

УДК 579.61:577.112.083

АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ АЛКАЛОФИЛЬНЫХ ГРИБОВ *Emericellopsis alkalina*: БИОСИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

© 2019 г. А. А. Баранова¹, Е. А. Рогожин^{1,3}, М. Л. Георгиева^{1,2}, Е. Н. Биланенко², А. Б. Кулько⁴,
А. В. Якушев², В. А. Алфёрова¹, В. С. Садыкова^{1, *}

¹“Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе”,
Москва, 119021, Россия

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119234, Россия

³Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова,
Москва, 117997, Россия

⁴Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента
здравоохранения города Москвы, Москва, 107076, Россия

*e-mail: sadykova_09@mail.ru

Поступила в редакцию 27.04.2018 г.

После доработки 17.09.2018 г.

Принята к публикации 25.09.2018 г.

Изучена способность 22 штаммов вида *Emericellopsis alkalina* к синтезу антимикробных пептабиолов А118-35, А118-36 и А118-37, обладающих антифунгальной активностью. Способность синтезировать пептабиолы характерна для 72% исследованных штаммов вида. Установлено, что продукция пептабиолов является штаммоспецифичным признаком и зависит от условий культивирования и концентрации источников углерода – сахаров. Выделенный пептабиол А118-37 обладал активностью в отношении условно-патогенных дрожжей *Candida albicans* и плесневого гриба *Apergillus niger*, а также клинических изолятов грибов – возбудителей микозов с множественной резистентностью.

Ключевые слова: антимикробные пептиды, микромицеты рода *Emericellopsis*, пептабиолы, биологическая активность, патогенные грибы, множественная резистентность

DOI: 10.1134/S055510991902003X

Несмотря на очевидные успехи в области разработки методов диагностики и лечения, инфекционные заболевания, по данным Всемирной организации здравоохранения, остаются в числе основных причин смертности населения. В последнее время наблюдается значительный рост различных форм оппортунистических глубоких и поверхностных микозов с хроническим течением, особенно среди иммунокомпрометированных больных. К настоящему времени имеются сведения уже о более чем 400 видах патогенных для человека плесневых и дрожжевых грибов, и ежегодно этот список увеличивается, а клинически значимые изоляты способны приобретать резистентность к уже известным антимикотикам [1, 2].

Природные антимикробные пептиды были и остаются одними из важнейших эффективных соединений за счет широкого спектра действия в отношении условно-патогенных и патогенных бактерий и грибов, низкой токсичности и отсутствия формирования резистентности. Среди этой

группы соединений с антибиотическими свойствами, наибольший интерес представляют пептабиолы (липопептабиолы, липоаминопептабиолы, липоаминопептиды) – семейство мембранно-активных пептидных антибиотиков, содержащих ряд нестандартных аминокислотных остатков (например, альфа-аминоизомасляная кислота), без дисульфидных связей, имеющих преимущественно спиральную конформацию (при интеграции в мембрану) и содержащих диалкиламинокислоты и аминспирты [3]. Особо перспективен поиск этой группы веществ среди мицелиальных грибов, выделенных из морских и пресноводных местообитаний, эндофитов, ассоциантов беспозвоночных животных, водорослей [4–6].

Экстремальные биотопы, подобные содовым солончакам, являются местом активного поиска грибов, обладающих высокой биологической активностью. Видовое разнообразие мицелиальных грибов в содовых солончаках небольшое, однако те из них, которые приспособились к подобным

экстремальным условиям, развиваются массово. Среди доминирующих таксонов преобладают облигатный алкалофил *Sodiomyces alkalinus*, приуроченный к почвам с содовым засолением и факультативный алкалофил *Emericellopsis alkalina*, развивающийся, помимо содовых солончаков, в засоленных почвах [7, 8].

Грибы рода *Emericellopsis* давно известны как продуценты антимикробных пептидов группы пептаиболов, наиболее изученными являются 4 гомолога зервамицина, бергофунгины и эмерицины [5, 6]. Новый вид *Emericellopsis alkalina* был впервые описан в 2013 г., его изоляты выделены из содовых солончаков Кулундинской степи и Забайкалья (Россия) [7]. Проведенный первичный скрининг среди изолятов этого вида выявил наличие антимикробной активности у 10 штаммов, три из которых показали антифунгальное действие в отношении условно-патогенных микромицетов. Один из них (*E. alkalina* штамм A118) продуцировал три антимикробных соединения, которые, по результатам первичной структурной характеристики, были отнесены к группе нерибосомальных мембранно-активных пептидов: A118-35, A118-36, A118-37. Среди них A118-37 обладал высокой фунгицидной активностью к плесневым условно-патогенным грибам — *Candida albicans*, *Aspergillus niger* и *A. fumigatus* [6]. Выделенная группа пептаиболов при этом не оказывала выраженного бактерицидного действия в отношении грамположительных бактерий.

Цель работы — оценка способности к синтезу активного вещества — пептаибола A118-37 у штаммов алкалофильного аскомицета *Emericellopsis alkalina*, выделенных из разных географических регионов, подбор условий культивирования для максимального выхода целевого продукта и оценка его перспективности как нового антимикотика, активного в отношении патогенных грибов со множественной резистентностью.

МЕТОДИКА

Работу проводили с 22 штаммами *Emericellopsis alkalina* из коллекции “Грибы экстремальных местообитаний” кафедры микологии и альгологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (Россия). Часть изолятов была депонирована во Всероссийской коллекции микроорганизмов (ВКМ, Пушкино, Россия) и Центре биоразнообразия грибов (CBS, Fungal Biodiversity Centre, Утрехт, Нидерланды). Определение таксономического статуса штаммов, сделанное при описании вида [7], подтвердило, что все штаммы, используемые в данной работе, принадлежали виду *Emericellopsis alkalina* Bilanenko & Georgieva.

Способность к синтезу активного пептаибола A118-37 оценивали при выращивании на специа-

лизированной щелочной среде, которая, по полученным ранее данным, обеспечивала максимальный выход целевого вещества [6].

Для двух отобранных штаммов исследовали образование активного вещества A118-37 при культивировании тремя различными способами. Культуры выращивали глубинным способом (на качалке 10 и 14 сут при 110 об./мин), комбинированным (7 сут на качалке, затем 7 сут в стационарных условиях) и поверхностным способом в течение 14 сут при 26°C. Культуральную жидкость (КЖ) отделяли фильтрацией через мембранные фильтры на воронке Зейца под вакуумом.

Для выделения антибиотических веществ КЖ продуцентов экстрагировали этилацетатом в соотношении органический растворитель : КЖ 1 : 5 3 раза. Полученные экстракты упаривали в вакууме на ротаторном испарителе “Rotavapor-RBüchi” (Швейцария) при 42°C досуха, остаток растворяли в водном 70%-ном этаноле и получали спиртовые концентраты. Антимикробную активность определяли в исходной КЖ, в спиртовых экстрактах КЖ и экстрактах мицелия с помощью стерильных бумажных дисков (“НИИ Пастера”, Россия), смоченных в экстрактах и высушенных в стерильных условиях. В качестве контроля использовали стандартные диски с амфотерицином В для грибов (80 мкг/мл, “НИИ Пастера”, Россия) и ампициллином для бактерий (10 мкг/мл, “НИИ Пастера”, Россия) [9].

Спектр антимикробной активности гидрофобных и гидрофильных фракций определяли на тест-культурах микроскопических грибов и грамположительных бактериях из коллекции культур НИИ по изысканию новых антибиотиков: *A. niger* INA 00760, *Candida albicans* ATCC 2091 и *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Дальнейшее разделение экстрактов проводили методом аналитической обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с использованием колонки XBridge 5 мкм 130 Å размером 250 × 4.6 мм (“Waters”, Ирландия). Элюент А — 0.1%-ная трифторуксусная кислота (ТФУ), в воде MQ; элюент В — 80%-ный ацетонитрил с 0.1%-ным водным раствором ТФУ при скорости потока 950 мкл/мин.

Для ОФ-ВЭЖХ использовали ультраградиентный ацетонитрил фирмы “Panreac” (Испания) и ТФУ производства “Sigma-Aldrich” (США). Детектирование разделяемых веществ осуществляли при длине волны 214 нм в градиенте концентрации элюента В: 16–28% — за 12 мин; 28–55% — за 27 мин; 55–75% — за 20 мин и 75–85% — за 10 мин, с последующим изократическим элюированием в течение 25 мин. Полученные в ходе ОФ-ВЭЖХ фракции, соответствующие отдельным пикам, собирали вручную, затем избыток органического растворителя (ацетонитрила) удаляли упариванием на ва-

куумной центрифуге SpeedVac ("Savant", США). Спектр антимикробного действия веществ, содержащихся во фракциях, определяли диско-диффузионным методом, как описано выше.

Спектр антимикотического действия пептаибола A118-37 также оценивали на клинических изолятах мицелиальных и дрожжевых грибов – возбудителей оппортунистических пневмоникозов бронхов и легких у больных туберкулезом, обладающих мультирезистентностью по отношению к применяемым в клинической практике антибиотикам-азолам, из коллекции микологической лаборатории Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (Россия): *C. albicans* 1582 м, *C. glabrata* 1402 м, *C. tropicalis* 1402 м, *C. krusei* 1447 м, *Saccharomyces cerevisiae* 77 м, *Cryptococcus laurentii* 801 м, *Aspergillus fumigatus* 163 м, *A. flavus* 905 м, *A. terreus* 1133 м, *A. ochraceus* 497 м, *A. niger* 219, *Curvularia hawaiiensis* (syn. *Bipolaris hawaiiensis*) 988 м.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе 22 штаммов было обнаружено, что способность к синтезу пептаибола A118-37 на специализированной щелочной среде в следовых количествах наблюдалась у 72% штаммов (16 из 22), а у двух из них (A118 и M20) вещество накапливалось в количестве от 16 до 22% в расчете на сухую массу экстракта.

Культуры *E. alkalina* были выделены из проб, взятых в различных регионах, из различных субстратов (растения, почвы разного типа засоления) [7]. Скрининг штаммов на присутствие пептида A118-37 и его гомологов подтвердил, что способность продуцировать искомое соединение является штаммоспецифичным признаком. Например, оба штамма из Монголии его не имели и были неактивны в отношении всех исследованных тест-организмов. Среди активной группы культур из Кулундинской степи (Россия) были обнаружены штаммы с выраженной фунгицидной активностью, способные к продукции данного вещества и его гомологов в количествах, в несколько раз меньших, чем у штамма A118. Причем некоторые из изученных штаммов (E101, A116 и M14) продуцировали только гомологи, а некоторые только основное вещество (A103, A114, A120, A121) (табл. 1).

В процессе исследования было установлено, что антибиотическая активность оставалась у КЖ и после проведения экстракции этилацетатом у 59% штаммов (13 из 22). Если для целевого вещества и гомологов детектировалась преимущественно антифунгальная активность [6], то гидрофильные постэкстракционные фракции ингибировали, в основном, рост грамположительных бактерий *B. subtilis* (табл. 2). Для трех штаммов (A125 из За-

байкаля и A115, A117 из Кулундинской степи), у которых в экстракционных фракциях отсутствовали пептаиболы, водорастворимые постэкстракционные фракции оказались активны в отношении бактериальных тест-организмов.

При сравнительном анализе антифунгальной активности штаммов из образцов солончаков разных географических зон была установлена корреляция между повышенным содержанием солей в образце и способностью штамма к синтезу вещества A118-37 и его гомологов. Так, штаммы, выделенные из экотопов с большей солоностью (содержание солей от 100 до 350 г/кг), обладали средней или высокой антимикотической активностью, и все они синтезировали искомые пептаиболы. Для штаммов, выделенных из почв с содержанием солей ниже 53 г/кг почвы, антифунгальная активность отсутствовала во фракциях органических растворителей, и не было выявлено целевых соединений. Схожие результаты о влиянии солевого стресса на изменение в биосинтезе вторичных метаболитов у мицелиальных грибов – продуцентов антибиотиков, были недавно получены большой группой исследователей из шести разных лабораторий [10]. Сравнительный анализ морских и почвенных штаммов гриба-продуцента *Aspergillus aculeatus* в условиях физиологического стресса (повышенной солонности среды), показал его влияние на количество и состав вторичных метаболитов. Синтез ряда биологически активных веществ (акулины, аспергиллуол, секалоновая кислота) активируется у штаммов, выделенных и культивируемых в условиях повышенной солонности [10–12].

Самыми продуктивными по количеству пептаибола A118-37 и его гомологов оказались два штамма (A118 и M20), изолированные из почв содово-хлоридного типа засоления побережья озера Желтый (Кулундинская степь, Россия). Эти штаммы различались между собой некоторыми культурально-морфологическими признаками (количество воздушного мицелия, его окраска), но имели практически идентичный спектр антибиотической активности и профиль гидрофобных компонентов при хроматографии методом ВЭЖХ (рис. 1).

С целью дальнейшей разработки технологии получения пептаиболов и оптимизации их биосинтеза проводили подбор способов культивирования для этих двух штаммов. Выращивание продуцентов осуществляли поверхностным, глубинным и комбинированным способами с разным содержанием источника редуцирующих сахаров в щелочной среде (количество мальтакса-10 составляло – 10, 20 и 40 г/л).

При глубинном способе выращивания пептаиболы не синтезировались вне зависимости от штамма. При комбинированном способе культи-

Таблица 1. Присутствие пептаиолов A118-35/36/37 и проявление антифунгальной активности в отношении условно-патогенных грибов штаммами *E. alkalina*

Регион выделения	№ изолята	№ в ВКМ/ CBS	Присутствие A118-37	Присутствие гомологов A118-35 и A118-36	Диаметр зон подавления, мм	
					<i>A.niger</i> INA 00760	<i>C.albicans</i> ATCC 2091
Кулундинская степь	E101	ВКМ F-4108; CBS 127350	–	+	10 ± 0.2	0
	A103		+	–	18 ± 0.1	15 ± 0.1
	A114	ВКМ FW-1473	+	–	25 ± 0.6	12 ± 0.6
	A115	ВКМ FW-1474	–	–	0	0
	A116		–	+	10 ± 0.4	0
	A117	ВКМ FW-1471	–	–	0	0
	A118		+	+	26 ± 0.1	28 ± 0.6
	A119		–	–	0	0
	A120		+	–	12 ± 0.1	0
	A121	ВКМ FW-1475	+	–	13 ± 0.4	9 ± 0.1
	A122		–	–	0	0
	A123		–	–	0	0
	A124		–	–	0	0
	M14	ВКМ F-3905; CBS 120043	–	+	0	0
M20	ВКМ FW-3040; CBS 120044	+	+	26 ± 0.1	28 ± 0.6	
Забайкалье	A125		–	–	0	0
	A126	ВКМ FW-1472	+	+	12 ± 0.1	0
	A127		–	–	0	0
	A128		+	+	14 ± 0.1	10 ± 0.1
	M71	ВКМ F-3907; CBS 120049	–	–	0	0
Монголия	A112		–	–	0	0
	A113	ВКМ FW-1476	–	–	0	0

Таблица 2. Количество штаммов, синтезирующих пептаиолы и водорастворимые антибиотики, активных в отношении условно-патогенных грибов и бактерий

Регион выделения	Σ	Штаммы, синтезирующие A118-37	Штаммы, имеющие активную гидрофильную фракцию	Количество штаммов, подавляющих тест-организм					
				гидрофильная фракция			пептаиолы A118-37 и гомологи		
				<i>A. niger</i> INA 00760	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 2091	<i>A. niger</i> INA 00760	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 2091
Кулундинская степь	15	6	9	4	9	4	6	2	6
Забайкалье	5	3	4	0	4	0	3	0	3
Монголия	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Σ	22	8	13	4	13	4	8	14	8

вирования пептаиол A118-37 синтезировался в следовых количествах на 12–14 сут.

Оптимальным способом культивирования для обоих штаммов, обеспечивающим стабильный

синтез пептаиола A118-37 в среде, был поверхностный, при добавлении мальтакса-10 в количестве 40 г/л (рис. 2). При этом штамм A118 синтезировал максимальное количество этого веще-

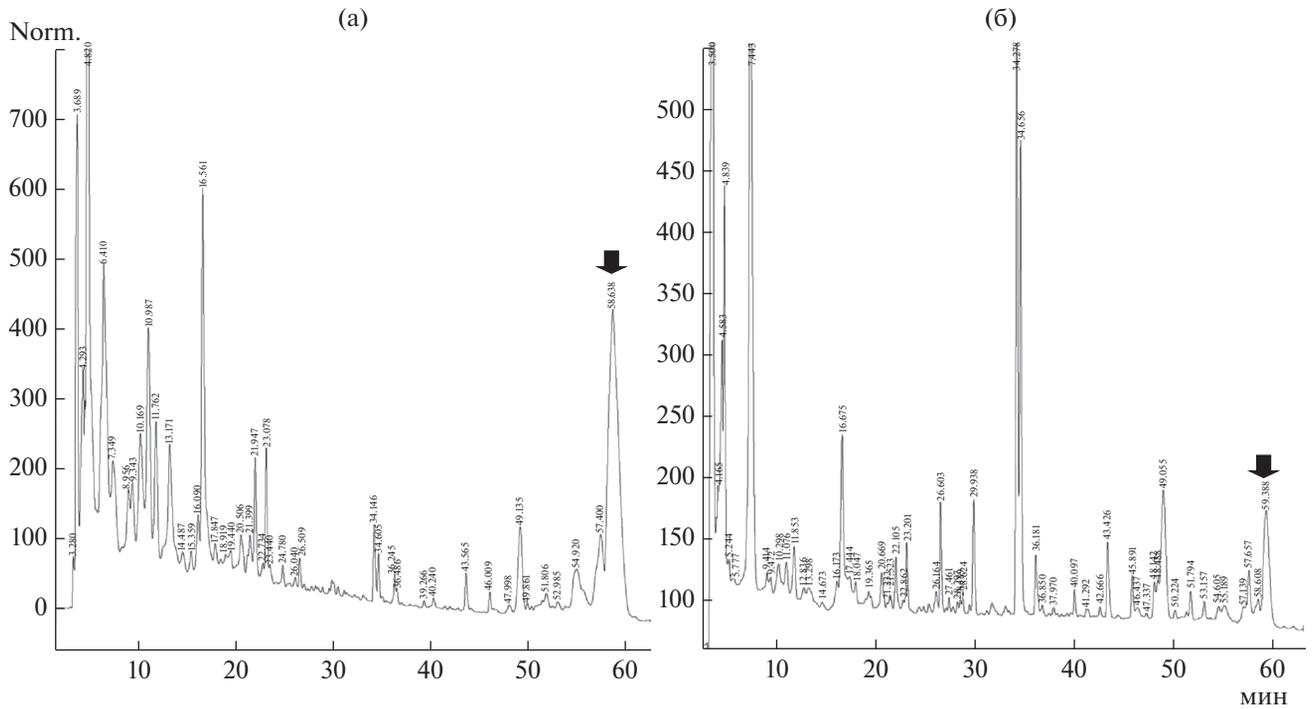


Рис. 1. Сравнение профилей этилацетатных экстрактов *E. alkalina* штаммов А118 (а) и М20 (б). Стрелкой отмечено вещество А118-11/37.

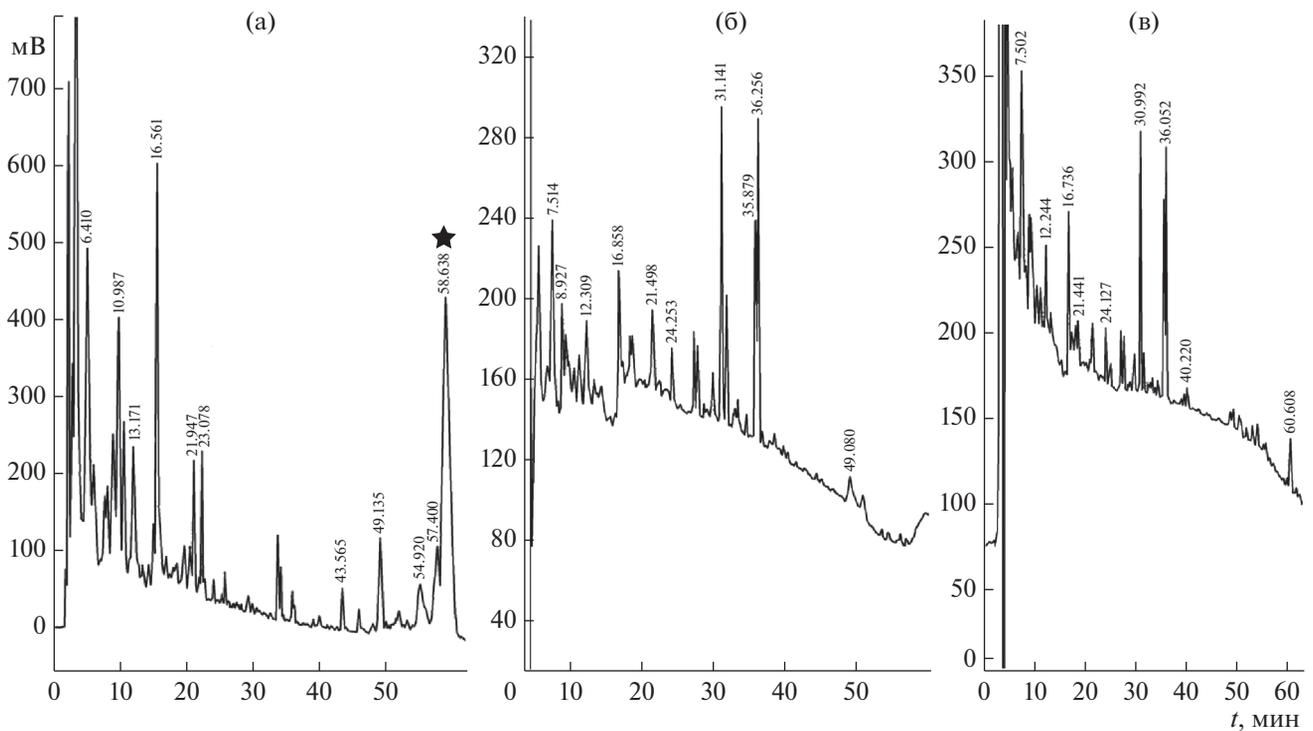


Рис. 2. Сравнение профилей выделения этилацетатных экстрактов *E. alkalina* штамм А118 в зависимости от способа культивирования: поверхностный (а), глубокий (б), комбинированный (в). Звездочкой отмечено вещество А118-11/37.

Таблица 3. Фунгицидная активность пептаибола А118-37 в отношении клинических патогенных грибов со множественной резистентностью

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

ства, его продуктивность по пептаиболу А118-37 составляла 20 мг/л.

Таким образом, было установлено, что способность к синтезу пептаибола А118-37 является штаммоспецифичным признаком. При выращивании продуцента поверхностным способом на щелочной среде с содержанием мальтакса-10 40 г/л достигалась наибольшая продуктивность по пептаиболу. На примере ряда мицелиальных грибов ранее было показано, что воздействие условий выращивания и даже незначительных изменений в составе среды (соотношения С : N), а также физико-химических факторов (растворенный кислород, температура), может модулировать биосинтез вторичного метаболита [13, 14].

В дальнейшем была проведена оценка пептаибола А118-37 как потенциального нового антимикотика медицинского назначения на клинических изолятах грибов – возбудителях пневмомикозов с множественной резистентностью к азолам. Показано, что пептаибол А118-37 ингибировал рост всех патогенных штаммов грибов, но особенно был активен в отношении *Aspergillus terreus* 1133м, *A. fumigatus* 163м, *A. ochraceus* 497м, *Saccharomyces cerevisiae* 77м и *Cr. laurentii* 801м, которые, по нашим данным, не только обладают устойчивостью к препарату флуконазолу из класса азолов, но оказались и нечувствительными к амфотерицину В (табл. 3). Следует отметить, что ранее у штаммов этих возбудителей была установлена вариативная или сниженная чувствительность к ряду препаратов из различных групп лекарственных средств, широко применяющихся в лечении больных микозами [15].

Известна также способность антимикробных пептидов из семейства растительных тионинов, вы-

деленных из семян черного тмина (*Nigella sativa* L.), подавлять рост и формирование колоний данных патогенов [16]. Интересно, что для пептидных “токсиков” из данной группы может быть характерна преимущественная специфичность антимикробного действия как на клеточном, так и на молекулярном уровне, направленная главным образом на эукариотические организмы. При этом показано, что пептаиболам, выделенным из различных живых организмов (грибы, беспозвоночные) свойственен мембранно-активный способ взаимодействия с клетками-мишенями, приводящий к их деструкции [17]. Однако не исключен и альтернативный способ воздействия за счет объединения элементов первичной и вторичной структур пептаиболов, что позволяет молекуле проникать через клеточную стенку в клетку [18]. Таким образом, возможно перспективное применение продуцируемых штаммом соединений пептаиболов для лечения оппортунистических пневмомикозов у больных туберкулезом.

Разделы работы, посвященные ВЭЖХ анализу концентратов штаммов *E. alkalina* и определению антифунгальной активности, выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-74-10073) Работа по формированию и хранению коллекции алкалофильных грибов проведена в рамках Государственного задания, части 2 п. 01 10 (тема № АААА-А16-116021660088-9) и гранта РФФИ № 17-53-53130.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S., Shadrivova O., Borzov Y., Burygina E., Vasilieva N., Denning D.W. // *Mycoses*. 2015. V. 58. (Suppl. S5). P. 58–62.

2. Pegorie M., Denning D.W., Welfare W. // J. Infect. 2017. V. 74. № 1. P. 60–71.
3. Gessmann R., Axford D., Brückner H., Berg A., Petratos K. // Acta Cryst. 2017. V. 73. № 2. P. 95–100.
4. Overy D.P., Bayman P., Kerr R.G., Bills G.F. // Mycol. 2014. V. 5. № 3. P. 145–167.
5. Георгиева М.Л., Толстых И.В., Биланенко Е.Н., Катруха Г.С. // Микология и фитопатология. 2009. Т. 4. № 6. С. 84–91.
6. Baranova A.A., Georgieva M.L., Bilanenko E.N., Andreev Ya.A., Rogozhin E.A., Sadykova V.S. // Appl. Biochemistry and Microbiology. 2017. V. 53. № 6. P. 703–710.
7. Grum-Grzhimaylo A.A., Georgieva M.L., Debets A.J.M., Bilanenko E.N. // IMA Fungus. 2013. V. 4. № 2. P. 211–226.
8. Grum-Grzhimaylo A.A., Georgieva M.L., Bondarenko S.A., Debets A.J.M., Bilanenko E.N. // Fungal Diversity. 2016. V. 76. № 1. P. 27–74.
9. Balouiri M., Sadiki M., Ibsouda S.K. // J. Pharm. Anal. 2016. V. 6. № 2. P. 71–79.
10. Overy D., Correa H., Roullier C., Chi W.-C., Pang K.-L., Rateb M., Ebel R., Shang Z., Capon R., Bills G., Kerr R. // Mar. Drugs. 2017. V. 15. № 254. P. 1–18.
11. Imhoff J.F. // Mar. Drugs. 2016 V. 14 № 19. P. 1–19.
12. De Vries R., Riley R., Wiebenga A., Aguilar-Osorio G., Amillis S., Uchima C., Anderluh G., Asadollahi M., Askin M., Barry K. // Genome Biol. 2017. V. 18. № 1(28). P. 2–45.
13. Santos I.M., Abrunhosa L., Venancio A., Lima N. // Lett. Appl. Microbiol. 2002. V. 35. № 4. P. 272–275.
14. Yue Q., Chen L., Zhang X., Li K., Sun J., Liu X., An Z., Bills G.F. // Eukaryot. Cell. 2015. V. 14. № 7. P. 698–718.
15. Kulko A.B. // Oncohematology. 2012. V. 7. № 3. P. 55–61.
16. Кулько А.Б., Кисиль О.В., Садыкова В.С. Михайлов В.Ф., Васильева И.М., Шуленина Л.В., Засухина Г.Д., Рогожин Е.А. // Антибиотики и химиотерапия. 2016. Т. 61. № 9–10. С. 8–16.
17. Duclohier H. // Chem Biodivers. 2007. V. 4. № 6. P. 1023–1026.
18. Leitgeb B., Szekeres A., Manczinger L., Vágvölgyi C., Kredics L. // Chem Biodivers. 2007. V. 4. № 6. P. 1027–1051.

Antimicrobial Peptides, Produced by Alkaliphilic Fungi *Emericellopsis alkalina*: Biosynthesis and Biological Activity Against Pathogenic Multidrug-Resistant Fungi

A. A. Baranova^a, E. A. Rogozhin^{a, c}, M. L. Georgieva^{a, b}, E. N. Bilanenko^b, A. B. Kul'ko^d,
A. V. Yakushev^b, V. A. Alferova^a, and V. S. Sadykova^{a, *}

^aGause Institute New Antibiotics, ul. Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119021 Russia

^bLomonosov Moscow State University, Moscow, 119234 Russia

^cShemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, 117997 Russia

^dMoscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department, Moscow, 107076 Russia

*e-mail: sadykova_09@mail.ru

Received April 27, 2018

Revised September 17, 2018

Accepted September 25, 2018

The production of peptaibols by 22 alkaliphilic strains of the species *Emericellopsis alkalina* was studied. Antimicrobial peptides from the peptaibol group – A118-35, A118-36 and A118-37 with antifungal activity were identified for 72% of strains. It has been established that the production of peptaibols is a strain-specific property and depends on the conditions of cultivation and the concentration of sugars. Peptaibol A118-37 exhibited a strong antifungal effect against yeast *Candida albicans* and mold fungus *Aspergillus niger*. Likewise, inhibition was also detected for human pathogen multidrug-resistant clinical isolates (*Aspergillus* spp., *Candida* spp.) in *in vitro* assays.

Keywords: peptaiboles, antimicrobial activity, alkaliphilic fungi, *Emericellopsis alkalina*