

**Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова
Биологический факультет
Кафедра Микологии и альгологии**

Грибы-экстремофилы – продуценты антибиотиков

Работу выполнил:
студент 3 курса Долгов А.М.

Научный руководитель:
с.н.с., к.б.н. Георгиева М.Л.

- В современном мире одной из глобальных проблем стала устойчивость болезнетворных микроорганизмов к антибиотикам.
- Грибы давно известны как продуценты различных антибиотиков, многие из которых используются как лекарства (пенициллин, цефалоспорин и др.).
- Поиск уникальных метаболитов, неиспользованных ранее в медицине, востребован и актуален, несмотря на то, что только малая доля всех обнаруженных веществ становится лекарственными препаратами.
- Изучение грибов (в том числе новых видов), выделенных из экстремальных местообитаний, открывает широкие перспективы для поиска новых антимикробных веществ.

Цель работы: обобщить актуальную информацию об антибиотиках грибов-экстремофилов и методах их поиска.

Задачи работы:

- Проанализировать современные публикации по различным группам грибов-экстремофилов и их метаболитам с антимикробной активностью;
- Выявить основные методические подходы, используемые для поиска новых антибиотиков у грибов-экстремофилов.

Антибиотики – это специфические продукты жизнедеятельности или их модификации, обладающие высокой физиологической активностью по отношению к определённым группам микроорганизмов (вирусам, бактериям, грибам, водорослям, простейшим) или к злокачественным опухолям, избирательно задерживающие их рост, либо полностью подавляющие их развитие (Егоров, 2004).

➤ Нет чёткого числа известных к настоящему моменту веществ. В базе данных PubChem с ключевым словом «antibiotic» опубликовано **1610 веществ**.

➤ В поисковой системе научных статей Google Scholar за последний год (2020 – начало 2021) было опубликовано около **92,000 статей** с ключевым словом «antibiotic».

➤ В базе данных научных статей PubMed, с таким же запросом как для Google Scholar, было опубликовано около **33,000 статей** за последний год.



Температура

- Гипертермофилы $>80^{\circ}\text{C}$
- Термофилы $60^{\circ}\text{C}–80^{\circ}\text{C}$
- Психрофилы $<15^{\circ}\text{C}$



Давление

- Экстремальные барофилы $>500\text{ atm}$
- Умеренные барофилы $400–500\text{ atm}$
- Баротолеранты $100–500\text{ atm}$



Соленость

- Экстремальные галофилы $>20\% \text{ NaCl}$
- Умеренные галофилы $18–20\% \text{ NaCl}$
- Галотолеранты $6–8\% \text{ NaCl}$



pH

- Ацидофилы $\text{pH} < 2$
- Алкалофилы $\text{pH} 9–11$

Экстремофилами (с лат. *extremus* – «экстремальный», *phila* – «любящий») называют организмы, которые способны развиваться в различных экстремальных условиях (естественные, искусственные, временные или постоянные).

Распространенные факторы адаптации экстремофилов (по Баранова и др., 2020)

Грибы-психрофилы

- Психрофильные грибы - грибы, у которых температурный минимум для их развития находится ниже 3 °С, оптимум в пределах 10-20°С, а максимум не выше 27-28°С.
- Психротолерантные грибы - объединяет грибы, у которых минимум для развития находится ниже 18°С, а максимум в пределах 40-50°С
- Населяют полярные регионы, ледники, глубины океанов

Вещество	Вид-производитель	Ссылка
Психрофилин А, Циклопептид D	<i>Penicillium reibeum</i>	Dalsgaard et al., 2004
Психрофилин B Циклопептид C	<i>Penicillium rivulum</i>	Dalsgaard et al., 2004
Эпиполитиодиокси- пиперазины (ETPs)	<i>Oidiodendron truncatum</i>	Jiang et al., 2011
Геомицин B, C	<i>Geomyces sp.</i>	Wickneswary et al., 2016

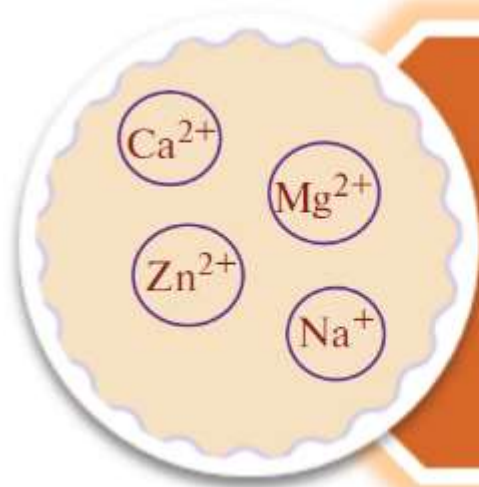
Грибы-галофилы

Галофилы (от др.-греч. ἅλς — соль и φιλέω — люблю) — тип экстремофилов, организмы, обитающие в условиях высокой солёности — в морях, солёных озёрах, засоленных почвах и т. п.

Способны противостоять высоким концентрациям соли со способностью уравнивать осмотическое давление окружающей среды.



Грибы-галофилы



Соленость

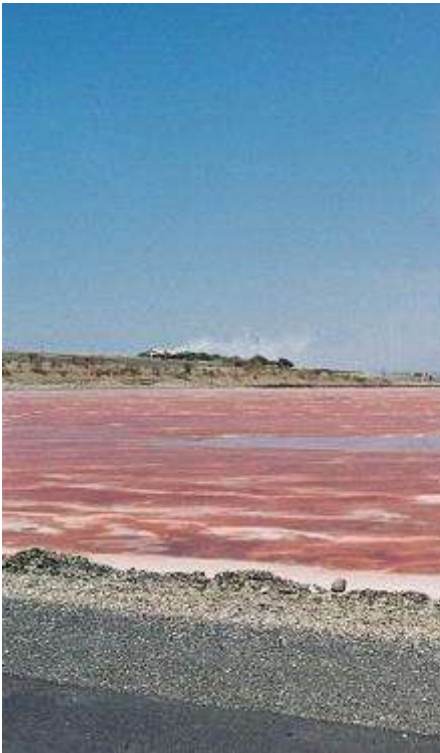
- Экстремальные галофилы >20% NaCl
- Умеренные галофилы 18–20% NaCl
- Галотолеранты 6–8% NaCl

Вещество	Вид продуцента	Ссылка
Эргостероды Производные пиррола	<i>Aspergillus flocculosus</i>	Zhang et al.
Терралактон А	<i>Aspergillus terreus</i>	Zhang et al.
Бисвертинолон	<i>Aspergillus protuberus</i>	Corral et al.

Грибы-алкалофилы

Алкалофилы – организмы, способные расти и развиваться в условиях высоких значений рН среды.

- Выделение соды за счёт истощения Ca^{2+} , захваченного ионом CO_3^{2-} , оставляя Na^+ в качестве доминирующего катиона



Грибы-алкалофилы

Вещество	Вид-продуцент	Ссылка
Эмерициллипсин А и его гомологи	<i>Emericellopsis alkalina</i>	Rogozhin et al., 2017, Kuvarina et al., 2021
Sod 1	<i>Sodiomyces alkalinus</i>	Куварина и др., 2021

Антифунгальная активность пептаибола А118-37 (эмерициллипсина А) в отношении клинических патогенных грибов со множественной резистентностью в сравнении с используемыми в медицинской практике антимикотиками –амфотерицином В и флуконазолом (Баранова и др., 2019).

Тест-организм	Диаметр зоны подавления, мм		
	А118-37	амфотерицин В	флуконазол
<i>A. fumigatus</i> 163 м	18 ± 0.6	0	0
<i>A. flavus</i> 905 м	22 ± 0.6	11 ± 0.6	0
<i>A. terreus</i> 1133 м	30 ± 0.6	0	0
<i>A. ochraceus</i> 497 м	26 ± 0.6	0	0
<i>A. niger</i> 219	25 ± 0.6	12 ± 0.6	0
<i>C. hawaiiensis</i> 988 м	26 ± 0.6	15 ± 0.6	0
<i>S. cerevisiae</i> 77 м	12.5 ± 0.8	0	0
<i>C. laurentii</i> 801 м	12 ± 0.6	0	0
<i>C. glabrata</i> 1402 м	27 ± 0.6	18 ± 0.6	0
<i>C. albicans</i> 1582	30 ± 0.6	18 ± 0.6	0
<i>C. tropicalis</i> 1402 м	21 ± 0.6	12 ± 0.6	0
<i>C. krusei</i> 1447 м	16 ± 0.6	10 ± 0.6	0

Методы исследования новых антибиотиков у экстремофилов



Классические методы

Культивация экстремофильных организмов (грибов) в лаборатории с созданием искусственных условий обитания и последовательным выделением

Геномно-биоинформатические методы

Геномный анализ, метагеномный анализ, метаболомика (масс-спектрометрия, ЯМР)

- Количество вторичных метаболитов, которые грибы могут продуцировать, намного больше, чем то, которое можно выделить и идентифицировать с помощью классических подходов;
- Методы геномного и метагеномного анализа вместе с методами метаболомики помогают находить и использовать метаболиты продуктивнее.

Выводы

1. Анализ публикаций показал, что грибы-экстремофилы являются уникальным источником новых антимикробных веществ. Были описаны новые антибиотики, выделенные у грибов-психрофилов (психрофилины, хетрацины, геомицины и др.), у грибов-галофилов (терралактон, терраמידы и др.), у грибов-алкалофилов (эмерициллипсины) и др.
2. Для поиска новых антибиотиков наряду с традиционным подходом активно применяются молекулярно-генетические и биоинформатические методы, позволяющие обнаружить новые вещества, которые не выявляются при культивировании грибов-экстремофилов.