мл), <i>Colletotrichum gloeosporioides</i> (3,1 мкг/мл), <i>Fusicoccum aromaticum</i> (2,1 мкг/мл), <i>Lasiodiplodia theobromae</i> (1,0 мкг/мл), <i>Penicillium crustosum</i> (1,0 мкг/мл), <i>Phomopsis perseae</i> (1,5 мкг/мл)	Сільське господарство	[8]
<i>Bacillus sp. N</i>	Дикетопіперазини: cyclo-(L-Pro-L-Leu), cyclo-(D-Pro-L-Leu) та cyclo-(D-Pro-L-Tyr)	Антимікробна: <i>Bacillus subtilis</i> МТСС 2756 (16—32 мкг/мл), <i>Staphylococcus aureus</i> МТСС 902 (16—32 мкг/мл), <i>Escherichia coli</i> МТСС 2622 (16—32 мкг/мл), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> МТСС 2642 (16 мкг/мл) Антифунгальна: (збудники хвороб людей) <i>Aspergillus flavus</i> МТСС 183 (16—64 мкг/мл), <i>Candida albicans</i> МТСС 277 (16—50 мкг/мл); (збудники хвороб рослин) <i>Fusarium oxysporum</i> МТСС 284 (8—32 мкг/мл), <i>Rhizoctonia solani</i> МТСС 4634 (4—8 мкг/мл) та <i>Penicillium expansum</i> МТСС 2006 (4—8 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість Сільське господарство	[9]
<i>Bacillus subtilis</i> subsp. <i>spizizenii</i> DSM 15029 ^T	Пептид: енгіанін	Антибактеріальна: метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300 (8 мкг/мл), ванкоміцин-резистентний <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299 (8—16 мкг/мл), <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341 (4—8 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[11]
<i>Paenibacillus tacerans</i> TKU029	Поверхнево-активна речовина Екзополісахарид	Антибактеріальна: <i>Escherichia coli</i> BCRC13086 (2 мг/мл), <i>Staphylococcus aureus</i> BCRC10780 (1,5 мг/мл) Антифунгальна: <i>Fusarium oxysporum</i> BCRC32121 (4 мг/мл), <i>Aspergillus fumigatus</i> BCRC30099 (7,5 мг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість Косметологія	[7]

1	2	3	4	5
Ендофітні				
<i>Bacillus subtilis</i> EDR4	Протеїн: E2	Антифунгальна: (фітопатогени) (0,52 мкг/мл) <i>Fusarium graminearum</i> (125 мм), <i>Macrophoma kuwatsukai</i> (185 мм), <i>Rhizoctonia cerealis</i> (125 мм), <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>vasinfectum</i> (145 мм), <i>Botrytis cinerea</i> (155 мм), <i>Gaeumannomyces graminis</i> var. <i>tritici</i> (225 мм)	Сільськогосподарська промисловість	[10]
<i>Paenibacillus polymyxa</i> EJS-3	Екзополісахариди: леван та його похідні (ацетилований леван (АЛ), фосфорильований леван (ФЛ), бензиловий леван (БЛ))	Цитотоксична: клітини раку пилунка людини лінії BGC-823 (55,37—95,50% — 400 мкг/мл)	Медицина	[14]
Морського походження				
<i>Halobacillus litoralis</i> YS3106	Циклічний гексапептид: халоліторалін А Циклічні тетрапептиди: халоліторалін В-С	Антифунгальна: <i>Candida albicans</i> (20—30 мкг/мл), <i>Tricophyton rubrum</i> (25—40 мкг/мл), (патогени рослин) <i>Gaeumannomyces graminis</i> (300—400 мкг/мл), <i>Rhizoctonia cerealis</i> (200—350 мкг/мл), <i>Helminthosporium sativum</i> (300—400 мкг/мл), <i>Fusarium graminearum</i> (350—800 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість Сільськогосподарська промисловість	[12]
<i>Bacillus licheniformis</i> SAB1	Гетероциклічна сполука: індол Карбонова кислота: 3-фенілпропіонова кислота Димер фенілпропіонової кислоти: 4,4'-оксибіс (3-фенілпропіонова кислота)	Антибактеріальна: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4—6 мм), <i>Staphylococcus aureus</i> (4—10 мм), <i>Salmonella typhi</i> (4—10 мм), <i>Vibrio cholerae</i> (4—6 мм), <i>Streptococcus pyogenes</i> (1—6 мм), <i>Acinetobacter</i> sp. (1—6 мм) Антифунгальна: <i>Aspergillus fumigatus</i> (7—10 мм), <i>Rhodotorula</i> sp. (4—10 мм), <i>Candida albicans</i> (4—10 мм), <i>Aspergillus niger</i> (1—6 мм)	Медицина Фармацевтична промисловість	[15]
<i>Geobacillus thermodenitrificans</i> B3-72	Екзополісахарид: EPS-2	Антивірусна: HSV-2 в мононуклеарних клітинах периферичної крові людини (РВМС) (300 мкг/мл)	Медицина	[13]
<i>Bacillus licheniformis</i> B3-15	Екзополісахарид: EPS-1			

Таблиця 3. Біологічно-активні метаболіти актинобактерій родин *Streptomycetaceae* та *Micromonosporaceae*

Продуценти	Метаболіти	Біологічна активність мікробних метаболітів та їх ефективна концентрація (мкг/мл) або зона затримки росту (мм)	Сфера потенційного застосування	Література
1	2	3	4	5
Родина <i>Streptomycetaceae</i>				
Вільноіснуючі				
<i>Streptomyces sp.</i> HG29	Антибіотики: олігоміцин Е, олігоміцин А	Антифунгальна: (патогенні, токсикогенні або фітопатогенні) <i>Aspergillus carbonarius</i> M333 (2 мкг/мл), <i>A. westerdijkiae</i> NRRL 3174 (8—10 мкг/мл), <i>A. parasiticus</i> CBS 100926 (3—4 мкг/мл), <i>A. nidulans</i> KE202 (75 мкг/мл), <i>A. niger</i> OT304 (3—4 мкг/мл), <i>A. terreus</i> CT290 (75 мкг/мл), <i>A. fumigatus</i> CF140 (100 мкг/мл), <i>Penicillium expansum</i> (3 мкг/мл), <i>P. glabrum</i> (3 мкг/мл), <i>Botrytis cinerea</i> (3 мкг/мл), <i>Fusarium culmorum</i> FC200 (2—4 мкг/мл), <i>F. equiseti</i> (2 мкг/мл), <i>F. moniliforme</i> (2 мкг/мл), <i>F. proliferatum</i> (20—30 мкг/мл), <i>F. oxysporum</i> f. sp. <i>lini</i> (8—10 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість Сільськогосподарська промисловість	[1]
<i>Streptomyces coelicolor</i> M145	Терпеноїди: альбафлавенон Полікетиди: герміцидин А, халкон	Фунгістатична: <i>Streptomyces coelicolor</i> (4 — 8 мкг/мл) Антибактеріальна: <i>Bacillus subtilis</i> (8 мкг/мл), <i>Arthrobacter crystallopoietes</i> , <i>Mycobacterium smegmatis</i>	Медицина Фармацевтична промисловість	[18]
Ендофіти				
<i>Streptomyces</i> SUK 25	Дикетопіперазин и: cyclo-(L-Val-L-Pro), cyclo-(L-Leu-L-Pro), cyclo-(L-Phe-L-Pro), cyclo-(L-Val-L-Phe) Похідна ацетаміду: N-(7-hydroxy-6-methyl-octyl)-acetamide	Антимікробна: метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300 (15 мм), <i>Enterococcus raffinosus</i> ATCC 49464 (13—14 мм) Цитотоксична: клітини людської гепатоми НераRG (103,2—110,1 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[22]

1	2	3	4	5
<i>Streptomyces sundarbansensis</i> MS1/7 ^T	Полікетид: фаеохроміцин С	Антимікробна: <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 (16 мкг/мл), метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300 (2 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[19]
<i>Streptomyces</i> sp. YIM66017	Фталева кислота: 2,6-диметокси терефталева кислота γ-гідрокси- бутенолід: янджинхуалін А Похідне фенолу: α-гідрокси ацетованілон Циклічний дипептид: cyclo(Gly-Trp)	Антиоксидантна: за радикалом DPPH (1,1-дифеніл-2- пікрилгідрозил) (4,61—57,12 мкг/мл)	Харчова промисловість	[24]
<i>Streptomyces</i> sp. neau-D50	Пренілований індол: 3-ацето- ніллідин-7-прені- ліндолін-2-1 Ізопреноїди: 7-ізопреніліндол- 3-карбоксіильна кислота, 3-ціанометил-6- преніліндол, 6-ізопреніліндол- 3-карбоксіильна кислота	Цитотоксична: аденокарцинома легенів людини А-549 (3,3—5,1 мкг/мл) Антифунгальна: (фітопатогени) <i>Colletotrichum orbiculare</i> (30,55— 50,22 мкг/мл), <i>Phytophthora capsici</i> (47,45 — 90,61 мкг/мл), <i>Corynespora cassiicola</i> (56,71—79,67 мкг/мл), <i>Fusarium oxysporum</i> (51,56—81,43 мкг/мл)	Медицина Сільське господарство	[25]
<i>Streptomyces</i> sp. YIM 67086	Бензамід: 2-аміно- 3,4- дигідрокси-5- матоксибензамід Дигідроксибензо йна кислота: 4- гідрокси-3-мето- ксибензойна кислота Похідне фенолу: фенілоцтова кислота Амід: N-ацетил- тирамін Стереоізомер дициклічних кар- бонових кислот: p-гідрокситрук- синова кислота	Антимікробна: <i>Escherichia coli</i> (64 мкг/мл), <i>Candida albicans</i> (32—64 мкг/мл) Антиоксидантна: за радикалом DPPH (1,1— дифеніл—2—пікрилгідрозил) (68,6 мкг/мл)	Медицина Фармацев- тична промисловість Харчова промисловість	[26]

1	2	3	4	5
<i>Jishengella endophytica</i> 161111	β-Карбоніли: перлолірин, 1- гідрокси-β- карболін Похідне піразину: люміхром Альдегід: 1 <i>H</i> - індол-3- карбоксальдегід	Антивірусна: грип типу А (H1N1) (25,0—45,9 мкг/мл)	Медицина	[27]
Морського походження				
<i>Streptomyces</i> sp. BCC45596	С-глікозильовані похідні бенз[α]антрахіно ну: урдамцінон Е, урдамцінон G, дегідроксиаквая ліній KB (0,179—6,96 мкг/мл), MCF-7 (0,196—3,41 мкг/мл), NCI-H187 (0,092—3,97 мкг/мл)	Антималарійна: <i>Plasmodium falciparum</i> (0,0534—2,93 мкг/мл) Антитуберкульозна: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (3,13—12,50 мкг/мл) Цитотоксична: ракові клітини ліній KB (0,179—6,96 мкг/мл), MCF-7 (0,196—3,41 мкг/мл), NCI-H187 (0,092—3,97 мкг/мл)	Медицина	[20]
<i>Streptomyces</i> sp. CNS-575	Депсипептиди: фіджиміцини А- С Циклічний пептид: етаміцин А	Антимікробна: метицилін- резистентний <i>Staphylococcus aureus</i> (4—16 мкг/мл)	Медицина Фармацев- тична промисловість	[23]
<i>Micromonospora rosaria</i> SCSIO N160	Статіни: флуостатіни I-K, флуостатіни C-F Бенз[α]антрахіно новий антибіотик: рабеломіцин Хінон: фенантровіридон	Антибактеріальна: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 (0,25—32 мкг/мл), <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 (16—32 мкг/мл), <i>Bacillus thuringiensis</i> SCSIO BT01 (4—8 мкг/мл), <i>Bacillus subtilis</i> SCSIO BS01 (16—64 мкг/мл) Цитотоксична: ракові клітини людини SF-268 (0,09—5,54 мкМ), MCF-7 (0,17—4,28 мкМ), NCI-H460 (2,18—9,91 мкг/мл)	Медицина Фармацев- тична промисловість	[21]

Полікетиди Герміцидин А та Балкон, утворені *Streptomyces coelicolor* M145 [18] та Фаєохроміцин *Streptomyces sundarbansensis* MS1/7^T [19] у досить низьких концентраціях спричиняють антимікробний ефект щодо широкого кола мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* (8 мкг/мл), *Escherichia coli* ATCC 25922 (16 мкг/мл), метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (2 мкг/мл). Схожі властивості проявляють диспептиди фіджиміцини А-Е та циклічний пептид етаміцин А, синтезовані *Streptomyces* sp. CNS-575, які у концентрації 4—16 мкг/мл інгібують ріст метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus*.

Окрім антимікробної активності, метаболіти актинобактерій характеризуються і цитотосичною дією.

Так, *Micromonospora rosaria* SCSIO N160, виділений з Південного Китайського моря, синтезує рабеломіцин та фенантровіридон, що за концентрації 1,0 та 0,25 мкг/мл, відповідно, проявляють антибактеріальну дію на *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 [21]. Окрім цього, фенантровіридон за концентрацій 0,09 та 0,17 мкМ додатково інгібує ракові клітини SF-268 та MCF-7 відповідно [21]. Цитотоксична активність щодо клітини людської гепатоми НераRG (103,2–110,1 мкг/мл) та аденокарцинома легенів людини А-549 (3,3—5,1 мкг/мл) притаманна метаболітам (дикетопіперазин, похідна ацетаміду та преніловий індол, ізопреноїди) *Streptomyces* SUK 25 [22] та *Streptomyces* sp. neau-D50 [25] відповідно.

Вторинні метаболіти, синтезовані грибами. Окрім бактерій та актинобактерій, широкий спектр вторинних метаболітів синтезують гриби. Найвідомішими з них є β-лактаміні антибіотики, до яких належать пеніциліни та цефалоспорини [28]. Нові, практично цінні продукти грибного походження наведено у табл. 4.

Найбільшу кількість практично цінних сполук синтезують представники класу *Eurotiomycetes*, родини *Trichocomaceae*, родів *Talaromyces*, *Aspergillus*, *Penicillium*.

Таблиця 4. Біологічно-активні метаболіти грибів

Гриби	Метаболіти	Біологічна активність мікробних метаболітів та їх ефективна концентрація (мкг/мл) або зона затримки росту (мм)	Сфера потенційного застосування	Література
1	2	3	4	5
Вільноіснуючі				
<i>Talaromyces thermophilus</i> YM1-3	Алкалоїди: талатермофілініс А та В	Нематоцидна токсичність: <i>Panagrellus redivivus</i> (0,5—1,0 мкг/мл)	Медицина	[29]
<i>T. pinophilus</i> AF-02	Естери: талароміколіди А-С Жирна кислота: 2-гідроксирадіклонова кислота	Антибактеріальна: <i>Bacillus subtilis</i> (3,13—100 мкг/мл), <i>B. megaterium</i> (12,5—100 мкг/мл), <i>Escherichia coli</i> (12,5—100 мкг/мл), <i>Clostridium perfringens</i> (12,5—100 мкг/мл), <i>Micrococcus tetragenus</i> (12,5—100 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[30]
<i>Aspergillus flavipes</i> MM2	Стерол: ергостерол Бутиролактони: бутиролактон I, аспульвінон H, бутиролактон-V, 4,4'-дигідрокси-пульвінон Аналог циклопентенону: террієн	Антибактеріальна: (40 мкг/мл) <i>Bacillus subtilis</i> (11 мм), <i>Staphylococcus aureus</i> (11—19 мм) Цитотоксична: (10 мкг/мл) солоні креветки (100%)	Медицина Фармацевтична промисловість Сільське господарство	[39]

1	2	3	4	5
<i>Aspergillus aculeatus</i> KKU-CT2	Стероїди: перекис ергостеролу, ергостерол Кислоти: секалонова кислота D та F Терпеноїд: варісколін Естер: варісколактон	Цитотоксична: KB (людська епідермічна карцинома в роті) (0,289—33,71 мкг/мл), NCI-H187 (рак легенів) (0,452—48,03 мкг/мл), MCF-7 (рак молочної залози) (1,48—30,99 мкг/мл) Антималарійна: (1,03—5,31 мкг/мл) <i>Plasmodium falciparum</i> K1 Антивірусна: <i>Herpes simplex virus type-1</i> (11,01 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[40]
<i>Penicillium brasilianum</i> LAB 34	Меротерпеноїди: дигідроаустін, аустін Спирт: D-манітол Кислота: пеніцилова	Антибактеріальна: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 (512 мкг/мл), <i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 15313 (256 мкг/мл), <i>Bacillus cereus</i> ATCC 1177 (256 мкг/мл), <i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028 (512 мкг/мл), <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 (256 мкг/мл), <i>Citrobacter freundii</i> ATCC 8090 (256 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[41]
Ендоефітні				
<i>Talaromyces</i> sp. cf-16	Алкалоїди: роквефортін C, Z-роквефортін C, вірідікатол, пенітрем A, пеніянтін A, паспалін, 3-деоксо-4b-деоксиапіксилін	Токсична: <i>Artemia salina</i> (3,1—106,4 мкг/мл) Антимікробна: <i>Staphylococcus aureus</i> (8,3—11,8 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[42]
<i>Talaromyces</i> sp. ZH-154	Стереоізомери аустдіолу: 7-епіаустдіол, 8-О-метилепіаустдіол Ксантони: секалонова кислота A, стемфіпериле-нол, норліхексантон Антрахінони: скрін, емодін	Антибактеріальна: <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 27154) (12,5—50 мкг/мл), <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922) (6,25—25 мкг/мл), <i>Sarcina ventriculi</i> (ATCC 29068) (3,12—50 мкг/мл), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 25668) (6,25—25 мкг/мл) Антифунгальна: <i>Candida albicans</i> (ATCC 10231) (6,25—25 мкг/мл), <i>Aspergillus niger</i> (ATCC 13496) (6,25—50 мкг/мл), <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. cubense (12,5—50 мкг/мл) Цитотоксична: карцинома шкіри людини лінії KB (0,63—20,38 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[43]

1	2	3	4	5
<i>T. flavus</i> CCTCC M 2010266	Терпени: таларопероксиди А-D, степероксид В	Цитотоксична: клітини раку людини лінії MCF-7 (1,33—19,77 мкг/мл), MDA-MB-435 (0,91—11,78 мкг/мл), HepG2 (0,90—15,11 мкг/мл), HeLa (1,31—13,7 мкг/мл), PC-3 (0,70—5,70 мкг/мл)	Медицина	[31]
<i>Aspergillus fumigatus</i> R7	Поліненасичена жирна кислота: лінолева кислота Похідне гліцеролу: R(-)-гліцерол монолінолеат Дикетопіперазин: біс-дегіо-(біс-метил-тіо)-гліотоксин Ароматичні гетероцикли: фумікіназолін-F, фумікіназолін-D Похідне аміду: (Z,Z)-N,N'-[1-(4-Гідрокси-феніл)-метилен]-2-[4-(4-метокси-феніл)-метилен]-1,2-етандіол]-біс-формамід Похідне піразоліну: тример піразолін-3-one Похідне багатомного спирту: Тріхо-9-ен-2 α ,-3 α ,11 α ,16-тетраол	Антитуберкульозна: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (48,8 нг/мл) Цитотоксична: (10 мкг/мл) солоні креветки (85%) Антибактеріальна: (40 мкг/мл) <i>Bacillus subtilis</i> (11—15 мм), <i>Staphylococcus aureus</i> (11—13 мм), <i>Streptomyces viridochromogenes</i> (12—16 мм) Антифунгальна: <i>Candida albicans</i> (11—12 мм), <i>Mucor miehi</i> (12—14 мм)	Медицина Фармацевтична промисловість	[34]
Морського походження				
<i>Talaromyces</i> sp. LF458	Оксафеналенові димери: талароміцесони А—В Ізопентеніл ксантенол: талароксантенол Похідні дифенілового етеру: $\Delta^{1',3'}$,-1'-дегідроксипеніцилід, 1',2'-дегідропеніцилід, верміксонин А—В, 3'-метокси-1'2'-дегідропеніцилід, AS-186c	Антибактеріальна: <i>Staphylococcus epidermidis</i> (1,34—17,36 мкг/мл), метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i> (1,71—19,5 мкг/мл) Цитотоксична: ракові клітини ліній NIH 3 T3 (20,19—41,21 мкг/мл), Hep G2 (25,41—38,95 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[32]

1	2	3	4	5
<i>Talaromyces</i> sp. HQ596522	Похідні дифенілового етеру: талароміцини А-С, метиловий естер тенелінової кислоти А, пурпактін С, пурпактін С', Δ1',3',-1'-дегідроксипеніцилід, пеніцилід, пурпактін А	Цитотоксична: гепатоми НерG2 (4,3 мкг/мл) та Нер3В (9,0 мкг/мл), рак молочної залози MCF-7/ADR (8,2—16,4 мкг/мл), рак передміхурової залози PC-3 (7,8—15,8 мкг/мл), рак товстої кишки НСТ-116 (9,8—15,1 мкг/мл) Антизапальна: <i>Balanus amphitrite</i> (2,2—4,8 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[33]
<i>Aspergillus</i> sp.	Алкалоїд: 3-((1-гідрокси-3-(2-метилбут-3-ен-2-ил)-2-оксоіндолін-3-ил)метил)-1-метил-3,4-дигідробензо[e][1,4]діазепін-2,5-діон Терпеноїд: аусталід R Похідне гідроксицінамічної кислоти: 8-О-4-дегідродиферулова кислота Цитохалазін: цитохалазін Z17 Лактам: дигідроізофлавін уцин	Антибактеріальна: <i>Staphylococcus aureus</i> (0,001 мкг/мл), <i>Halomonas aquamarina</i> (0,001—0,1 мкг/мл), <i>Polaribacter irgensii</i> (0,01—0,1 мкг/мл), <i>Pseudoalteromonas elyakovii</i> (0,001—0,1 мкг/мл), <i>Roseobacter litoralis</i> (0,0001—0,01 мкг/мл), <i>Shewanella putrefaciens</i> (0,001—0,1 мкг/мл), <i>Vibrio harveyi</i> (0,001—0,1 мкг/мл), <i>V. natriegens</i> (0,001—10 мкг/мл), <i>V. proteolyticus</i> (0,1 мкг/мл), <i>V. carchariae</i> (0,01—1 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[36]
<i>Penicillium brocae</i> MA-231	Похідні дикетопіперазин у: пеніциброцазини А—Е, конгенер	Антибактеріальна: <i>Staphylococcus aureus</i> (0,25—32 мкг/мл), <i>Micrococcus luteus</i> (0,25 мкг/мл), (патогени рослин) <i>Gaeumannomyces graminis</i> 0,25—64 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість Сільськогосподарська промисловість	[38]
<i>Penicillium commune</i> QSD-17	Похідні азафілону: комазафілони А-Ф	Антибактеріальна: метицилін-резистентний <i>Staphylococcus aureus</i> (16—128 мкг/мл), <i>Pseudomonas fluorescens</i> (16—128 мкг/мл), <i>Bacillus subtilis</i> (16—256 мкг/мл) Цитотоксична: аденокарцинома підшлункової залози SW1990 (26—53 мкг/мл)	Медицина Фармацевтична промисловість	[37]

Велика кількість грибів роду *Talaromyces* синтезують різноманітні алкалоїди та естери [29–33]. Наприклад, штам *Talaromyces thermophilus* YM1-3 утворює алкалоїди талатермофілінін А та В, яким за концентрації 0,5–1,0 мкг/мл притаманна нематоцидна активність щодо *Panagrellus redivivus* [29].

Штам *T. pinophilus* AF-02 продукує естери талароміколіди А-С, які за концентрацій 6,25–25 мкг/мл інгібують ріст *Clostridium perfringens* (А і С) та *Bacillus megaterium* (В) [30]. Крім естерів, цей мікроорганізм синтезує жирну кислоту 2-гідроксирадiклонову кислоту, яка у концентрації 12,5 мкг/мл пригнічує ріст *Escherichia coli*.

Представники роду *Talaromyces* утворюють також і терпени. Так, *T. flavus* ССТСС М 2010266 синтезує таларопероксиди А-Д, степероксид В, що проявляють цитотоксичний ефект на клітини раку людини лінії MCF-7 (1,33–19,77 мкг/мл), MDA-MB-435 (0,91–11,78 мкг/мл), HepG2 (0,90–15,11 мкг/мл), HeLa (1,31–13,7 мкг/мл), PC-3 (0,70–5,70 мкг/мл) [31]. Цитотоксичною дією щодо ракових клітин ліній NIH 3 T3, Hep G2 [32] та гепатоми HepG2, Hep3В, раку молочної залози MCF-7/ADR, раку передміхурової залози PC-3, раку товстої кишки HCT-116 [33] характеризуються і похідні дифенілового етеру, синтезовані *Talaromyces* sp. LF458 та *Talaromyces* sp. HQ596522.

Відомими продуцентами вторинних метаболітів є також гриби роду *Aspergillus* і *Penicillium*. Так, ендодіт *Aspergillus fumigatus* R7 утворює фумікіназолін-F та фумікіназолін-D, які за концентрації 40 мкг/мл інгібують ріст *Bacillus subtilis* (зона затримки росту 12 та 15 мм відповідно), *Staphylococcus aureus* (12 та 15 мм), *Candida albicans* (11 та 11 мм) та *Mucor miehi* (12 та 13 мм) [34]. Окрім ендодітних штамів, до синтезу практично цінних вторинних метаболітів здатні і морські гриби. Так, *Aspergillus flavipes* LF584 та *Aspergillus* sp. продукують цитохалазани — інгібітори ферментів, що діють на проліферацію ракових клітин: недрібноклітинний рак легенів NCI-H460 (3,4–55,2 мкг/мл), MCF-7 (5,0–33,4 мкг/мл), гліома центральної нервової системи SF-268 (3,9–52,6 мкг/мл) [35] та інгібують ферменти синтезу білка, проявляючи тим самим антибактеріальний ефект щодо широкого спектру мікроорганізмів у досить низькій (0,001–0,1 мкг/мл) концентрації [36].

Штам *Penicillium commune* QSD-17, виділений із зразків Південного Китайського моря, синтезує похідні азафінолу — комазафіноли А–F, з яких камафізоли С–Е проявляють антибактеріальну активність щодо метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* (16–128 мкг/мл), *Pseudomonas fluorescens* (16–128 мкг/мл) та *Bacillus subtilis* (16–256 мкг/мл), а комазафілоли D–F — цитотоксичну дію на аденокарценоми підшлункової залози SW1990 [37]. Інший морський штам *Penicillium brocae* MA-231 продукує похідні дикетопіперазину: пеніціброцазини А–Е, конгенер, що проявляють антибактеріальну дію на *Staphylococcus aureus* (0,25–32 мкг/мл), *Micrococcus luteus* (0,25 мкг/мл), та антифунгальну — на *Gaeumannomyces graminis* (0,25–64 мкг/мл) [38].

Висновки

Отже, вторинні метаболіти, синтезовані бактеріями родин *Bacillaceae* та *Raenibacillaceae*, актинобактеріями родин *Streptomycetaceae* та *Micromonosporaceae*, а також грибами родини *Trichocomaceae* у вигляді комплексу

подібних сполук та речовин, що належать до різних класів, завдяки широкому спектру біологічної активності можуть стати альтернативною відомим антимікробним сполукам у медицині, ветеринарії та сільському господарстві.

Література

1. Безбородов А.М., Квеситадзе Г.И. Микробиологический синтез. Санкт-Петербург: проспект Науки. 2011. 144 с.
2. Bowler P.G. Antibiotic resistance and biofilm tolerance: a combined threat in the treatment of chronic infections. *J. Wound Care*. 2018. Vol. 27, No. 5. P. 273—277. doi: 10.12968/jowc.2018.27.5.273.
3. Purves K., Macintyre L., Brennan D., Hreggviðsson G.Ó., Kuttner E., Ásgeirsdóttir M.E., Young L.C., Green D.H., Edrada-Ebel R., Duncan K.R. Using molecular networking for microbial secondary metabolite bioprospecting. *Metabolites*. 2016. Vol. 6, No. 1. doi: 10.3390/metabo6010002.
4. Kundranda M.N., Niu J. Albumin-bound paclitaxel in solid tumors: clinical development and future directions. *Drug Des Devel Ther*. 2015. Vol. 24, No. 9. P. 3767—3777. doi: 10.2147/DDDT.S88023.
5. Martínez-Castro M., Barreiro C., Romero F., Fernández-Chimeno R.I., Martín J.F. *Streptomyces tacrolimicus* sp. nov., a low producer of the immunosuppressant tacrolimus(FK506). *Int J. Syst Evol Microbiol*. 2011. Vol. 61, No. 5. P. 1084—1088. doi: 10.1099/ijs.0.024273-0.
6. Boruta T., Bizukojc M. Production of lovastatin and itaconic acid by *Aspergillus terreus*: a comparative perspective. *World J. Microbiol Biotechnol*. 2017. Vol. 33, No. 2. doi: 10.1007/s11274-017-2206-9.
7. Liang T.-W., Wu C.-C., Cheng W.-T. et. al. Exopolysaccharides and antimicrobial biosurfactants produced by *Paenibacillus macerans* TKU029. *Appl. Biochem. Biotechnol*. 2014. Vol. 172, No. 2. P. 933 950. doi:10.1007/s12010-013-0568-5
8. Arrebola E., Jacobs R. and Korsten L. Iturin A is the principal inhibitor in the biocontrol activity of *Bacillus amyloliquefaciens* PPCB004 against postharvest fungal pathogens. *J. Appl. Microbiol*. 2010. Vol. 108, No. 2. P. 386—395.
9. Kumar S.N., Mohandas C., Siji J.V. et. al. Identification of antimicrobial compound, diketopiperazines, from a *Bacillus* sp. N strain associated with a rhabditid entomopathogenic nematode against major plant pathogenic fungi. *J. Appl. Microbiol*. 2012. Vol. 113, No. 4. P. 914—924. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05385.x.
10. Liu B., Huang L., Buchenauer H. et. al. Isolation and partial characterization of an antifungal protein from the endophytic *Bacillus subtilis* strain EDR4. *Pestic. Biochem. Phys*. 2010. Vol. 98, No. 2. P. 305—311.
11. Fuchs S.W., T.W., Bochmann S. et. al. Entianin, a novel subtilin-like lantibiotic from *Bacillus subtilis* subsp. spizizenii DSM 15029T with high antimicrobial activity. *Appl. Environ. Microbiol*. 2011. Vol. 77, No. 5. P. 1698—1707. doi: 10.1128/AEM.01962-10.
12. Habbu P., Warad V., Shastri R. et. al. Antimicrobial metabolites from marine microorganisms. *Chin. J. Nat. Med*. 2016. Vol. 14, No. 2. P. 101—116.
13. Poli A., Anzelmo G., Nicolaus B. et. al. Bacterial exopolysaccharides from extreme marine habitats: production, characterization and biological activities. *Mar. Drugs*. 2010. Vol. 8, No. 6. P. 1779—1802. doi: 10.3390/md8061779.
14. Liu J., Luo J., Ye H. et. al. Preparation, antioxidant and antitumor activities in vitro of different derivatives of levan from endophytic bacterium *Paenibacillus polymyxa* EJS-3. *Food. Chem. Toxicol*. 2012. Vol. 50, No. 3—4. P. 767—772. doi: 10.1016/j.fct.2011.11.016.
15. Devi P., Wahidullah S., Rodrigues C. et. al. The sponge-associated bacterium *Bacillus licheniformis* SAB1: a source of antimicrobial compounds. *Mar. Drugs*. 2010. Vol. 8, No. 4. P. 1203—1212. doi: 10.3390/md8041203.

16. Hwang K.-S., Kim H. U., Charusanti P. et. al. Systems biology and biotechnology of *Streptomyces species* for the production of secondary metabolites. *Biotechnol. Adv.* 2014. Vol. 32, No. 2. P. 255—268. doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.10.008.
17. Khebizi N., Boudjella H., Bijani C. et. al. Oligomycins A and E, major bioactive secondary metabolites produced by *Streptomyces* sp. strain HG29 isolated from a Saharan soil. *J. Mycol. Med.* 2018. Vol. 28, No. 1. doi: 10.1016/j.mycmed.2017.10.007.
18. Cihák M., Kameník Z., Šmídová K. et. al. Secondary metabolism of germinating *Streptomyces* spores. *Front. Microbiol.* 2017. Vol. 8. P. 1—13. doi: 10.3389/fmicb.2017.02495.
19. Djinni I., Defant A., Kecha M. et. al. Antibacterial polyketides from the marine alga-derived endophytic *Streptomyces sundarbansensis*: a study on hydroxypyrrone tautomerism. *Mar. Drugs.* 2013. Vol. 11, No. 1. P. 124—135. doi: 10.3390/md11010124.
20. Spong K., Thawai C., Suwanborirux K. et. al. Antimalarial and antitubercular C-glycosylated benz[*a*]anthraquinones from the marine-derived *Streptomyces* sp. BCC45596. *Phytochem. Lett.* 2012. Vol. 5, No. 3. P. 651—656. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2012.06.015>.
21. Zhang W., Liu Z., Li S. et. al. Fluostatin I—K from the south china sea-derived *Micromonospora rosaria* SCSIO N160. *J. Nat. Prod.* 2012. Vol. 75, No. 11. P. 1937—1943. doi: 10.1021/np300505y.
22. Alshabani M. M., Zin N. M., Jalil J. et. al. Isolation, purification, and characterization of five active diketopiperazine derivatives from endophytic *Streptomyces* SUK 25 with antimicrobial and cytotoxic activities. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2017. Vol. 27, No. 11. P. 1249—1256. doi: 10.4014/jmb.2017.2711.2074.
23. Sun P., Maloney K. N., Nam S.-J. et. al. Fijimycins A C, three antibacterial etamycin-class depsipeptides from a marine-derived *Streptomyces* sp.. *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19, No. 22. P. 6557—6562. doi: 10.1016/j.bmc.2011.06.053.
24. Zhou H., Yang Y., Peng T. et. al. Metabolites of *Streptomyces* sp., an endophytic actinomycete from *Alpinia oxyphylla*. *Nat. Prod. Res.* 2014. Vol. 28, No. 4. P. 265—267.
25. Zhang J., Wang J.-D., Liu C.-X. et. al. A new prenylated indole derivative from endophytic actinobacteria *Streptomyces* sp. neau-D50. *Nat. Prod. Res.* 2014. Vol. 28, No. 4. P. 431—437. doi: 10.1080/14786419.2013.830219
26. Yang X., Peng T., Yang Y. et. al. Antimicrobial and antioxidant activities of a new benzamide from endophytic *Streptomyces* sp. YIM 67086. *Nat. Prod. Res.* 2015. Vol. 29, N 4. P. 331—335. doi: 10.1080/14786419.2014.945174.
27. Wang P., Kong F., Wei J. et. al. Alkaloids from the mangrove-derived actinomycete *Jishengella endophytica* 161111. *Mar. Drugs.* 2014. Vol. 12, n 1 P. 477—490. doi: 10.3390/md12010477.
28. Boruta T. Uncovering the repertoire of fungal secondary metabolites: from Fleming's lab to the International Space Station. *Bioengineered.* 2018. V. 9, No. 1. P. 12—16. doi: 10.1080/21655979.2017.1341022.
29. Zhai M.-M., Li J., Jiang C.-X. et. al. The bioactive secondary metabolites from *Talaromyces species*. *Nat. Prod. Bioprospect.* 2016. Vol. 6, No. 1. P. 1—24. doi: 10.1007/s13659-015-0081-3.
30. Zhai M.M., Niu H.T., Li J. et. al. Talaromycolides A C, novel phenyl-substituted phthalides isolated from the green chinese onion-derived fungus *Talaromyces pinophilus* AF-02. *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63, No. 43. P. 9558—9564. doi: 10.1021/acs.jafc.5b04296.
31. Nicoletti R., Salvatore M. M., Andolfi A. Secondary metabolites of mangrove-associated strains of *Talaromyces*. *Mar. Drugs.* 2018. Vol. 16, No. 12. doi:10.3390/md16010012.
32. Wu B., Ohlendorf B., Oesker V. et. al. Acetylcholinesterase inhibitors from a marine fungus *Talaromyces* sp. strain LF458. *Mar. Biotechnol.* (NY). 2015. Vol. 17, No. 1. P. 110—119. doi: 10.1007/s10126-014-9599-3.
33. Chena M., Hana L., Shao C.-L. et. al. Bioactive diphenyl ether derivatives from a gorgonian-derived fungus *Talaromyces* sp.. *Chem. Biodivers.* 2015. Vol. 12, No. 3. P. 443—450. doi: 10.1002/cbdv.201400267.

34. Shaaban M., Nasr H., Hassan A. Z. et. al. Bioactive secondary metabolites from endophytic *Aspergillus fumigatus*: structural elucidation and bioactivity studies. *Rev. Latinoamer. Quim.* 2013. Vol. 41, No. 1. P. 50—60.
35. Wiese J., Ohlendorf B., Blümel M. et. al. Phylogenetic identification of fungi isolated from the marine sponge *Tethya aurantium* and identification of their secondary metabolites. *Mar. Drugs.* 2011. Vol. 9, No. 4. P. 561—585. doi: 10.3390/md9040561.
36. Zhoua Y., Debbaba A., Wray V. et. al. Marine bacterial inhibitors from the sponge-derived fungus *Aspergillus* sp.. *Tetrahedron. Lett.* 2014. Vol. 55, No. 17. P. 2789—2792.
37. Gao S.-S., Li X.-M., Zhang Y. et. al. Comazaphilones A-F, azaphilone derivatives from the marine sediment-derived fungus *Penicillium commune* QSD-17. *J. Nat. Prod.* 2011. Vol. 74, No. 2. P. 256—261. doi: 10.1021/np100788h.
38. Meng L.-H., Zhang P., Li X.-M. et. al. Penicibrocazines A E, five new sulfide diketopiperazines from the marine-derived endophytic fungus *Penicillium brocae*. *Mar. Drugs.* 2015. Vol. 13, No. 1. P. 276—287. doi: 10.3390/md13010276.
39. Nagia M. M., El-Metwally M. M., Shaaban M. et. al. Four butyrolactones and diverse bioactive secondary metabolites from terrestrial *Aspergillus flavipes* MM2: isolation and structure determination. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 2, No. 1. doi: 10.1186/2191-2858-2-9.
40. Yodsing N., Lekphrom R., Sangsopha W. et. al. Secondary metabolites and their biological activity from *Aspergillus aculeatus* KKU-CT2. *Curr. Microbiol.* 2017. Vol. 75, No. 5. doi: 10.1007/s00284-017-1411-y.
41. Bazioli J. M., Amaral L. D. S., Fill T. P. et. al. Insights into *Penicillium brasilianum* secondary metabolism and its biotechnological potential. *Molecules.* 2017. Vol. 22, No. 6. doi:10.3390/molecules22060858.
42. Haibin Y., Fang L., Naiyun J. Alkaloids from an algicolous strain of *Talaromyces* sp.. *Chin. J. Oceanol. Limn.* 2015. Vol. 34, No. 2. doi: 10.1007/s00343-015-4316-2.
43. Liu F., Cai X.-L., Yang H. et. al. The bioactive metabolites of the mangrove endophytic fungus *Talaromyces* sp. ZH-154 isolated from *Kandelia candel* (L.) Druce. *Planta. Med.* 2010. Vol. 76, No. 2. P. 185—189. doi: 10.1055/s-0029-1186047.