

**МОРСКОЙ МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ГРИБ *PENICILLIUM ANTARCTICUM*
КММ 4685 – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК МОЛЕКУЛ-ЛИДЕРОВ****Боркунов Г.В.** (Дальневосточный федеральный университет)**Научный руководитель – научный сотрудник, кандидат химических наук,****Лещенко Е. В.** (Дальневосточный федеральный университет)

Введение. Второе место в мире по количеству смертей из-за онкологических заболеваний и увеличивающийся рост антибиотикорезистентности, вынуждает исследователей разрабатывать новые лекарственные препараты. Классическим подходом к созданию новых лекарств является поиск «молекул-лидеров» среди природных соединений и улучшение их терапевтического индекса путем получения их полусинтетических или синтетических производных. В данной работе из микроскопического гриба *Penicillium antarcticum* выделены перспективные молекулы-лидеры.

Основная часть. Из морского микроскопического гриба *P. antarcticum* КММ 4685 (бурая водоросль *Sargassum miyabei*, Японское море) выделены 16 соединений: три новых меротерпеноида мероантарктины А–С (2–4) с уникальными 6/5/6/6, 6/5/6/5/6 и 6/5/6/5 полициклическими скелетами, совместно с известным цитреогибриддионом В (1) [1]; восемь новых производных β-резорциловой кислоты (RALs) – 8-дегидро-β-резеоантарктин А (5), β-резеоантарктин А (6), β-резеоантарктин В (7), β-резеоантарктин С (8), 5'-гидрокси-асперентин В (10), 4-этоксид-асперентин В (11), метил 3-(6,8-дигидрокси-1-оксоизохроман-3-ил)пропаноат (12) и этил 3-(6,8-дигидрокси-1-оксоизохроман-3-ил)пропаноат (13) совместно с известными метаболитами асперентином В (9) [2], кладоспорином (14) [3], изокладоспорином (15) [4] и 4'-гидрокси-асперентином (16) [5]. Структуры всех соединений установлены при помощи анализа данных ЯМР-спектроскопии и HRESIMS. Относительная конфигурация мероантарктина А (2) подтверждена данными РСА. Абсолютные конфигурации хиральных центров мероантарктинов А–С установлены при помощи квантово-химических расчетов. Для соединений 1–7 исследована их цитотоксическая активность в отношении пяти опухолевых линий рака простаты человека 22Rv1, LNCaP, VCaP и PC3, DU145 и двух неопухолевых клеточных линий PNT2 и RWPE-1. Соединения 1–4 не токсичны в отношении этих клеточных линий в концентрации до 100 мкМ. Однако, цитреогибриддион В (1) и мероантарктин А (2) значительно ингибировали активность р-гликопротеина (p-gp) при концентрации 1,56 мкМ, в то время как мероантарктин С (4) при концентрации 3,13 мкМ. При этом самый сильный эффект наблюдался для мероантарктина В (3) – ингибирование проявлялось уже при концентрации 0,39 мкМ. При совместном обрабатывании лекарственно-устойчивых клеток PC3-DR доцетокселом и исследуемыми соединениями наибольший синергетический эффект проявил мероантарктин В (3) (δ=39,4) что коррелирует со способностью вышеописанных соединений к ингибированию p-gp. Соединения 5, 6 и 7 проявили умеренную цитотоксичную активность в отношении LNCaP, DU145 и 22Rv1 клеточных линий, в то время как были не активны в отношении PC3 и VCaP клеток до 100 мкМ. Для соединений 5 и 6 умеренное ингибирование p-gp наблюдалось только при концентрации около 100 мкМ, тогда как для карбонилсодержащего соединения 7 была обнаружена выраженная активность уже при концентрации 5 мкМ. Соединения 1, 2 и 15 подавляли рост грамположительной бактерии *S. aureus* на 39 %, 32 % и 16% в концентрации 100,0 мкМ соответственно. Выраженное антибактериальное действие в отношении грамотрицательных бактерий *E. coli* показал цитреогибриддион В (1) полностью подавляя рост в концентрации 100,0 мкМ. Соединение 13 в максимальной концентрации подавляло рост бактерий на 53 %. Примечательно, что мероантарктин А (2) и изокладоспорин (15) ингибировали рост дрожжеподобных грибов *C. albicans* на 60% в концентрации 100,0 мкМ, а цитреогибриддион (1) и кладоспорин (14) на 58 % и 54% в концентрации 100,0 мкМ соответственно.

Выводы. Из этилацетатного экстракта гриба при помощи хроматографических методов, включая ВЭЖХ, было выделено 16 индивидуальных соединений, 11 из которых оказались новыми. Структуры соединений установлены при помощи спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Для мероантарктина А впервые были получены данные РСА. Абсолютные конфигурации мероантарктинов А–С были определены на основании сравнения экспериментальных и теоретически усредненных данных КД спектров. Вторичные метаболиты, выделенные из морского гриба *Penicillium antarcticum*, проявили умеренную противомикробную активность. В то же время соединения **1–4** проявили значительную ингибирующую активность в отношении p-gp, наиболее сильным ингибитором оказался мероантарктин В. Таким образом, мероантарктины и похожие молекулы могут рассматриваться как перспективные лидерные молекулы для ресенсибилизации опухолей с p-gp опосредованной химиорезистентностью. Исходя из полученных данных, гриб *Penicillium antarcticum* продуцирует соединения с широким спектром биологической активности, соответственно обладает существенным биотехнологическим потенциалом.

1. Meroantarctines A–C, meroterpenoids with rearranged skeletons from the alga-derived fungus *Penicillium antarcticum* KMM 4685 with potent p-glycoprotein inhibitory activity / Leshchenko E. V., Antonov A. S., Dyshlovoy S. A., Berdyshev D. V., Hauschild J., Zhuravleva O. ., Borkunov G. V., Menshov A. S., Kirichuk N. N., Popov R. S., Gerasimenko A. V., Udovenko A. A., Graefen M., Bokemeyer C., Amsberg G., Y.A. N. // J. Nat. Prod. – 2022. – V. 85, No. 12. – P. 2746–2752.
2. Asperentin B, a new inhibitor of the protein tyrosine phosphatase 1B / J. Wiese, H. Aldemir, R. Schmaljohann, T.A.M. Gulder, J.F. Imhoff, R. Kerr // Mar. Drugs. – 2017. – V. 15, No. 6. – P. 191.
3. Piltunines A–F from the marine-derived fungus *Penicillium piltunense* KMM 4668 / S.S. Afiyatullof, O.I. Zhuravleva, A.S. Antonov, E.V. Leshchenko, M.V. Pivkin, Y.V. Khudyakova, V.A. Denisenko, E.A. Pisyagin, N.Y. Kim, D.V. Berdyshev, G. Von Amsberg, S.A. Dyshlovoy // Mar. Drugs. – 2019. – V. 17, No. 11. – P. 647.
4. Isocladosporin, a biologically active isomer of cladosporin from *Cladosporium cladosporioides* / J.M. Jacyno, J.S. Harwood, H.G. Cutler, M.K. Lee // J. Nat. Prod. – 1993. – V. 56, No. 8. – P. 1397–1401.
5. Three new asperentin derivatives from the algicolous fungus *Aspergillus* sp / Q. Tang, K. Guo, X.Y. Li, X.Y. Zheng, X.J. Kong, Z.H. Zheng, Q.Y. Xu, X. Deng // Mar. Drugs. – 2014. – V. 12, No. 12. – P. 5993–6002.