

УДК 579.6; 577.18

АНТИБИОТИКИ ИЗ МОРСКИХ БАКТЕРИЙ

Обзор

© 2020 В.А. Стоник*, Т.Н. Макарьева, Л.К. Шубина

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова, Дальневосточное отделение РАН,
690022 Владивосток, Россия; электронная почта: stonik@piboc.dvo.ru

Поступила в редакцию 03.07.2020

После доработки 05.08.2020

Принята к публикации 05.08.2020

В обзорной статье рассмотрены основные направления и результаты изучения антибиотиков, продуцируемых бактериями, обитающими в морской среде. Показано, что за последние годы изучено много облигатно морских видов и штаммов, из экстрактов которых получены разнообразные по своему строению, часто не имеющие аналогов, токсичные для опухолевых клеток, патогенных бактерий, вирусов и малярийного плазмодия метаболиты. Некоторые из них стали основой применяемых в клинике медицинских препаратов, другие – находятся на разных этапах доклинических или клинических исследований. Большое внимание уделяют в последние годы продуцентам морских антибиотиков, выделенным из глубоководных мест обитания, с поверхности морских беспозвоночных и водорослей, а также из симбионтных микроорганизмов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морские бактерии, антибиотики, цитотоксическое действие, противобактериальное действие, антифунгальное действие, противовирусное действие, противопаразитарное действие.

DOI: 10.31857/S032097252011007X

ВВЕДЕНИЕ

Открытие и широкое применение антибиотиков имело огромное значение для судьбы человечества и резко уменьшило число жертв эпидемий, которые на протяжении многих столетий уносили жизни миллионов людей. Считается, что это стало одной из главных причин увеличения средней продолжительности жизни. Например, в России в конце 19-го века она составляла около 30 лет, к 1961–1962 гг. выросла до 67,85 г., а в наше время равняется приблизительно 73,4 г. (2018 г.). Однако основной природный источник антибиотиков – почвенные микроорганизмы – к настоящему времени в существенной мере исчерпал свой потенциал, а число новых антибиотиков, выделяемых из почвенных бактерий, уменьшилось.

В то же время изыскание новых антибиотиков остается актуальной задачей из-за увеличения числа случаев тяжелых инфекций, вызываемых различными патогенами, в первую очередь лекарственно-устойчивыми штаммами. Так, растет число жертв лекарственно-устойчивого туберкулеза. В 2017 г. туберкулезом болели 10 млн человек, а 1,6 млн человек (в том числе 0,3 млн человек с ВИЧ) умерли от этой болезни [1]. В 2008 г. была объявлена группа возбу-

лей тяжелых инфекций, которая получила название «ESCAPE BUGS» («избегающие ошибок»), а само слово «ESCAPE», созвучное английскому «ESCAPE» (избегать), в этом наборе слов было составлено из первых букв латинских названий нечувствительных к антибиотикам возбудителей: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. Позже действие этих патогенов было более детально охарактеризовано [2]. Еще позже выросла угроза заражения антибиотико-устойчивыми штаммами еще нескольких патогенных бактерий, в том числе *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp., *Neisseria gonorrhoeae* и др. [3].

Острая необходимость поиска новых антибиотиков вынудила обратить внимание на трудные для изучения природные источники этих биологически активных веществ, в особенности на морские микроорганизмы – на бактерии и микроскопические грибы, обитающие в экстремальных условиях – так называемые экстремофилы (барофилы, психрофилы, термофилы и др.), а также на эпифитную и симбиотическую микробиальную флору беспозвоночных и водорослей. Применяя новые возможности поиска антибиотиков, в том числе спускаемые подводные аппараты и научные корабли, учёные исследовали противобактериальные, антифунгальные, противовирусные веще-

* Адресат для корреспонденции.

ства и соединения, ингибирующие патогенных простейших, из таких нетрадиционных продуцентов антибиотиков, как животные, особенно морские беспозвоночные, как обитатели подводных горячих источников; искали эти вещества в Арктике и Антарктиде, на максимальных глубинах океана, в глубоких пещерах и пустынях. В результате была найдена серия веществ, обладающих противопатогенными свойствами, которые можно рассматривать в качестве лидерных соединений при создании новых медицинских препаратов.

К настоящему времени опубликованы несколько обзорных статей о различных аспектах поиска антибиотиков, выделенных из морских микроорганизмов [4–10], а более сотни таких соединений были открыты и описаны. Появились и обзоры результатов поиска метаболитов, ингибирующих метициллин-резистентные *S. aureus* [11] и ванкомицин-резистентные энтерококки [11, 12].

Хотя значительное число морских микроорганизмов пока не удастся культивировать, те из них, которые все же были изучены, часто отличаются от своих наземных аналогов рядом физиологических и морфологических особенностей, которые помогают им адаптироваться и выживать в условиях морей и океанов. Среди морских микроорганизмов много ранее неизвестных видов, родов и даже семейств бактерий, и их открытие сильно изменило современную микробиологию.

Например, несколько сотен новых видов бактерий были валидно описаны учеными из нашего Института под руководством чл.-корр. РАН Валерия Викторовича Михайлова. Как и другие морские бактерии, они продуцируют самые разнообразные биоактивные метаболиты [10, 13]. Первым валидно описанным новым видом гетеротрофных бактерий на Дальнем Востоке России стал вид *Alteromonas fuliginea* (типовой штамм КММ 216Т), обитающий в водах залива Петра Великого (1995 г.). Позже этот вид был перенесён в появившийся к тому времени род *Pseudoalteromonas* и включён в вид *Pseudoalteromonas citrea*. За последующие 10 лет были открыты *Marinomonas primoryensis* sp. nov. (назван в честь Приморья), *Vitellibacter vladivostokensis* gen. nov., sp. nov. (назван в честь Владивостока), *Arenibacter troitsensis* sp. nov. (в честь бухты Троицы, в водах которой обитает этот вид, и на берегах которой расположена Морская экспериментальная станция (МЭС) ТИБОХ ДВО РАН), *Mesonina algae* gen. nov., sp. nov. (в честь МЭС), *Salinibacterium amurskyense* gen. nov., sp. nov. (эти бактерии были изолированы из образца морской воды Амурского залива), *Reinekea marinised-*

imentorum gen. nov., sp. nov. (в честь острова Рейнеке, близ которого из песчаного грунта на небольшой глубине были выделены соответствующие микроорганизмы) и другие. Только за период 1995–2005 гг. в лаборатории микробиологии нашего Института были открыты более 100 новых видов, около 40 новых родов и одно новое семейство морских бактерий [13]. Некоторые из них продуцируют разнообразные биоактивные соединения, в том числе антибиотики [14]. К настоящему времени число новых видов и родов в коллекции морских микроорганизмов (КММ) ТИБОХ ДВО РАН существенно увеличилось.

Тем не менее не так давно, в 1996 г., только 7 родов бактерий считались исключительно морскими, в том числе *Oceanospirillum*, *Marinomonas*, *Planococcus*, *Listonella*, *Leucothrix*, *Platobacterium* и *Prochloron* [5]. Многие из них ассоциированы с морскими рыбами, беспозвоночными или водорослями. Затем ситуация изменилась, и число таких родов увеличилось. Более того, были найдены таксоны более высокого таксономического ранга, все представители которых являются облигатно морскими.

С другой стороны, даже в тех случаях, когда среди морских бактерий обнаруживали известные в наземной среде виды, их в большинстве случаев нельзя было считать просто смытыми с суши и сохранившими в новой среде свои свойства. Адаптация к морской среде часто приводит к отбору таких метаболических путей, которые ведут к ранее неизвестным метаболитам, что объясняет значительное биохимическое разнообразие в этих микроорганизмах и способствует их изучению в качестве новых источников антибиотиков.

Актинобактерии являются наиболее известными бактериальными продуцентами антибиотиков. Они относятся к семейству Actinomycetaceae, включающему роды *Streptomyces*, *Actinobaculum*, *Actinomyces* и другие. Большинство этих грамположительных бактерий продуцируют вещества с уникальным химическим строением токсичные для других бактерий, в том числе патогенных. Более 60% всех производимых фармацевтической промышленностью антибиотиков получают при культивировании актинобактерий [15, 16]. Среди них – стрептомицин, актиномицин, стрептотрицин, цефамицины, полиены, тетрациклины, макролиды и другие лекарственные препараты. Считают, что каждый штамм актинобактерий благодаря своему генетическому потенциалу способен к биосинтезу 15–25 различных вторичных метаболитов. Рассчитано, что около 10 тыс. новых биоактивных веществ самого различного происхождения будет найдено в актинобактериях [16].

На протяжении многих десятков лет для поиска и создания антибиотиков применяли наземные источники – главным образом почвенные микроорганизмы. Хотя ещё в 1969 г. появилось сообщение о выделении первой мицелий-формирующей актинобактерии из морских донных осадков [17]. Более того, высказывались предположения о том, что морские антибиотики, в том числе выделенные из симбионтных микроорганизмов морских беспозвоночных, будут иметь преимущество при создании новых лекарств [17, 18].

Среди различных родов актинобактерий род *Streptomyces* представляет особый интерес, потому что именно он оказался источником более половины всех применяемых сейчас в клинической практике антибиотиков. В Genome OnLine Database зарегистрированы 5200 геномов таких бактерий [19]. Интересно, что за последние годы были открыты новые виды этого рода, которые можно считать исключительно морскими стрептомицетами [20]. Более того, 5 новых родов морских актиномицетов были недавно описаны: *Marinactinospora* [21], *Jonesia* [22], *Salinibacterium* [23], *Sciscionella* [24] и *Salinispora* [25]. Немало открыто и бактерий, принадлежащих к другим таксономическим группам, в них также найдены высокоактивные вторичные метаболиты.

В этой небольшой обзорной статье мы приведем сведения об основных направлениях поиска морских антибиотиков и проиллюстрируем эти направления только небольшим числом примеров перспективных морских антибиотиков, группируя их по ингибирующему действию в отношении опухолевых клеток, болезнетворных бактерий, грибов и других патогенов.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ АНТИБИОТИКИ ИЗ БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ МОРСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ

Поиск морских антибиотиков, обладающих ингибирующим действием на опухолевые клетки, в последние годы активно проводят в нескольких странах, в особенности в США и Японии. Большое внимание микробиологов, химиков-биооргаников и фармакологов привлекли бактерии рода *Salinispora*. Их культивирование было впервые выполнено в 1989 г. после выделения из образцов донных осадков, собранных на глубине 1100 метров. Оказалось, что, первоначально отнесенные к роду *Micromonospora*, эти бактерии не культивируются, если в средах морская вода была заменена обычной деионизованной водой. Как *Salinispora* они были описаны

в 2005 г. [25]. После того как методика культивирования была отработана, *Salinispora* spp. были найдены также в некоторых морских беспозвоночных (губки, асцидии) и в водорослях. Бактерии этого рода оказались облигатно морскими видами, а их дальнейшее изучение привело к открытию нескольких антибиотиков, проявляющих сильное противоопухолевое действие [26].

Первые интересные метаболиты из бактерий этого вида были получены, когда для их выделения использовали бактерии, полученные из предварительно нагретого образца донных осадков. Основное полученное вещество было названо салиноспорамидом А (1) [27]. Этот новый антибиотик имеет скелетную систему, состоящую из γ -лактама и β -лактона (рис. 1), и обладает цитотоксическими свойствами в отношении опухолевых клеток. Хотя его циклическая система идентична таковой омуралида (2), выделенного японскими микробиологами в 1991 г. из *Streptomyces lactacystennaosus*, он существенно отличается от омуралида своими заместителями и их положением. Салиноспорамид А оказался мощным и селективным ингибитором протеасом, он приблизительно в 35 раз более активен в этом тесте, чем омуралид. Антибиотик ингибирует клеточные линии рака легкого NCI-H226, опухоли головного мозга SF-539, меланом SK-MEL-28 и MDA-MB-43, причем все значения IC₅₀ (концентрация, ингибирующая клетки на 50%) в этих тестах были меньше 10 нМ. Салиноспорамид успешно показал себя как противораковый агент в доклинических испытаниях и проходит клинические испытания на людях в качестве средства для лечения меланомы. Соответствующий препарат под названием Marizomib разрабатывается «Nereus Pharmaceutical» (Сан-Диего, США) по лицензии, полученной от Калифорнийского университета в Сан-Диего.

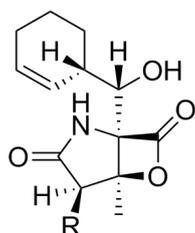
Различные штаммы *Salinispora* spp. продуцируют и другие антибиотики. Так, изучение штамма *S. tropica* CNB-392 привело к выделению салиноспорамидов В (3) и С (4), а замена в среде NaCl на NaBr – к выделению соединения (5) (рис. 1), имеющему атом брома вместо хлора в боковой цепи и сохраняющему цитотоксические свойства [28, 29].

Перспективны для лечения опухолевых заболеваний циклические пептиды из бактерии *Streptomyces* sp. (штамм CNQ-593) из морских донных осадков, собранных на глубине 20 метров недалеко от острова Гуам. Эти вещества были названы пиперазимицинами и имеют формулы 6–8 (рис. 1) [30]. Пиперазимицины проявляют сильные токсические свойства в отношении опухолевых клеток. Среднее значение ингиби-

рующей рост клеток концентрации (GC_{50}) после тестирования на 60 линиях опухолевых клеток, предоставленных Национальным Институтом Рака США, было равно приблизительно 100 нМ.

Во многих случаях высокоактивные метаболиты из морских бактерий проявляют как цитотоксические, так и противобактериальные свой-

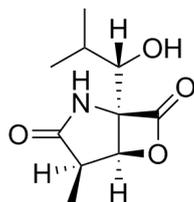
ства, хотя чувствительность к ним опухолевых клеток и патогенных бактерий может быть различной. Например, новые производные ауреоловой кислоты, хромомицины A_2 – A_4 (9–11) (рис. 1), полученные из *Streptomyces* sp. (штамм КМ 9048 из нашей коллекции, который был выделен из образца донных осадков, собранного в



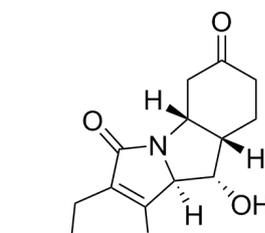
Салиноспорамид А R=CH₂CH₂Cl (1)

Салиноспорамид В R=CH₂CH₃ (3)

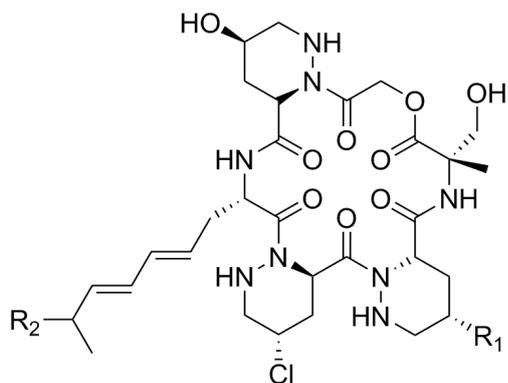
Бромсалиноспорамид R=CH₂CH₂Br (5)



Омуралид (2)



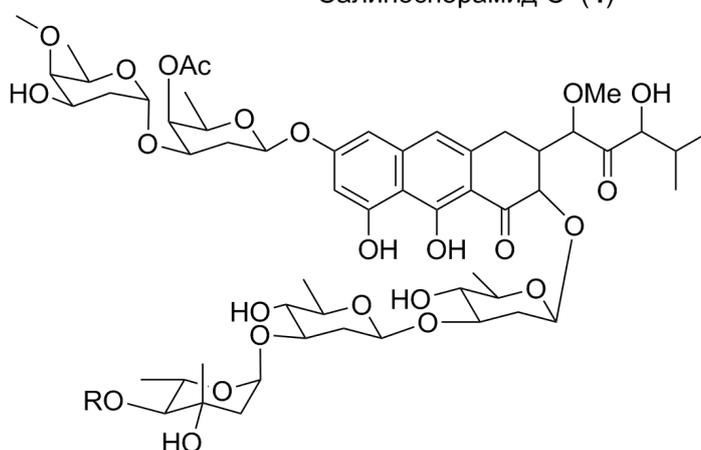
Салиноспорамид С (4)



Пиперазимицин А (6) R₁=OH, R₂=CH₃

Пиперазимицин В (7) R₁=H, R₂=CH₃

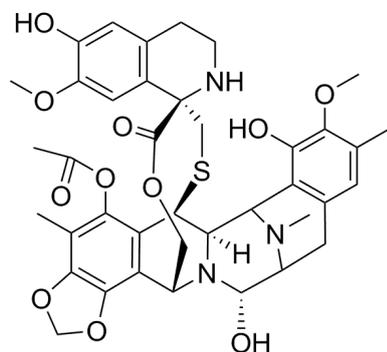
Пиперазимицин С (8) R₁=OH, R₂=CH₂CH₃



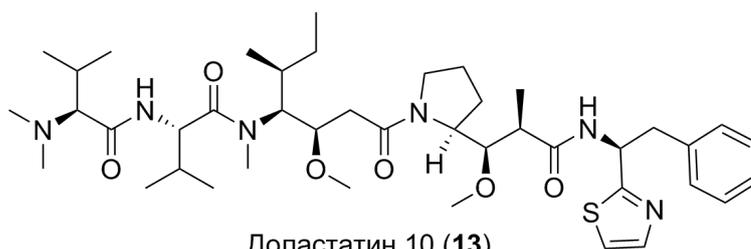
Хромомицин А₂ (9) R=COCH(CH₃)₂

Хромомицин А₃ (10) R=Ac

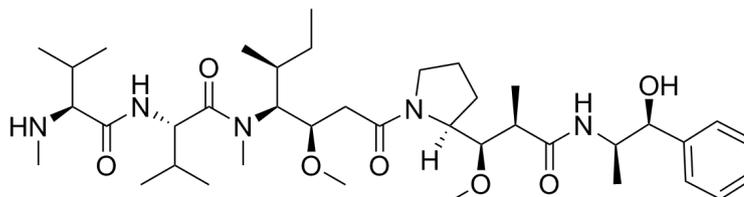
Хромомицин А₄ (11) R=H



Эктейнасцидин-743 (12)



Доластатин 10 (13)



Монометилауристатин Е (14)

Рис. 1. Некоторые цитотоксические метаболиты морских бактерий

западной части Японского моря), показывали сильное противобактериальное действие против *E. faecium*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermis* и *Bacillus subtilis*. Но их ингибирующие концентрации в отношении опухолевых клеток были еще более низкими, в особенности концентрации, ингибирующие образование микроколониальных опухолевых клеток RPMI-7951 и SK-Mel-28 (10–20 нМ) [31].

Морское изохинолиновое производное, эктейнаскидин-743 (ЕТ-743) (рис. 1) (12), стало активной субстанцией нового морского противоракового препарата Трабектедин (Yondelis[®]), разработанного сотрудниками испанской компании «PharmaMar» (производитель – «Baxter oncology GmbH», Германия). Само это вещество было открыто в США в Иллинойском университете проф. К. Ринехартом. Ему удалось выделить его из асцидии *Ecteinascidia turbinata* и показать очень высокую противоопухолевую активность [32]. Нобелевский лауреат Элиас Кори синтезировал соединение **12**, а позже его удалось получить из антибиотика суфрацина В. С 2007 г. Трабектедин применяется в клинической практике для лечения сарком, рака яичников и других злокачественных опухолей.

Недавно было найдено, что в этой асцидии содержится консорциум различных симбионтных бактерий, причем основным видом в нем является γ -протеобактерия *Candidatus Endoecteinascidia frumentensis*. Применение МетаОмикс техники позволило охарактеризовать этот консорциум и выявило 25 генов, катализирующих образование ЕТ-743. Последующее секвенирование показало, что истинным продуцентом активной субстанции препарата Трабектедин является эта симбионтная бактерия [33].

На первом месте по распространенности среди симбионтных бактерий беспозвоночных находятся актинобактерии, они, по-видимому, участвуют в биосинтезе многих метаболитов морских беспозвоночных, в том числе нашедших применение в качестве активных субстанций лекарств [34]. В морских беспозвоночных найдены и другие симбионтные бактерии. Например, в губках присутствует еще одна большая группа симбионтных бактерий, принадлежащих к таксону более высокого ранга – представители нового типа Poribacteria, которые также участвуют в биосинтезе различных вторичных метаболитов [35]. Другие симбионты морских беспозвоночных идентифицированы как цианобактерии, фирмикуты и микроскопические грибы.

Цианобактерии известны своими экстремально активными пептидами, в том числе доластатинами, самыми мощными из всех выде-

ленных из природных источников и синтезированных химиками токсичных для опухолевых клеток соединений. Они угнетают рост опухолевых клеток в пикомолярных концентрациях. Доластатины были впервые выделены из моллюска *Dolabella auricularia*, но их истинными продуцентами являются цианобактерии *Symbloca hydnoidea* и *Lyngbya majuscula*. Производное доластатина 10 (13), так называемый монометилауристатин Е (14) (рис. 1), было выбрано в качестве активной субстанции для создания противоопухолевого лекарства Ведотина (Брентуксимаб или Адцетрис[®]), представителя нового поколения противоопухолевых лекарств направленного действия, представляющего собой моноклональные антитела, соединенные с монометилауристатином. Ведотин применяют с 2011 г. для лечения лимфом и других онкологических заболеваний [36, 37] (производитель – «BSP Pharmaceutical S.r.l.», Италия).

МОРСКИЕ АНТИБИОТИКИ С ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Однако наиболее многочисленные морские антибиотики относятся к метаболитам с сильным противобактериальным действием. Их поиск и открытие имеют большое значение, так как инфекционные болезни остаются одной из главных причин смерти людей. Среди них самые разные по химическому строению соединения: гетероциклические производные, хиноиды, продукты поликетидного происхождения, пептиды и др. Поиск таких веществ активно проводят десятки научных коллективов из многих стран мира. Лаборатория профессора Вильяма Феникала из Скриппсовского института океанографии (США), кроме салиноспораминов, открыла еще несколько морских антибиотиков, в том числе антрацимицин (15) с сильным противобактериальным действием. Этот антибиотик, выделенный из актинобактерии *Streptomyces* sp. (штамм Т676), собранной у острова Сент Джонс вблизи Сингапура, ингибирует бактерию *Bacillus anthracis* – возбудителя сибирской язвы, вызывающего смертельно опасное заболевание. *B. anthracis* уже была однажды использована террористами, рассылавшими своим жертвам письма с её спорами. Впервые антрацимицин был получен из другого морского стрептомицета (штамм CNH365), собранного из донных осадков у побережья Санта Барбары, Калифорния, США [38]. Химическое строение соединения 15 было установлено тщательным анализом его ЯМР-спектров и подтверждено

рентгеноструктурным анализом. Интересно, что в его структуре имеется необычная водородная связь, образованная двумя кетонными группами, причем одна из них находится в енольной форме (рис. 2). При обработке N-бромсукцинимидом в дихлорэтане антрацимицин образует дихлорпроизводное (16), которое также показывает высокую антибактериальную активность, в особенности против метициллин-резистентной *Escherichia coli* и некоторых других патогенных бактерий.

Биосинтез антрацимицина был изучен на генетическом уровне. Идентифицированный генный кластер «atc», ответственный за его биосинтез, состоял из 53 253 пар оснований. В него входит ген поликетид синтазы типа I и ацилтрансферазы, катализирующей образование малонил- и метилмалонил-коферментов А, которые участвуют в построении скелетной системы соединения 15. Экспрессия генного кластера в бактерии *Streptomyces coelicolor* приводила к продукции в этой бактерии антрацимицина. В биосинтезе участвуют 10 биосинтетических модулей, причем под их действием сначала образуется декалиновая циклическая система, а завершает биосинтез тиоэстераза, катализирующая замыкание макроцикла с образованием лактонной связи [39].

Новые противобактериальные агенты (17 и 18) (рис. 2) были найдены в морском изоляте *Streptomyces* sp. из цианобактериальной массы, собранной у берегов Пуэрто-Рико. Эти необычные бис-антрахиноны проявляли сильное ингибирующее действие в отношении штаммов ванкомицин-устойчивой *E. faecium*, метициллин- и тетрациклин-устойчивых штаммов *S. aureus*. Кроме них, были изучены их синтетические производные. Наиболее эффективный антибиотик (17) демонстрировал минимальную 50% бактерицидную концентрацию (MIC_{50}) 0,11; 0,23 и 0,90 мкМ против выше названных опасных бактериальных патогенов [40].

Из образцов донных осадков, собранных со дна бухты Миссон в Сан-Диего (Калифорния), был выделен бактериальный штамм NPS12745. На основе последовательности нуклеотидов гена 16S РНК эта бактерия была идентифицирована как новый вид рода *Marinispora*. Экстракт этого микроорганизма ингибировал рост как грамположительных, так и грамотрицательных патогенных бактерий. Структуры полученных антибиотиков были установлены как новые бисиндолилпиррольные производные, названные линамицинами А–Е (19–22) (рис. 2). Все они обладают сильным противобактериальным действием. Наиболее высокую активность показал линамицин В, причём он в концентрациях

2–4 мкг/мл ингибировал штаммы патогенных бактерий *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *S. aureus* [41].

Гагеомакролактин, например гагеомакролактин (23) (рис. 2) из бактерий, выделенных из донных осадков на рифе Гагео в водах Республики Корея, проявляли высокую противобактериальную активность в отношении как грамположительных (*S. aureus*, *B. subtilis*), так и грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *Salmonella typhi*, *P. aeruginosa*) [42].

Пептидные антибиотики довольно часто находят в различных морских бактериях, например в актино- и цианобактериях. Скрининг 44 морских актиномицетов из семейства Microsossaceae, выделенных из губок, собранных у побережья Флориды (США), привел к открытию новых продуцентов антибиотиков. Они были идентифицированы генетическими методами как представители родов *Kocuria* и *Micrococcus* и содержали гены нерибосомальной пептидсинтазы и поликетидсинтаз. Три полученных изолята продуцировали пептидный антибиотик кокурин (21) (рис. 2), новый член семейства тиазол-содержащих циклических пептидов [43].

Близкое по структуре соединение, названное антибиотиком РМ181104 (рис. 2), было получено индийскими химиками при культивировании принадлежащей к этому же роду бактерии из губки *Spirastrella inconstans* var. *digitate*, собранной в бухте Палк, Индия. Этот антибиотик ингибировал различные патогенные бактерии, в том числе антибиотико-устойчивые штаммы, в концентрациях приблизительно 1 нМ. В опытах *in vivo* он на 100% защищал животных от сепсиса, вызванного метициллин-устойчивой *S. aureus* и ванкомицин-устойчивыми энтерококками, при введении мышам в дозах 5 и 10 мг/кг соответственно [44].

Число перспективных антибиотиков из морских организмов растет год от года, что привлекает внимание все новых и новых научных групп по всему миру.

АНТИФУНГАЛЬНЫЕ МОРСКИЕ АНТИБИОТИКИ

Болезнетворные грибы, вызывающие тяжелые микозы, остаются одной из главных угроз для раковых больных с ослабленной в результате химиотерапии иммунной системой, а также для пациентов со СПИДом и другими болезнями, вызывающими иммунодефицитные состояния. Такие больные часто инфицируются оппортунистическими грибами, например представителями родов *Candida*, *Aspergillus* и *Crypto-*

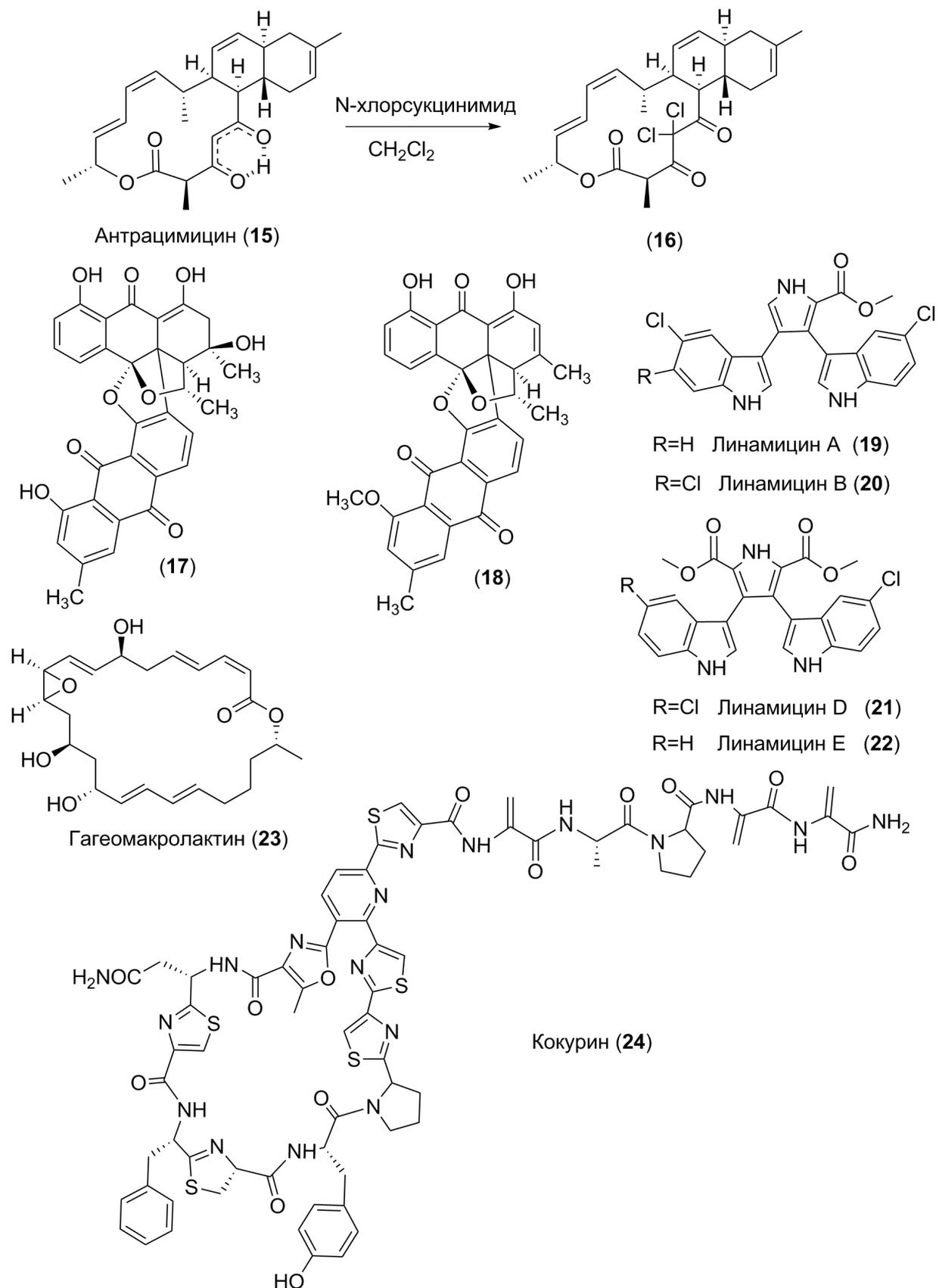


Рис. 2. Некоторые противобактериальные метаболиты морских бактерий

coccus, с тяжелыми последствиями вплоть до летальных исходов. Около 500 тыс. человек ежегодно погибают от таких инфекций, а ущерб составляет около 12 млрд долларов. Поиск антифунгальных природных соединений и разработка на этой основе лекарств – актуальная задача современной науки.

Некоторые метаболиты морских бактерий, в особенности актиномицетов, в последние годы стали известны своими антифунгальными свойствами. Например, саадамицин (25) (рис. 3), поликетидный антибиотик из актинобактерии *Streptomyces* sp. (новый вид этого рода), выделенной из собранной у берегов Египта губки *Aplysina fistularis*, обладает мощным антифунгальным действием на *Candida albicans*, *Aspergillus* и *Cryptococcus* с минимальной ингибирующей концентрацией (МИС) 1–5,2 мкг/мл и минимальной фунгицидной концентрацией (МФС) 2–10 мкг/мл [45]. Интересно, что отк-

рывшие этот новый микробный источник ученые смогли увеличить продукцию антибиотика в 2,26 раза после обработки его продуцента ультрафиолетовыми лучами, а полученный мутантный штамм Ah22 использовали затем для выделения и установления строения самого антибиотика. По своему строению соединение 25 не отличается большой сложностью. Оно представляет собой продукт поликетидного биосинтеза, имеющий α -пироновый цикл, и является производным 5-гидрокси-2-оксо-2Н-пирана.

Феноксазиновое производное, хондрананимицин А (26) (рис. 3), и родственные ему соединения были выделены из актинобактерии *Actinomadura* sp. из донных осадков бухты Гуанджоу (КНР). Соединение 29 ингибирует ряд грибов, в том числе *Mucor miehei*, ферменты которого используют при производстве сыра [46].

Ряд актиномицетов, в том числе штамм ВМ-17, были выделены из образца донных осадков,

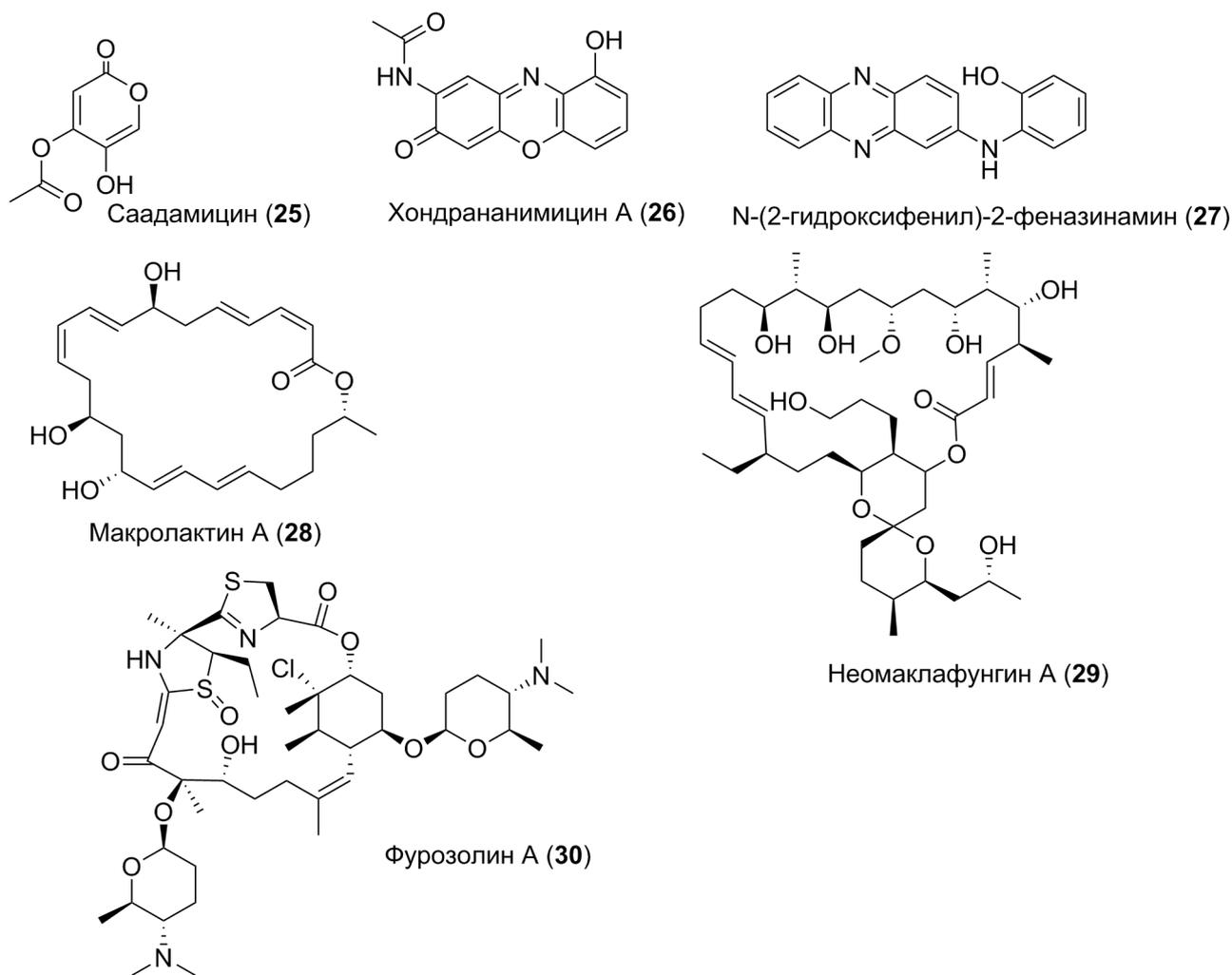


Рис. 3. Некоторые антифунгальные метаболиты из морских микроорганизмов

собранных в Арктическом океане. Этот штамм был идентифицирован как *Nocardia dassonvillei*. Новый вторичный метаболит, N-(2-гидрокси-фенил)-2-феназинамин (27) (рис. 3) вместе с ранее известными феназиновыми антибиотиками был получен при культивировании этого штамма. Это соединение показало значительную антифунгальную активность против *S. albicans* с MIC₅₀ 64 мкг/мл и цитотоксическими свойствами в отношении ряда линий опухолевых клеток [47].

Другие морские макролиды также часто показывают антифунгальные свойства. Например, макролактин А (28) (рис. 3) и близкие к нему макролактинины, выделенные из бактерии *B. subtilis*, собранной в районе уже упоминавшегося рифа Гагео, проявляют сильное антифунгальное действие против *Aspergillus niger*, *S. albicans*, *Botrytis cinerea* и *Colletotrichum acutum*. Минимальные ингибирующие концентрации были низкими, всего 0,04–0,3 мкМ [48]. Некоторые родственные им макролиды также проявляют сильное антифунгальное действие [49].

Неомаклафунгин А (29) (рис. 3) из бактерии *Actinoalloteichus* sp. NPS702, выделенной из образца донного осадка бухты Уса (Япония) [50], проявляет значительную антифунгальную активность против *Trichophyton mentagraphites* (MIC 1–3 мкг/мл). После синтеза его строение было пересмотрено [51].

Как и бактерии, патогенные грибы быстро вырабатывают механизмы лекарственной устойчивости и образуют флуконазол- и амфотерицин-устойчивые штаммы, особенно это характерно для видов, относящихся к роду *Candida*. Кандидозами болеют около 400 тыс. человек ежегодно. При этом грибы применяют различные биохимические механизмы, чтобы избежать летального действия фунгицидов: например, они с помощью специальных транспортных систем выбрасывают лекарства из клеток. В последние годы найдены морские метаболиты, активные против таких штаммов. Так, с использованием жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии был открыт поликетидный метаболит – фуросолин из бактерии *Actinimadura* sp. Эта бактерия была высеяна из асцидии *Ecteinascidia turbinata*. Фуросолин А (30) (рис. 4) ингибирует патогенные грибы в дозе 16 мкг/мл, а также излечивает мышей с экспериментальным рассеянным кандидозом [52].

Интересно, что некоторые морские полярные стероиды, например полярные стероиды из губки *Dysidea arenaria*, усиливают активность противогрибковых медицинских препаратов и отменяют флуконазольную резистентность патогенных грибов. При этом активность проти-

вогрибковых лекарств может усиливаться в 35 раз [53].

АНТИБИОТИКИ С ПРОТИВОВИРУСНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Немного противовирусных метаболитов найдены среди метаболитов морских актинобактерий. Возможно, это связано с менее интенсивным поиском таких веществ по сравнению с противоопухолевыми и антифунгальными морскими природными соединениями. Бензастатин С (31) (рис. 4) был получен из морской бактерии *Streptomyces nitrosporeus*. Он показывает дозозависимое ингибирующее действие с EC₅₀ 1,92 и 0,53 мкг/мл против вирусов герпеса HSV-1 и HSV-2. Таким образом, он был активнее в этих тестах, чем Ага С, известный лекарственный препарат, также созданный на основе морских природных соединений и ставший родоначальником нуклеозидных противовирусных препаратов. При этом цитотоксические свойства 31 были невысокими. Соединение 31 проявляет также противовирусное действие в отношении вируса везикулярного стоматита. Показано, что присутствие хлора необходимо для проявления этим лидерным соединением противовирусного эффекта [54].

Антимицин 1А (32) (рис. 4) [55] был выделен из нового вида, *Streptomyces kaviengensis*, полученного из образца донных осадков, собранных у берегов острова Новая Ирландия (Папуа – Новая Гвинея). Полученное соединение показывает экстремально высокое противовирусное действие (IC₅₀ 4 нМ) против вируса энцефалита лошадей. Механизм его действия связан со способностью ингибировать электрон-транспортную сеть в митохондриях и подавлять *de novo* биосинтеза пиримидиновых производных. Введение препарата *in vivo* увеличивает выживание животных, зараженных этим вирусом. Антимицин ингибирует и другие РНК-вирусы.

Бутонолидные производные (33–37) (рис. 4) из экстрактов *Streptomyces* sp. активны против аденовирусов. Известно, что аденовирусные инфекции связаны с высокой смертностью пациентов с иммунодефицитными состояниями. Считают, что эффективные медицинские средства для борьбы с такими инфекциями отсутствуют. Актинобактерия, собранная в одном из фиордов у берегов Норвегии, продуцировала простые вещества, бутонолиды, в виде смесей родственных метаболитов с противоаденовирусными свойствами. Наиболее активное вещество имеет эффективную концентрацию EC₅₀ 91 мкМ и отсутствие заметной цитотоксичности для клеток человека. Эти вещества представля-

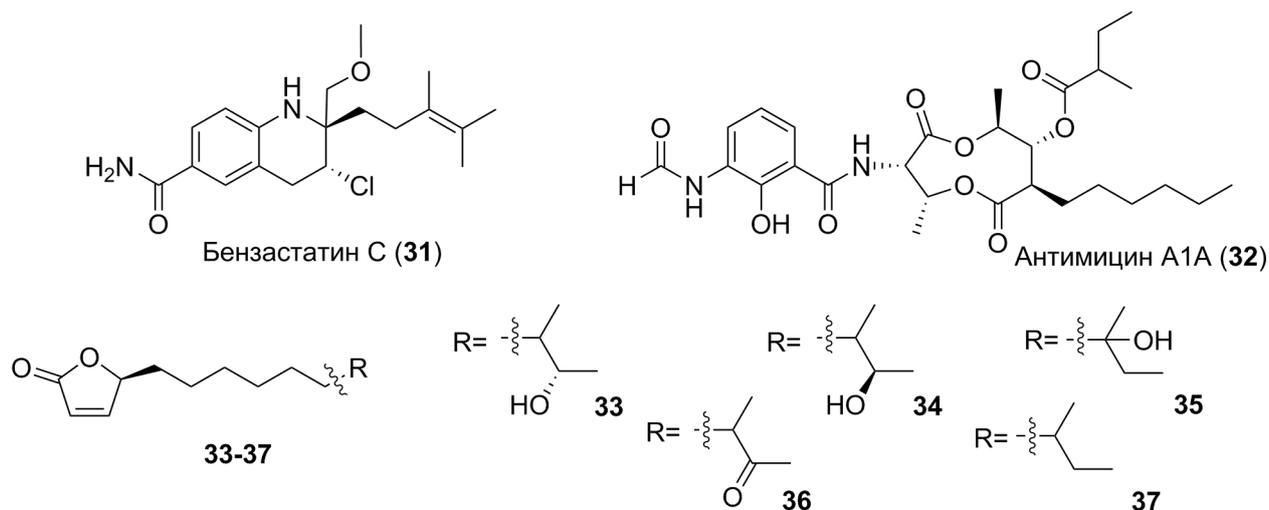


Рис. 4. Примеры морских антибиотиков с противовирусными свойствами

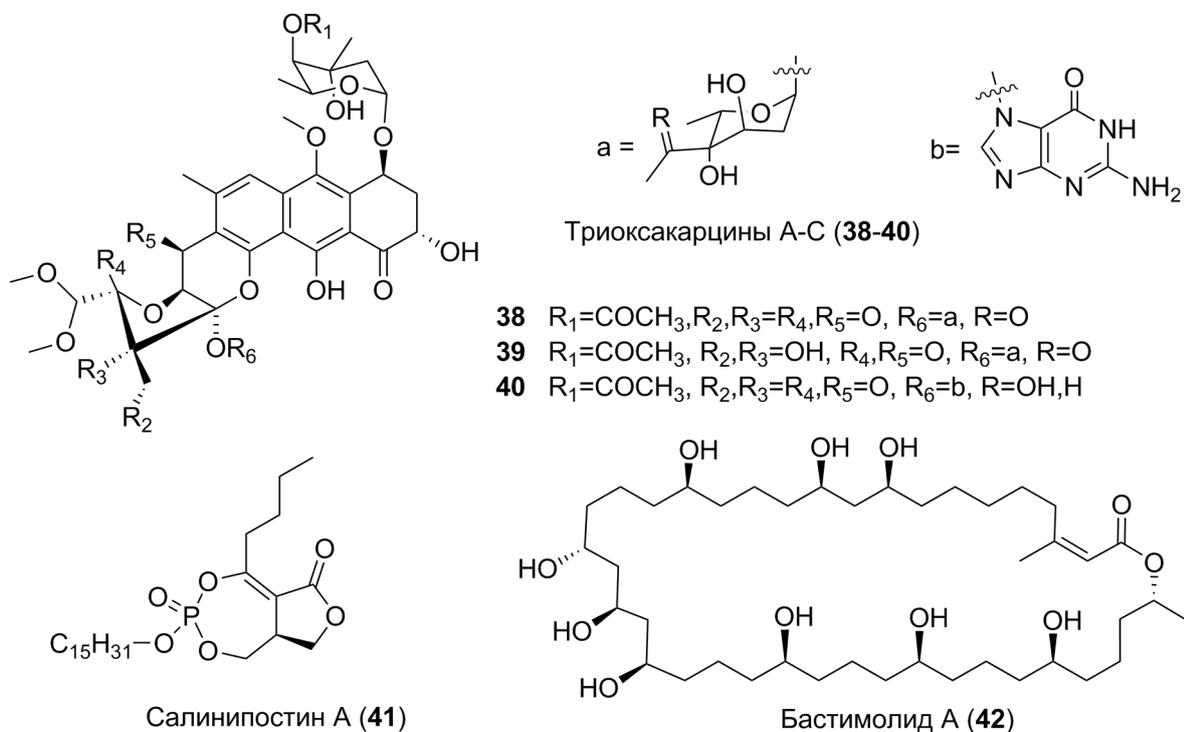


Рис. 5. Примеры новых антималярийных соединений из морских бактерий

ют интерес в качестве модельных соединений для создания соответствующих лекарств [56].

ПРОТИВОПАЗИТАРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ИЗ МОРСКИХ БАКТЕРИЙ

На протяжении многих столетий малярия ежегодно уносила тысячи жизней, пока не были созданы антималярийные лекарственные препара-

раты первого и второго поколений. Хинин, хлорохин и другие лекарственные средства защитили многие млн людей, но, к сожалению, позже появились резистентные к таким лекарствам формы малярии. Как известно, эту болезнь вызывает простейшее – малярийный плазмодий (*Plasmodium falciparum*), переносимый к людям при укусе комаров. В Африке малярия – самая распространенная болезнь, все больше жертв она собирает в Южной Америке и Юго-Восточ-

ной Азии. Поиск новых антималярийных соединений и разработка соответствующих лекарств с каждым годом становятся все более востребованными. К недавним успехам можно отнести результаты исследований, отмеченные Нобелевской премией по медицине за создание на основе природных соединений нового антималярийного препарата артемизинина и противопаразитарного препарата авермектина.

К морским антималярийным соединениям относят триоксакарцины (38–40) (рис. 5), продуцируемые *Streptomyces ochraceus* и *Streptomyces bottropensis*. Все триоксакарцины проявляют антибактериальные, противоопухолевые, а некоторые (в особенности 38) и противомаларийные свойства [57].

Салинипостины А–К (были получены из микробиального штамма *Salinispora* sp., собранного со дна бухты Кеавекахека) ингибируют хлорохин-резистентные W2 штаммы *P. falciparum* с EC_{50} 50 нМ–50 мкМ. Из них салинипостин А (41) проявляет самый сильный эффект (EC_{50} 50 нМ), он тормозит одну из ростовых стадий плазмодия. Ожидают, что к нему, как не затрагиваемому гем препаратом, труднее будет выработать резистентность [58].

Новый полигидроксимакролид, бастимолид А (42) (рис. 5), был выделен из тропической цианобактерии *Okeania hirsuta*. Он ингибировал четыре лекарственно-устойчивых штамма малярийного плазмодия в наномолярных концентрациях и был менее токсичен и для нормальных, и для опухолевых клеток [59]. Высокая антималярийная активность была найдена и для упомянутого выше салиноспорамида А, который изучается в клинике как противоопухолевый препарат. Предполагают, что он действует на 20S протеасому паразита. Введение салиноспорамида А в дозе 130 мкг/кг защищает мышей от малярийной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морские природные соединения привлекают в последние годы все больше внимания. В нашей стране их изучением занимаются не так уж много научных групп, причем они сосредоточены только в двух городах – в Москве и Владивостоке. Неожиданно высокое структурное разнообра-

зие метаболитов из морских изолятов бактерий и их перспективное биологическое действие делает вполне реальным разработку на их основе новых медицинских препаратов, а несколько таких соединений уже стали основой новых лекарств или проходят в настоящее время доклинические или клинические исследования. Структурная новизна и довольно сложное химическое строение многих из них значительно затрудняют установление строения таких веществ, причем в ряде случаев эту задачу удастся решить только с применением рентгеноструктурного анализа. В отличие от США и Японии, в России недостаточно развит направленный асимметрический синтез природных соединений, чему следует уделить дополнительное внимание. Это затрудняет получение целевых веществ в необходимых для их глубокого изучения количествах. Проблему наработки целевых веществ решают в основном одним из двух способов: получением суперпродуцентов методами селекции и мутагенеза или переносом соответствующих генных кластеров в легко культивируемые виды бактерий.

Несмотря на существующие трудности и проблемы, мы в России имеем ряд преимуществ при работе в этой области. К ним относятся: 1) большая береговая линия страны и широкие возможности сбора нужного биологического материала и 2) существование во Владивостоке единственной в стране живой коллекции морских бактерий и грибов, имеющей около 4 тыс. аксенических штаммов, собранных в различных географических зонах Мирового океана.

Природа создала в Мировом океане уникальные структурные богатства, изучение и использование которых является важной задачей фундаментальной и прикладной науки.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Договора № 9188107-ОК-20 на выполнение научно-исследовательской работы для нужд ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в 2020 году.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
2. Pendleton, J. N., Gorman, S. P., and Gilmore, B. F. (2013) Clinical relevance of the ESKAPE pathogens, *Exp. Rev. Anti Infect. Ther.*, **11**, 297–308, doi: 10.1586/eri.13.12.
3. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
4. Schinke, C., Martins, T., Queiroz, S. C. N., Melo, I. S., and Reyes, F. G. R. (2017) Antibacterial compounds from

- marine bacteria, 2010–2015, *J. Nat. Prod.*, **80**, 1215–1228, doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00235.
5. Newman, D. J., and Cragg, D. J. (2007) Natural products as sources of new drugs over the last 25 years, *J. Nat. Prod.*, **70**, 461–477, doi: 10.1021/np068054v.
 6. Jensen, P. R., and Fenical, W. (1996) Marine bacterial diversity as a resource for novel microbial products, *J. Ind. Microbiology*, **17**, 346–351, doi: 10.1007/BF01574765.
 7. Jensen, P. R., and Fenical, W. (1994) Strategies for the discovery of secondary metabolites from marine bacteria: ecological perspectives, *Annu. Rev. Microbiol.*, **48**, 559–584, doi: 10.1146/annurev.mi.48.100194.003015.
 8. Davidson, B. (1995) New dimensions in natural products research: cultured marine microorganisms, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **6**, 284–291, doi: 10.1016/0958-1669(95)80049-2.
 9. Pietra, F. (1997) Secondary metabolites from marine microorganisms: bacteria, protozoa, algae and fungi. Achievements and prospects, *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 453–464, doi: 10.1039/NP9971400453.
 10. Андрюков Б. Г., Михайлов В. В., Беседнова Н. Н., Запорожец Т. С., Бынина Т. С., Матосова Е. В. (2018) Бактериоцианогенный потенциал морских микроорганизмов, *Биология моря*, **44**, 371–380, doi: 10.1134/S1063074018060020.
 11. Eom, S. H., Kim, Y. M., and Kim, S. K. (2013) Marine bacteria: potential sources for compounds to overcome antibiotic resistance, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **97**, 4763–4773, doi: 10.1007/s00253-013-4905-y.
 12. Rahman, H., Austin, B., Mitchell, W. J., Morris, P. S., Jamieson, D. J., Adams, D. R., Spragg, A. M., and Schweitzer, M. (2010) Novel anti-infective compounds from marine bacteria, *Mar. Drugs*, **8**, 498–518, doi: 10.3390/md8030498.
 13. Михайлов В. В. (2005) Морская микробиология в ТИБОХ ДВО РАН, *Вестник ДВО РАН*, **2**, 145–152.
 14. Romanenko, L. A., Uchino, M., Frolova, G. M., Tanaka, N., Kalinovskaya, N. I., Latyshev, N., and Mikhailov, V. V. (2007) *Sphingomonas molluscorum* sp. nov., a novel marine isolate with antimicrobial activity, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **57**, 358–363, doi: 10.1099/ijs.0.64441-0.
 15. Manivasagan, P., Venkatesan, S., Sivakumar, S., and Kim, S. K. (2014) Pharmaceutically active secondary metabolites of marine actinobacteria, *Microbiol. Res.*, **169**, 262–278, doi: 10.1016/j.micres.2013.07.014.
 16. Ul Hassan, S. S., Anjum, K., Abbas, S. Q., Akhter, N., Shagufta, B. I., Shah, S. A. A., and Tasneem, U. (2017) Emerging biopharmaceuticals from marine actinobacteria, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **49**, 34–47, doi: 10.1016/j.etap.2016.11.015.
 17. Weyland, H. (1969) Actinomycetes in North Sea and Atlantic Ocean sediments, *Nature*, **223**, 858, doi: 10.1038/223858a0.
 18. Thomas, T. R. A., Kavlekar, D. P., and LokaBharathi, P. A. (2010) Marine drugs from sponge-microbe association – a review, *Mar. Drugs*, **8**, 1417–1468, doi: 10.3390/md8041417.
 19. Reddy, T. B. K., Thomas, A. D., Stamatis, D., Bertsch, J., Isbandi, M., Jansson, J., Mallajosyula, J., Pagani, I., Lobos, E. A., and Kyrpides, N. C. (2014) The genome online database (GOLD) v.5: a metadata management system based on a four level (meta)genome project classification, *Nucleic Acids Res.*, **43**, 1099–1106, doi: 10.1093/nar/gku950.
 20. Khan, S. T., Tamura, T., Takagi, M., and Shin-ya, K. (2010) *Streptomyces tateyamensis* sp. nov., *Streptomyces marinus* sp. nov. and *Streptomyces haliclona* sp. nov., isolated from the marine sponge *Haliclona* sp., *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **60**, 2775–2779, doi: 10.1099/ijs.0.019869-0.
 21. Tian, X. P., Tang, S. K., Dong, J. D., Zhang, Y. Q., Xu, L. H., Zhang, S., and Li, W. J. (2009) *Marinactinospora thermotolerans* gen. nov., sp. nov., a marine actinomycete isolated from a sediment in the northern South China Sea, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **59**, 948–952, doi: 10.1099/ijs.0.005231-0.
 22. Schumann, P., Cui, X., Stackebrandt, E., Kroppenstedt, R. M., Xu, L., and Jiang, C. (2004) *Jonesia quinghaiensis* sp. nov., a new member of the suborder Micrococccineae, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **54**, 2181–2184, doi: 10.1099/ijs.0.63223-0.
 23. Han, S. K., Nedashkovskaya, O. I., Mikhailov, V. V., Kim, S. B., and Bae, K. S. (2003) *Salinibacterium amurskyense* gen. nov., sp. nov., a novel genus of the family Microbacteriaceae from the marine environment, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **53**, 2061–2066, doi: 10.1099/ijs.0.02627-0.
 24. Tian, X. P., Zhi, X. Y., Qiu, Y. Q., Zhang, Y. Q., Tang, S. K., Xu, L. H., Zhang, S., and Li, W. J. (2009) *Sciscionella marina* gen. nov., sp. nov., a marine actinomycete isolated from a sediment in the northern South China Sea, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **59**, 222–228, doi: 10.1099/ijs.0.001982-0.
 25. Maldonado, L. A., Fenical, W., Jensen, P. R., Kauffman, C. A., Mincer, T. J., Ward, A. C., Bull, A. T., and Goodfellow, M. (2005) *Salinispora arenicola* gen. nov., sp. nov. and *Salinispora tropica* sp. nov. obligate marine actinomycetes belonging to the family Micromonosporaceae, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **55**, 1759–1766, doi: 10.1099/ijs.0.63625-0.
 26. Jensen, P. R., Moore, B. S., and Fenical, W. (2015) The marine actinomycete genus *Salinispora*: a model organism for secondary metabolite discovery, *Nat. Prod. Rep.*, **32**, 738–751, doi: 10.1039/c4np00167b.
 27. Feling, R. H., Buchanan, G. O., Mincer, T. J., Kauffman, C. A., Jensen, P. R., and Fenical, W. (2003) Salinosporamide A: A highly cytotoxic proteasome inhibitor from a novel microbial source, a marine bacterium of the new genus *Salinispora*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 355–357, doi: 10.1002/anie.200390115.
 28. Williams, P. G., Buchanan, G. O., Feling, R. H., Kauffman, C. A., Jensen, P. R., and Fenical, W. (2005) New cytotoxic salinosporamides from the marine actinomycete *Salinispora tropica*, *J. Org. Chem.*, **70**, 6196–6203, doi: 10.1021/jo050511+.
 29. Macherla, V. R., Mitchell, S. S., Manam, R. R., Reed, K. A., Chao, T. H., et al. (2005) Structure-activity relationship studies of salinosporamide A (NPI-0052), a novel marine derived proteasome inhibitor, *J. Med. Chem.*, **48**, 3684–3687, doi: 10.1021/jm048995+.
 30. Miller, E. D., Kauffman, C. A., Jensen, P. R., and Fenical, W. (2007) Piperazimycins: cytotoxic hexadepsipeptides from a marine-derived bacterium of the genus *Streptomyces*, *J. Org. Chem.*, **72**, 323–330, doi: 10.1021/jo061064g.
 31. Kalinovskaya, N. I., Romanenko, L. A., Kalinovskaya, A. I., Ermakova, S. P., Dmitrenok, P. S., and Afiyatullo, S. S. (2017) The antitumor antibiotics complex of aureolic acids from the marine sediment-associated strain of *Streptomyces* sp. KMM 9048, *Nat. Prod. Comm.*, **12**, 571–577.
 32. Rinehart, K. L. (1999) Antitumor compounds from tunicates, *Med. Res. Revs.*, **20**, 1–27, doi: 10.1002/(SICI)1098-1128(200001)20:1<1::AID-MED1>3.0.CO;2-A.
 33. Rath, C. M., Janto, B., Earl, J., Ahmed, A., Hu, F. Z., et al. (2011) Meta-omic characterization of the marine inver-

- tebrate microbial consortium that produces the chemotherapeutic natural product ET-743, *ACS Chem. Biol.*, **6**, 1244-1256, doi: 10.1021/cb200244t.
34. Blockley, A., Elliott, D. R., Roberts, A. P., and Sweet, M. (2017) Symbiotic microbes from marine invertebrates: driving a new era of natural product drug discovery, *Diversity*, **9**, 49, doi: 10.3390/d9040049.
 35. Bibi, F., Faheem, M., Azhar, E. I., Yasir, M., Alvi, S. A., Kamal, M. A., Ullah, I., and Naseer, M. I. (2017) Bacteria from marine sponges: a source of new drugs, *Curr. Drug Metab.*, **18**, 11-18, doi: 10.2174/1389200217666161013090610.
 36. Francisco, J. A., Cervený, C. G., Meyer, D. L., Mixan, B. J., Klussman, K., et al. (2003) cAC10-vcMMAE, an anti-CD30–monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity, *Blood*, **102**, 1458-1465, doi: 10.1182/blood-2003-01-0039.
 37. Zhou, Q., and Kim, J. (2015) Advances in the development of site-specific antibody–drug conjugation, *Anticancer Agents Med. Chem.*, **15**, 828-836, doi: 10.2174/1871520615666150302125448.
 38. Jang, K. H., Nam, S. J., Locke, J. B., Kauffman, C. A., Beatty, D. S., Paul, L. A., and Fenical, W. (2013) Anthracimycin, a potent anthrax antibiotic from a marine-derived actinomycete, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 7822-7824, doi: 10.1002/anie.201302749.
 39. Alt, S., and Wilkinson, B. (2015) Biosynthesis of the novel macrolide antibiotic anthracimycin, *ACS Chem. Biol.*, **10**, 2468-2479, doi: 10.1021/acscchembio.5b00525.
 40. Socha, A. M., LaPlante, K. L., and Rowley, D. C. (2006) New bisanthraquinone antibiotics and semi-synthetic derivatives with potent activity against clinical *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* isolates, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 8446-8454, doi: 10.1016/j.bmc.2006.08.038.
 41. McArthur, K. A., Mitchell, S. S., Tsueng, G., Rheingold, A., White, D. J., Grodberg, J., Lam, K. S., and Potts, B. C. M. (2008) Lynamycins A-E, chlorinated bisindole pyrrole antibiotics from a novel marine actinomycete, *J. Nat. Prod.*, **71**, 1732-1737, doi: 10.1021/np800286d.
 42. Tareq, F. S., Kim, J. H., Lee, M. A., Lee, H. S., Lee, J. S., Lee, Y. J., and Shin, H. J. (2013) Antimicrobial gageo-macrolactins characterized from the fermentation of the marine-derived bacterium *Bacillus subtilis* under optimum growth conditions, *J. Agricult. Food Chem.*, **61**, 3428-3434, doi: 10.1021/jf4009229.
 43. Palomo, S., González, I., de la Cruz, M., Martín, J., Tormo, J. R., Anderson, M., Hill, R. T., Vicente, F., Reyes, F., and Genilloud, O. (2013) Sponge-derived *Kocuria* and *Micrococcus* spp. as sources of the new thiazolyl peptide antibiotic kocurin, *Mar. Drugs*, **11**, 1071-1086, doi: 10.3390/md11041071.
 44. Mahajan, G., Thomas, B., Parab, R., Patel, Z. E., Kuldharan, S., et al. (2013) *In vitro* and *in vivo* activities of antibiotic PM181104, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **57**, 5315-5319, doi: 10.1128/AAC.01059-13.
 45. El-Gendy, M. M. A., and El-Bondkly, A. M. A. (2010) Production and genetic improvement of a novel antimycotic agent, saadamycin, against dermatophytes and other clinical fungi from endophytic *Streptomyces* sp. Hedaya48, *J. Indust. Microbiol. Biotech.*, **37**, 831-841, doi: 10.1007/s10295-010-0729-2.
 46. Maskey, R. P., Li, F. C., Qin, S., Fiebig, H. H., and Laatsch, H. (2003) Chandrananimycins A approximately C: production of novel anticancer antibiotics from a marine *Actinomadura* sp. isolate M048 by variation of medium composition and growth conditions, *J. Antibiot.*, **56**, 622-629, doi: 10.7164/antibiotics.56.622.
 47. Gao, X., Lu, Y., Xing, Y., Ma, Y., Lu, J., Bao, W., Wang, Y., and Xi, T. (2012) A novel anticancer and antifungus phenazine derivative from a marine actinomycete BM-17, *Microbial. Res.*, **167**, 616-622, doi: 10.1016/j.micres.2012.02.008.
 48. Nagao, T., Adachi, K., Sakai, M., Nishima, M., and Sano, H. (2001) Novel macrolactins as antibiotic lactones from a marine bacterium, *J. Antibiot.*, **54**, 333-339, doi: 10.7164/antibiotics.54.333.
 49. Karpinsky, T. M. (2019) Marine macrolides with antibacterial and/or antifungal activity, *Mar. Drugs*, **17**, 241, doi: 10.3390/md17040241.
 50. Sato, S., Iwata, F., Yamada, S., and Katayama, M. (2012) Neomaclafungins A–I: oligomycin-class macrolides from a marine-derived actinomycete, *J. Nat. Prod.*, **75**, 1974-1982, doi: 10.1021/np300719g.
 51. Zhu, S., and Wu, Y. (2017) Synthesis and configuration of neomaclafungin A, *Chem. Asian J.*, **12**, 2211-2215, doi: 10.1002/asia.201700950.
 52. Wyche, T. P., Piotrowsky, J. S., Hou, Y., Braun, D., Deshpande, R., et al. (2014) Furozoline A: marine-derived polyketide with antifungal *in vivo* efficacy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 1-5, doi: 10.1002/anie.201405990.
 53. Abdelmohsen, U. R., Balasubramanian, S., Oelschlaeger, T. A., Grkovic, T., Pham, N. B., Quinn, R. J., and Hentschel, U. (2017) Potential of marine natural products against drug-resistant, viral, and parasitic infections, *Lancet Infect. Dis.*, **17**, e30-e41, doi: 10.1016/S1473-3099(16)30323-1.
 54. Lee, J. G., Yoo, I. D., and Kim, W. G. (2007) Differential antiviral activity of benzastatin C and its dechlorinated derivative from *Streptomyces nitrosporeus*, *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 795-797, doi: 10.1248/bpb.30.795.
 55. Raveh, A., Delecta, P. C., Dobry, C. J., Peng, W., Schultz, P. J., Blakely, P. K., and Miller, D. J. (2013) Discovery of potent broad spectrum antivirals derived from marine actinobacteria, *PLOS One*, **8**, e 82318, doi: 10.1371/journal.pone.0082318.
 56. Strand, M., Carlsson, M., Uvell, H., Islam, K., Edlung, K., Cullman, I., et al. (2014) Isolation and characterization of anti-adenoviral secondary metabolites from marine actinobacteria, *Mar. Drugs*, **12**, 799-821, doi: 10.3390/md12020799.
 57. Maskey, R. P., Helmke, E., Kayser, O., Fiebig, H. H., Maier, A., Busche, A., and Laatsch, H. (2004) Anti-cancer and antibacterial trioxacarcins with high anti-malaria activity from a marine *Streptomyces* and their absolute stereochemistry, *J. Antibiot.*, **57**, 771-779, doi: 10.7164/antibiotics.57.771.
 58. Schulze, C. J., Navarro, G., Ebert, D., DeRisi, J., and Lenington, R. G. (2015) Salinipostins A-K, long-chain bicyclic phosphotriesters as a potent and selective anti-malarial chemotype, *J. Org. Chem.*, **80**, 1312-1320, doi: 10.1021/jo5024409.
 59. Shao, C. L., Lenington, R. G., Balunas, M. J., Centeno, A., Boudreau, P., et al. (2015) Bastimolide A, a potent anti-malarial polyhydroxy macrolide from a marine cyanobacterium *Okeania hirsuta*, *J. Org. Chem.*, **80**, 7849-7855, doi: 10.1021/acs.joc.5b01264.

ANTIBIOTICS FROM MARINE BACTERIA**Review****V. A. Stonik*, T. N. Makarieva, and L. K. Shubina***Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Science,
690022 Vladivostok, Russia; E-mail: stonik@piboc.dvo.ru*

Received July 3, 2020

Revised August 5, 2020

Accepted August 5, 2020

This review discusses main directions and results of the studies on antibiotics produced by bacteria living in the marine environment. In recent years many obligate marine species and strains were studied, diverse metabolites were isolated, and their chemical structures were elucidated. Among them here were natural compounds toxic against tumor cells, pathogenic bacteria, viruses, and malaria plasmodial species; these compounds often had no analogues among the natural products of terrestrial origin. Some isolated compounds form a basis of active ingredients in medicinal preparations used in clinic practice, while others are under different stages of preclinical or clinical studies. Much attention has been paid in recent years to producers of marine-derived antibiotics isolated from the deep-sea habitats, from the surface of marine invertebrates and algae, as well as from symbiotic microorganisms.

Keywords: marine bacteria, antibiotics, cytotoxic effect, antibacterial effect, antifungal effect, antiviral effect, anti-parasitic effect