

УДК 579.6. 606

## АНТИМИКРОБНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ АЛКАЛОФИЛЬНОГО ГРИБА *Sodiomyces alkalinus* И ОТБОР ШТАММОВ – ПРОДУЦЕНТОВ НОВЫХ АНТИМИКОТИКОВ

© 2021 г. А. Е. Куварина<sup>1, \*</sup>, М. Л. Георгиева<sup>1,2</sup>, Е. А. Рогожин<sup>1,4</sup>, А. Б. Кулько<sup>3</sup>,  
И. А. Гаврюшина<sup>1</sup>, В. С. Садыкова<sup>1, \*\*</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва, 119021 Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет,  
Москва, 119234 Россия

<sup>3</sup>Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом  
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, 107076 Россия

<sup>4</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва, 117997 Россия

\*e-mail: nastena.lysenko@mail.ru

\*\*e-mail: sadykova\_09@mail.ru

Поступила в редакцию 10.07.2020 г.

После доработки 31.08.2020 г.

Принята к публикации 02.09.2020 г.

Исследована способность представителей алкалофильных штаммов микромицетов вида *Sodiomyces alkalinus* к продукции антимикробных соединений. В результате определения выхода антибиотических соединений и их спектра из наиболее активных штаммов отобран перспективный продуцент антимикотиков *Sodiomyces alkalinus* штамм 8KS17-10. Продуцент проявлял антифунгальную активность к условно-патогенным грибам и патогенным клиническим изолятам плесневых и дрожжевых грибов – возбудителей системных микозов. Выделенное активное индивидуальное соединение по совокупности выявленных структурных особенностей (молекулярная масса, характер фрагментации при ионизации, соотношение УФ-поглощения на определенных длинах волн) может быть отнесено к группе антимикробных гликопептидов.

**Ключевые слова:** антимикробные гликопептиды, *Sodiomyces*, алкалофилы, микромицеты, антибиотики

**DOI:** 10.31857/S0555109921010311

Распространение антибиотикорезистентных штаммов патогенных микроорганизмов является одним из общепризнанных глобальных вызовов системе здравоохранения во всех странах. Широкое применение антибиотиков в последние десятилетия привело к тому, что до 30% случаев инфекционных заболеваний не поддается терапии известными препаратами, включая антибиотики последних поколений. Сдерживание экспансии резистентных штаммов, наблюдаемое по всему миру, требует применения комплексных радикальных мер, включающих поиск принципиально новых соединений с антимикробной активностью.

Грибы – одна из основных групп живых организмов, рассматриваемых в качестве продуцентов антибиотиков, тем не менее, к настоящему времени, только небольшая часть из них исследована на предмет синтеза вторичных антимикробных продуктов.

Традиционно грибы, продуцирующие антибиотики, выделяли из образцов почвы. Тем не менее, этот источник, по большей части, исчерпан и на первый план в поиске новых и более эффективных антимикробных соединений выходят нетрадиционные биотопы с недавно открытыми организмами [1]. Эти биотопы включают в себя засушливые почвы, пещеры, районы с высокими или низкими температурами, высокой соленостью и щёлочностью, глубины морей и океанов и т.д. Выживание в таких условиях связано с синтезом различных метаболитов, имеющих отличную, от ранее исследованных, структуру. За прошедшие 10–15 лет было выделено и охарактеризовано более 20000 таких соединений, продуцируемых экстремофильными микроорганизмами [2, 3]. Несмотря на сложности обнаружения и культивирования грибов-экстремофилов, в частности, алкалофильных грибов, проводимые скрининговые исследования показывают их огромный потенциал в качестве источников новых биоактивных соединений [4].

Так, у алкалотолерантного гриба *Paecilomyces lilacinus* показан синтез пептидных антибиотиков 1907-II и 1907-VIII с антибактериальной и антифунгальной активностями [5]. Алкалофильный гриб *Aspergillus flavus* продуцирует койевую кислоту и фомалигол А, обладающие активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [6, 7]. У штаммов алкалофильного гриба *Emericellopsis alkalina*, выделенных из щелочных засоленных почв, обнаружен и описан новый липопептаибол – эмерициллипсин А, обладающий антифунгальной, антибактериальной, в том числе и по отношению к грамотрицательным бактериям, а также противоопухолевой активностями [8].

Большинство известных к настоящему времени алкалофильных и алкалотолерантных таксонов грибов принадлежит к аскомицетам из семейства Plectosphaerellaceae. Особенно интересны представители недавно описанного рода *Sodiomyces* (Ascomycota, Plectosphaerellaceae), для которых подтвержден облигатно-алкалофильный тип адаптации. Виды этого рода служат моделями в исследованиях экофизиологии грибов, изучении биохимических основ адаптации к фактору pH [9, 10], переносе бактериальных генов в геном грибов и эволюции ферментов [11]. Показано, что в геноме *S. alkalinus* есть последовательности, кодирующие основные ферменты, необходимые для биосинтеза бета-лактамов антибиотиков. При этом известно, что бета-лактамы быстро разлагаются при высоком pH [12, 13]. Остается открытым вопрос, синтезирует ли эти вещества гриб в природных условиях, где высоко разнообразие различных групп прокариот, а также обильно представлены некоторые щелочустойчивые грибы, или в щелочных условиях продуцирует другие антимикробные соединения [11].

Цель работы – оценка антимикробной активности алкалофильных изолятов вида *Sodiomyces alkalinus*, отбор продуцентов пептидных антибиотиков и идентификация наиболее активных из них.

## МЕТОДИКА

Объектами исследования были 25 алкалофильных штаммов недавно описанного вида *Sodiomyces alkalinus* (Bilanenko & M.Ivanova) A.A. Grum-Grzhim., A.J.M. Debets & Bilanenko (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/?term=Sodiomyces+alkalinus>), выделенного из щелочных засоленных почв в различных географических регионах [14]. Культуры получены из коллекции “Грибы экстремальных местообитаний” кафедры микологии и альгологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (Россия). Часть изолятов депонирована во Всероссийской коллекции микроорганизмов (ВКМ, Пушино, Россия) и Центре биоразнообразия грибов (CBS, Fungal Biodiversity Centre,

Утрехт, Нидерланды). Штамм F11 (= CBS 110278 = VKM F-3762), используемый в работе, является типовым для этого вида, и его полный геном аннотирован [11].

На первых этапах работы антимикробную активность штаммов оценивали методом диффузии в агар на тест-культурах условно-патогенных микроорганизмов *Aspergillus niger* INA 00760 и *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Высокоактивными считали культуры, у которых зона задержки роста тест-организма составляла 25 мм и более, умеренно активными культурами считались с зоной задержки роста 10–25 мм и слабоактивными с зоной менее 10 мм.

Способность к синтезу антимикробных веществ оценивали при выращивании на специализированной щелочной среде, которая, по полученным ранее данным, является оптимальной для роста и развития этого микромицета [11, 14].

Для отобранных 8 штаммов исследовали образование антимикробных веществ при культивировании в жидкой щелочной среде следующего состава (г/л):  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  – 24;  $\text{NaHCO}_3$  – 12;  $\text{NaCl}$  – 6;  $\text{KNO}_3$  – 1;  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  – 1, солодовый экстракт (15° Баллинга) – 200 мл; дрожжевой экстракт – 1; дистиллированная вода – 800 мл [15]. Грибы выращивали стационарно в колбах на 500 мл в течение 14 сут. После окончания выращивания культуральную жидкость отделяли фильтрацией через мембранные фильтры на воронке Зейца под вакуумом.

Для трех штаммов было проведено сравнение антимикробной активности при различных способах хранения культур. Сравнивали одинаковые штаммы, одни из которых хранились в глицерине при  $-70^\circ\text{C}$  в кельвинаторе, другие – на агаризованной щелочной среде в пробирках в холодильнике при  $6^\circ\text{C}$ . Оба варианта хранили в указанных условиях не менее 2 лет.

Для выделения антибиотических веществ культуральную жидкость (КЖ) продуцента экстрагировали этилацетатом в соотношении органический растворитель–КЖ 5 : 1. Полученные экстракты упаривали в вакууме на роторном испарителе Rotavapor-RBuchi (“Büchi”, Швейцария) при  $42^\circ\text{C}$  досуха, сухой остаток растворяли в водном 70%-ном этаноле и получали спиртовые концентраты.

Антимикробную активность определяли в исходной КЖ, в спиртовых концентратах экстрактов КЖ и мицелия, на стерильных бумажных дисках (бумага фильтровальная Ф ГОСТ 12026-76, Россия), смоченных в экстрактах и высушенных в стерильных условиях. Контролем чувствительности тест-организма служили стандартные диски с амфотерицином В для грибов 40 мкг/диск, и ампициллином для бактерий 10 мкг/диск (“НИИ Пастера”, Россия).

Спектр антимикробной активности культуральной жидкости, экстрактов и индивидуальных соединений определяли на тест-культурах мицелиальных и дрожжевых микроскопических грибов и бактерий из коллекции культур Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе (Москва, Россия). Использовали условно-патогенные плесневые и дрожжевые тест-культуры грибов видов *Aspergillus fumigatus* КПБ F-37, *A. niger* INA 00760, *Candida albicans* ATCC 2091, тест-культуры штаммов грамположительных — *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* FDA 209P и грамотрицательных бактерий — *Escherichia coli* ATCC 25922.

Спектр антимикотического действия антимикробного пептида также оценивали на клинических изолятах плесневых и дрожжевых грибов — возбудителей оппортунистических пневмомикозов 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): *Candida albicans* 1582м 2016, *C. glabrata* 1402м 2016, *C. krusei* 1447м 2016, *C. parapsilopsis* 571м, *C. tropicalis* 156м 2017, *Cryptococcus neoformans* 297м 2017, *Aspergillus fumigatus* 390м, *A. niger* 219.

Дальнейшее разделение активных фракций (после экстракции) проводили путем аналитической обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с использованием аналитической колонки XBridge 5 мкм 130 А размером 250 × 4.6 мм (“Waters”, Ирландия) в растущем линейном градиенте концентрации ацетонитрила в качестве подвижной фазы (элюент А — 0.1%-ная трифторуксусная кислота (ТФУ) в воде MQ, элюент В — 80%-ный ацетонитрил в 0.1%-ной водной 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. С целью масштабирования получения индивидуальных компонентов спиртового концентрата экстракта культуральной жидкости продуцента было проведено его аналогичное разделение методом полу-препаративной ОФ-ВЭЖХ на колонке XBridge 10 мкм 130 А (250 × 10 мм). Поглощение (D) определяли при длине волны 214 нм и скорости потока подвижной фазы 4.4 мл/мин. Полученные в ходе ОФ-ВЭЖХ фракции, соответствующие отдельным пикам, были собраны вручную, затем избы-

ток органического растворителя (ацетонитрила) удаляли упариванием на вакуумной центрифуге SpeedVac (“Savant”, США) и лиофилизовали (“Labconco”, США) для удаления остаточных количеств ТФУ. Спектр антимикробного действия веществ, содержащихся во фракциях, определяли диско-диффузионным методом, как описано выше.

Молекулярные массы активных соединений в выделенной фракции устанавливали на MALDI времяпролетном масс-спектрометре AutoSpeed MALDI TOF/TOF (“BrukerDaltonics”, Германия), оснащенном УФ лазером 355 нм (Nd : YAG) в режиме положительных ионов с использованием рефлектрона. На мишени смешивали по 1 мкл раствора образца и 1 мкл раствора 2,5-дигидроксibenзойной кислоты концентрацией 10 мг/мл в 20%-ном ацетонитриле с 0.5%-ной ТФУ кислотой. Полученную смесь высушивали на воздухе.

Спектры поглощения снимали с использованием спектрофотометра UV-1800 (“Shimadzu”, Япония) в кварцевых кюветах на 2 мл с длиной оптического пути 1 см.

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) определяли за 24 ч для дрожжевых грибов *C. albicans* и 48 ч — для плесневых *A. niger* и *A. fumigatus*. МПК определяли как минимальную концентрацию вещества, полностью подавляющую рост тест-культуры.

Эксперименты проводили в 3–5 повторностях. Статистическую обработку результатов и оценку достоверности различий средних значений проводили по критерию Стьюдента для уровня вероятности не менее 95% с использованием пакета программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения антимикробной активности штаммов гриба *Sodiomyces alkalinus* использовали щелочную среду на буферной основе. Проведенные ранее исследования особенностей экофизиологии показали, что *S. alkalinus* является облигатным алкалофилом, т.е. не способен к росту при кислых pH среды. При значениях pH среды 6–7 значительно снижается скорость его роста, слабо развито или отсутствует бесполое и половое спороношение, воздушный мицелий слабо выражен, а гифы часто деформированы. Специально разработанная для грибов-алкалофилов щелочная среда позволяла поддерживать высокие значения pH (10.5), тем самым имитируя условия природных щелочных биотопов, из которых были выделены изоляты этого уникального гриба. При культивировании на щелочной среде у штаммов *S. alkalinus* отмечена максимальная скорость роста (по сравнению со средами с кислыми и нейтральными pH) и в полной мере проявлялись все характерные морфолого-культуральные признаки [14].

**Таблица 1.** Соотношение исследованных штаммов *Sodiomyces alkalinus* с антифунгальной и антибактериальной активностью

Тест-организм	Штаммы <i>S. alkalinus</i> (25 штаммов - 100%)		
	слабоактивные	умеренно активные	высокоактивные
<i>A. niger</i> INA 00760	12 (52%)	8 (28%)	5 (20%)
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	11 (44%)	11 (44%)	3 (12%)

**Таблица 2.** Антимикробная активность культуральной жидкости и экстрактов КЖ штаммов *Sodiomyces alkalinus* (в мм зоны подавления роста тест-организмов)

Штамм, №	Зона подавления роста КЖ				Зона подавления роста экстрактами КЖ			
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>A. niger</i> INA 00760	<i>C. albicans</i> ATCC 2091	<i>A. fumigatus</i> КПБ F-37	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>A. niger</i> INA 00760	<i>C. albicans</i> ATCC 2091	<i>A. fumigatus</i> КПБ F-37
5KS17-8	18	14	0	0	0	17	8	8
8KS17-10	33	9	12	0	0	40	9	12
9KS17-1	15	11	0	0	0	12	0	9
11KS17-1	17	12	0	0	13	40	17	12
2KS10-1	23	16	0	0	13	8	0	8
3KS11-1	0	12	12	0	0	9	9	10
1KS13-4	30	13	0	0	25	10	18	8
F11 (типовой)	10	13	0	0	22	18	0	13

При pH среды 8 и 10 оптимальна работа многих ферментов *S. alkalinus* (целлюлазы, гемицеллюлазы, протеазы) [11]. Для изолятов другого алкалофильного гриба (*Emericellopsis alkalina*), также выделенных из биотопов со щелочной средой, ранее было показано, что наибольшая антифунгальная активность у них проявлялась на среде с высоким значением pH [15, 16].

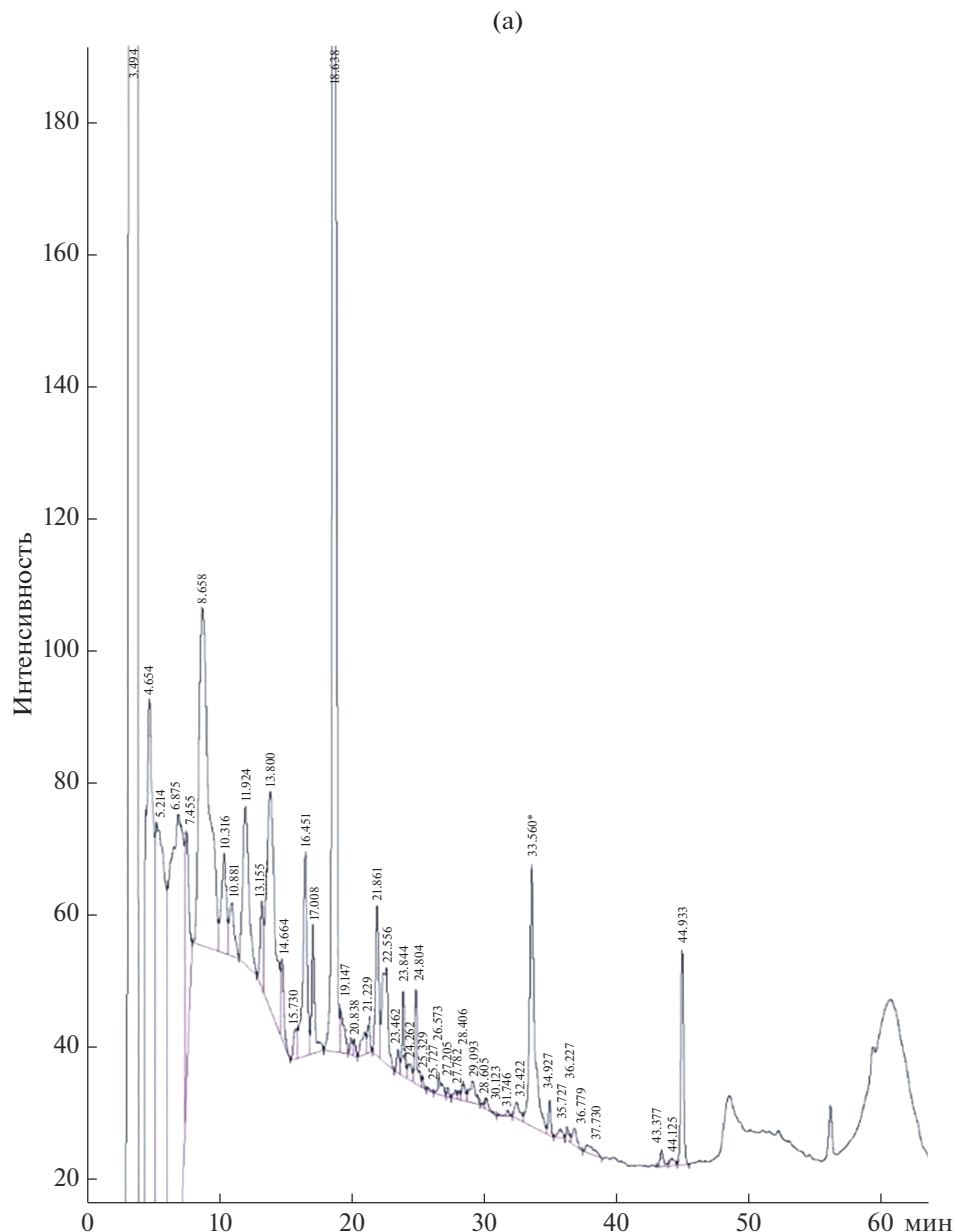
Оценка антимикробной активности 25 штаммов *Sodiomyces alkalinus* в отношении тест-грибов и бактерий показала, что около половины исследованных штаммов обладает умеренной или высокой активностью в отношении *A. niger* INA 00760 и *B. subtilis* ATCC 6633, при этом доля высокоактивных изолятов с антифунгальной активностью составляла 20% (табл. 1). Выявленный антимикробный спектр может быть отражением обитания в природных засоленных биотопах, где массово развиваются многочисленные бактерии, а также обильны несколько видов щелочеустойчивых микромицетов, среди которых в первую очередь стоит отметить *E. alkalina*, изоляты которого также показывают выраженную антифунгальную активность [15, 16].

По результатам первичного скрининга на твердых средах были отобраны 8 активных штаммов *S. alkalinus*, включая типовой штамм (F11) с которыми проводили дальнейшие исследования при культивировании на жидких средах.

Из 8 отобранных штаммов в отношении условно-патогенного гриба *A. niger* INA 00760 и дрожжей *C. albicans* ATCC 2091 значительная антифунгальная активность культуральной жидкости и её экстрактов при росте в жидкой среде выявлена у 4 (5KS17-8, 8KS17-10, 11KS17-1, F11) и 1 (1KS13-4) штамма соответственно (табл. 2). Высокоактивными в отношении грамположительной бактерии *B. subtilis* ATCC 6633 были 2 штамма из 8: 1KS13-4 и F11 (табл. 2) по отношению к грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* FDA 209P и грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* ATCC 25922 активности не было выявлено.

Для дальнейшего изучения антибиотического комплекса, проявляющего антифунгальную активность, были отобраны три штамма 8KS17-10, 11KS17-1 и F11, активность этилацетатных экстрактов КЖ которых была выше, чем у амфотерицина В в концентрации 40 мкг/диск. Анализ антибиотической активности у этих штаммов показал, что способ хранения культуры в кельвинаторе при  $-70^{\circ}\text{C}$  в глицерине или в холодильнике на агаризованной среде в пробирке при  $6^{\circ}\text{C}$  не оказывал значительного влияния на синтез антибиотиков.

В дальнейшем была разработана схема разделения антибиотического комплекса трех штаммов методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. В результате был получен сходный профиль компонентов активного концентрата для всех исследуемых штам-



**Рис. 1.** Профиль аналитической обращенно-фазовой ВЭЖХ экстрактов КЖ трех штаммов *S. alkalinus*: а – 8KS17-10; б – 11KS17-1; в – F11. \* – пик Sod 1.

мов, насчитывающий три преобладающие фракции (рис. 1) с различной степенью гидрофобности.

Тестирование полученных основных индивидуальных соединений комплекса на наличие антимикробных свойств позволило выявить выраженную активность лишь у одного преобладающего пика, который элюировался с колонки на 34.2 мин и был назван Sod 1. Зона задержки роста *A. niger* INA 00760 для соединения Sod 1 составила 22 мм.

Для активного соединения был получен спектр поглощения в диапазоне длин волн 210–340 нм, который имеет лишь один характерный максимум

в области коротковолнового ультрафиолета (около 205 нм), что свидетельствует о наличии в его структуре пептидных связей (рис. 2). Минимальное поглощение в диапазоне 240–280 нм, что указывает на отсутствие в структуре элементов карбо- и гетероциклической природы (рис. 2).

Для исследования первичной структурной характеристики был проведен МАЛДИ-масс-спектрометрический анализ активного соединения, который позволил установить среднюю молекулярную массу соединения – 7918.4 Да (рис. 3). Характер распределения сигналов  $m/z$  с шагом более чем в 100 Да свидетельствует о фрагментации

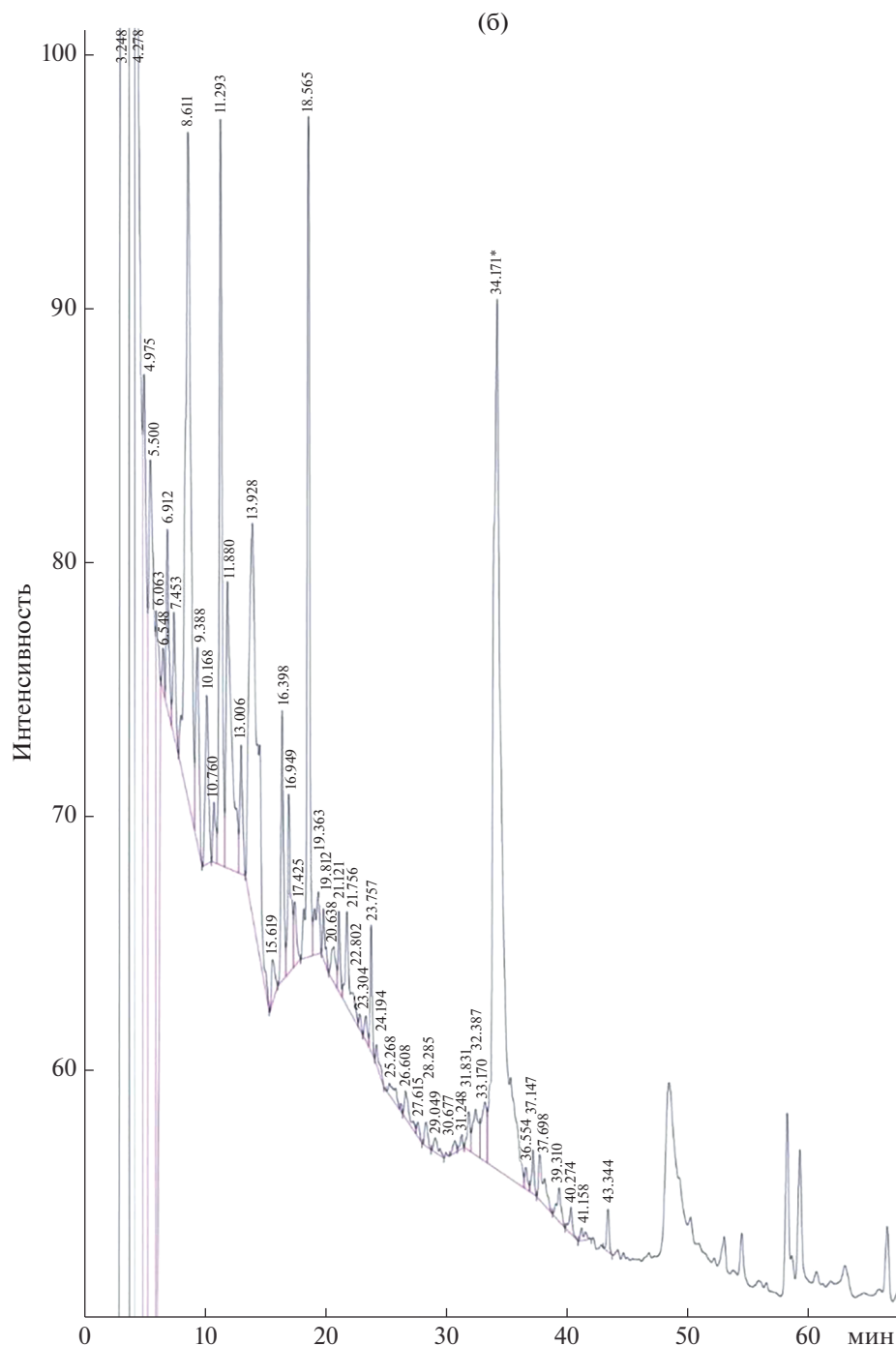


Рис. 1. Продолжение.

молекулы посредством гидролиза гликозидных связей, что определяет разницу в молекулярной массе с агликоном (7586.34 Да) примерно в 332 Да, что предположительно соответствует наличию остатков сахаров.

Для соединения Sod 1 была определена МПК в отношении условно — патогенных плесневых и дрожжевых грибов и бактерий, а также клиниче-

ских изолятов — возбудителей инвазивных аспергиллезов, кандидемии и криптококкоза (табл. 3).

Установлено, что МПК вещества Sod 1 для *Cryptococcus neoformans* 297м 2017 составляет 1 мкг/мл, а в концентрации 16 мкг/мл он ингибирует *C. albicans* 1582м, *A. niger* 219 и *A. fumigatus* 390 м.

Таким образом, способность к продукции антимикотических соединений с высокой и умерен-

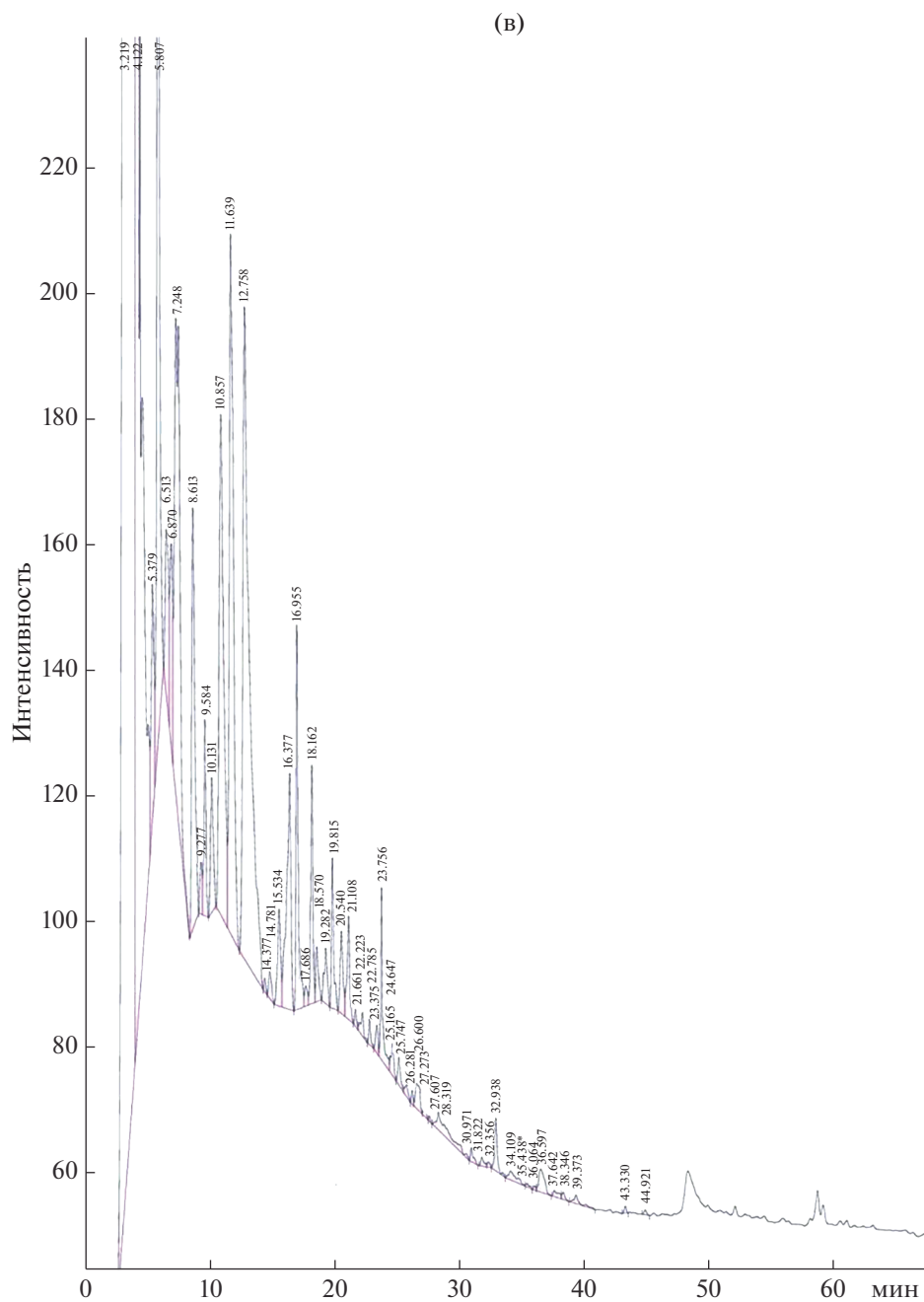


Рис. 1. Окончание.

**Таблица 3.** Антифунгальная активность соединения Sod 1 в отношении клинических патогенных плесневых и дрожжевых грибов с множественной резистентностью к азолам

Тест-организм	Диаметр зоны подавления, мм			
	Sod 1 (40 мкг/диск)	Амфотерицин В	Флуконазол	Вориконазол
<i>C. albicans</i> 1582 м 2016	18 ± 0.1	10 ± 0.6	0	0
<i>C. glabrata</i> 1402 м 2016	16 ± 0.3	15 ± 0.1	0	0
<i>C. krusei</i> 1447 м 2016	12.5 ± 0.2	0	0	0
<i>C. tropicalis</i> 156 м 2017	14 ± 0.1	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i> 571 м	14 ± 0.2	18 ± 0.3	0	0
<i>Cryptococcus neoformans</i> 297 м 2017	30 ± 0.1	18 ± 0.6	0	0
<i>A. fumigatus</i> 390 м	12 ± 0.5	9 ± 0.6	0	0
<i>A. niger</i> 219	14 ± 0.1	15 ± 0.8	0	0

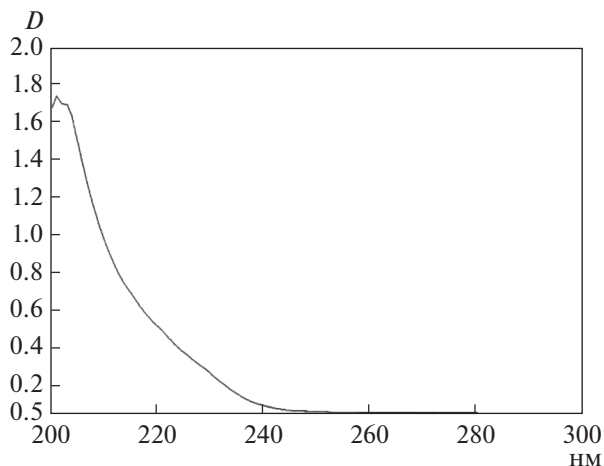


Рис. 2. Профиль УФ-поглощения соединения Sod 1 в диапазоне 200–340 нм.

ной активностью установлена у трети из всех проверенных экстремофильных изолятов *S. alkalinus*, что может свидетельствовать о перспективности поиска продуцентов антимикотиков у представи-

телей этого вида. Предварительно были отобраны три штамма этого вида, проявляющие выраженную антифунгальную активность к дрожжевым грибам, в том числе клиническим изолятам – возбудителям инвазивных микозов, которые могут быть рекомендованы в дальнейшем как продуценты новых перспективных препаратов для лечения тяжелых микозов у онкобольных (предположительно, отсутствие нежелательных явлений и побочных токсических эффектов). Выраженное противогрибковое действие в отношении *S. neoformans* может иметь перспективы также для этиотропной терапии криптококкоза, для которого в терапии сейчас используют амфотерицин В с существенным побочным действием.

Выделенное активное соединение по совокупности выявленных структурных особенностей (молекулярная масса, характер фрагментации при ионизации, соотношение поглощения на определенных длинах волн) может быть предварительно отнесено к группе гликозилированных антимикробных пептидов, обладающих специфичностью действия преимущественно по отношению к грибам-микроспорам. Дальнейшая структур-

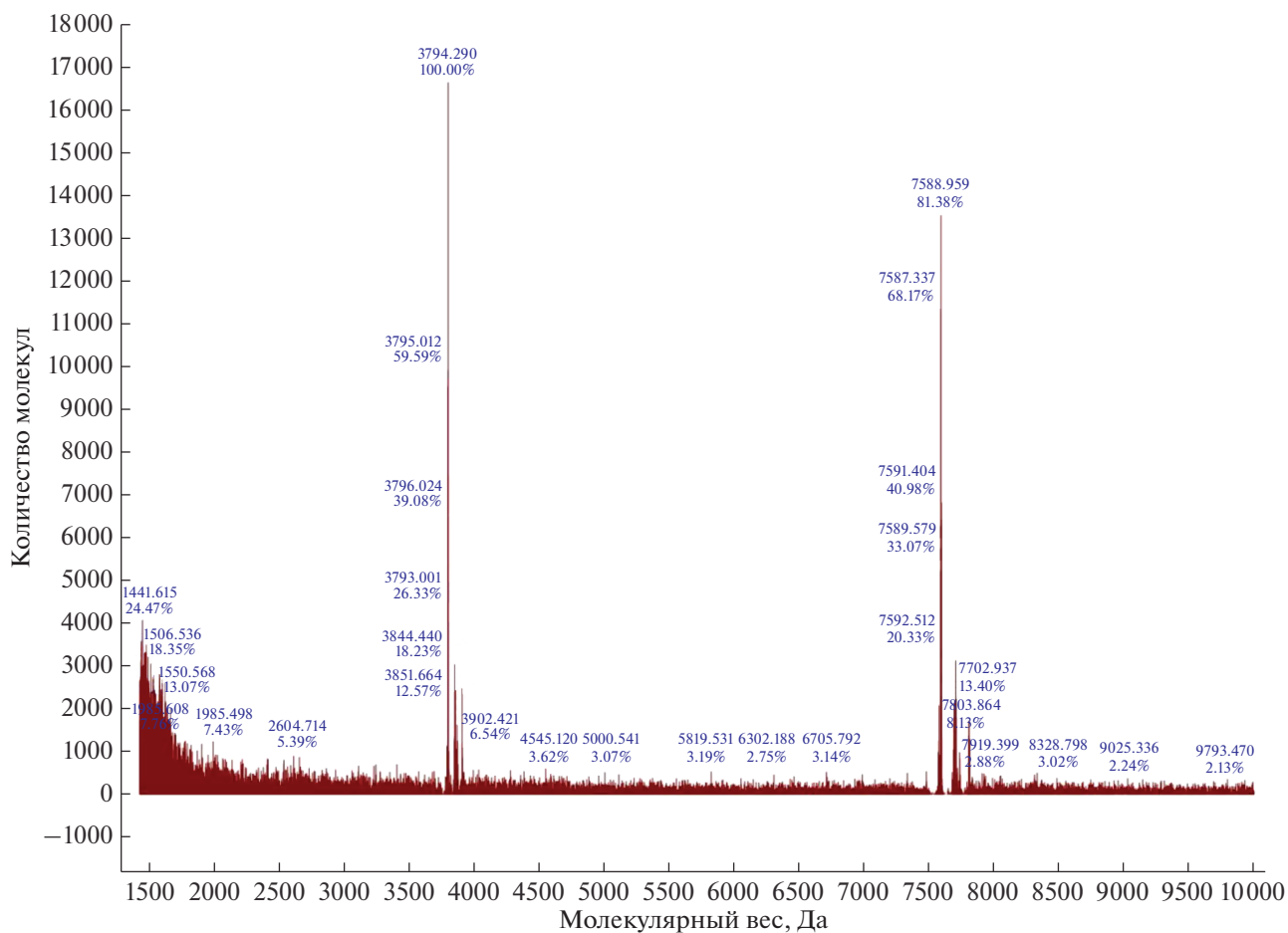


Рис. 3. MALDI-масс-спектрометрический анализ соединения Sod 1.



ная идентификация будет проводиться комбинацией физико-химических методов: масс-спектрометрии высокого разрешения и спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

Культивирование и идентификация изолятов выполнены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-04-00992 (Георгиева М.Л., Куварина А.Е.). Определение спектра антибиотической активности и МПК индивидуальных соединений при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-34-90088 (Гаврюшина И.А., Садыкова В.С.). ВЭЖХ анализ, выделение индивидуальных метаболитов и первичная структурная характеристика проведена при поддержке проекта РНФ № 18-74-10073 (Рогожин Е.А.).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schmitt E.K., Hoepfner D., Krastel P. // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2016. V. 43. № 2. P. 249–260.
2. Butler M.S., Blaskovich M.A., Cooper M.A. // The J. Antibiot. 2017. V. 70. № 1. P. 3–24.
3. Imhoff J.F. // Marine Drugs. 2016. V. 14. № 1. P. 19–37.
4. Ibrar M., Ullah M.W., Manan S., Farooq U., Rafiq M., Hasan F. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2020. V. 104. № 7. P. 2777–2801.
5. Sato M., Beppu T., Arima K. // Agric. Biol. Chem. 1980. V. 44. № 12. P. 3037–3040.
6. Wu Y., Shi Y., Zeng L., Pan Y., Huang X., Bian L., Zhu Y., Zhang R., Zhang J. // Food Science Technology International. 2019. V. 25. № 1. P. 3–15.
7. Yang G., Sandjo L., Yun K., Leutou A.S., Kim G.-D., Choi H.D., Kang J.S., Hong J., Son B.W. // Chemical Pharmaceutical Bulletin. 2011. V. 59. № 9. P. 1174–1177.
8. Rogozhin E.A., Sadykova V.S., Baranova A.A., Vasilchenko A.S., Lushpa V.A., Mineev K.S., Georgieva M.L., Kulko A.B., Krashennnikov M.E., Lyundup A.V., Vasilchenko A.V., Andreev Y.A. // Molecules. 2018. V. 23. № 2785. P. 1–12.
9. Bondarenko S.A., Ianutsevich E.A., Danilova O.A., Grum-Grzhimaylo A.A., Kotlova E.R., Kamzolkina O.V., Bilanenko E.N., Tereshina V.M. // Extremophiles. 2017. V. 21. № 4. P. 743–754.
10. Бондаренко С.А., Януцевич Е.А., Синуцына Н.А., Георгиева М.Л., Биланенко Е.Н., Терёшина В.М. // Микробиология. 2018. Т. 87. № 1. С. 12–22.
11. Grum-Grzhimaylo A.A., Falkoski D.L., van den Heuvel J., Valero-Jiménez C.A., Min B., Choi I.-G., Lipzen A., Daum C.G., Aanen D.K., Tsang A., Henrissat B., Bilanenko E.N., de Vries R.P., van Kan J.A.L., Grigoriev I.G., Debets A.J.M. // Mol. Ecol. 2018. V. 27. № 23. P. 4808–4819.
12. Deshpande G.R., Dhekne V.V., Kulkarni S.B., Biswas S.S., Deo M.D., Ayyangar N.R. // Hindustan Antibiot. Bull. 1986. V. 28. P. 53–62.
13. Deshpande A.D., Baheti K.G., Chatterjee N.R. // Current science. 2004. V. 87. № 12. P. 1684–1695.
14. Grum-Grzhimaylo A.A., Debets A.J.M., van Diepeningen A.D., Georgieva M.L., Bilanenko E.N. // Persoonia. 2013. V. 31. P. 147–158.
15. Baranova A.A., Georgieva M.L., Bilanenko E.N., Andreev Ya A., Rogozhin E.A., Sadykova V.S. // Appl. Biochem. Microbiol. 2017. V. 53. № 6. P. 703–710.
16. Baranova A.A., Rogozhin E.A., Georgieva M.L., Bilanenko E.N., Kul'ko A.B., Yakushev A.V., Alferova V.A., Sadykova V.S. // Appl. Biochem. Microbiol. 2019. V. 55. № 2. P. 145–151.

## Antimicrobial Potential of the Alkalophilic Fungus *Sodiomyces alkalinus* and Selection of Strains – Producers of New Antimicrotics

A. E. Kuvarina<sup>a,\*</sup>, M. L. Georgieva<sup>a,b</sup>, E. A. Rogozhin<sup>a,d</sup>, A. B. Kulko<sup>c</sup>,  
I. A. Gavryushina<sup>a</sup>, and V. S. Sadykova<sup>a,\*\*</sup>

<sup>a</sup>Gause Institute New Antibiotics, Moscow, 119021 Russia

<sup>b</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234 Russia

<sup>c</sup>Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, 107076 Russia

<sup>d</sup>Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, 117997 Russia

\*e-mail: nastena.lysenko@mail.ru

\*\*e-mail: sadykova\_09@mail.ru

The ability of representatives of alkalophilic micromycetes of the species *Sodiomyces alkalinus* to produce antimicrobial compounds was studied. As a result of determining the spectrum and yield of antibiotic compounds, a promising producer of antimicrotics *Sodiomyces alkalinus* was selected from the most active strains. The producer exhibited antifungal activity against opportunistic fungi, as well as pathogenic clinical isolates of molds and yeasts – pathogens of systemic mycoses. The isolated active compound can be attributed to the group of antimicrobial peptides based on the totality of the identified structural features (molecular weight, absorption ratio at certain wavelengths).

**Keywords:** antimicrobial peptides, *Sodiomyces*, alkalophiles, micromycetes, antibiotics