

ББК 28.591  
УДК 58-616.5  
С56

**Главный редактор**

Ю.Т. Дьяков

**Заместитель главного редактора**

Ю.В. Сергеев

**Редакционная коллегия**

Белозерская Т.А.

Бибикова М.В.

Биланенко Е.Н.

Бурова С.А.

Бондарцева М.А.

Воронина Е.Ю.

Гагкаева Т.Ю.

Еланский С.Н.

Журбенко М.П.

Коваленко А.Е.

Кураков А.В.

Левитин М.М.

Марфенина О.Е.

Мокеева В.Л.

Озерская С.М.

Сергеев А.Ю.

Сидорова И.И.

Ткаченко О.Б.

Тремасов М.Ю.

Толпышева Т.Ю.

Шнырева А.В.

Чекунова Л.Н.

С56 Современная микология в России. Том 7. Ред.: Ю.Т. Дьяков, Ю.В. Сергеев.

М.: Нац. акад. микол. 2017. Том 7. 458 с.

УДК 58-616.5  
ББК 28.591

*Издано в Российской Федерации в рамках программы  
Национальной академии микологии*

ISBN 978-5-901578-28-5



ISBN 978-5-901578-28-5

© Национальная академия микологии, 2017

Смирнов А.В. 275  
 Смирнов А.Н. 62  
 Смирнов В.Ф. 292, 337  
 Смирнов Н.В. 270  
 Смирнова О.Д. 275, 361  
 Смоляная Н.М. 38, 120  
 Скух В.В. 113  
 Снегов В.А. 255  
 Соболева В.С. 230  
 Соколов Е.Ю. 41, 74  
 Соколов В.В. 170, 172  
 Соколова С.Д. 124  
 Соколова Е.А. 121  
 Соколов Е.Н. 368, 356  
 Соколкина С.В. 92  
 Солдатов И.А. 185  
 Соловьев Е.А. 272  
 Соляна А.Н. 223  
 Софьян С.С. 387, 397  
 Сохвал Э.Ю. 230  
 Старик Н.В. 259  
 Стеценко Е.П. 389  
 Стоглицева Е.С. 132  
 Стоглицева О.И. 105, 125, 137  
 Струнникова О.К. 127  
 Струнова И.В. 371  
 Сулейманова Г.Н. 308  
 Сутыгина Е.Г. 278  
 Сумарокова И.Г. 401  
 Сунагагуллин Ф.А. 190  
 Сурин А.К. 224  
 Сушко С.Н. 391, 406, 424  
 Сыров Т.О. 273

Тухтаманов А.В. 249  
 Тютин В.А. 129

**У**

Удалова Э.В. 304  
 Уланова  
 Урусов А.В. 183  
 Усов А.В. 183

Научное издание

# Современная микология в России

## Том 7

Главный редактор

**Ю.Т. Дьяков**

Заместитель главного редактора

**Ю.В. Сергеев**

## Издание

# Национальной Академии Микологии

<http://www.mycology.ru>

**Ф**

Федорова О.А.  
 Федорова Р.А. 389  
 Федорович М.Н. 90  
 Федорова  
 Фетисов  
 Филипп  
 Филиппович С.А. 315  
 Фролов М. 316

**Х**

Хавкин Э.Р. 121  
 Хаков Е.М. 277  
 Халдеева Е.  
 Халис А.Ю. 165

**Ц**

Цыганов В.П. 64  
 Крамов Е.Н. 169  
 Крамов М.В. 242, 412  
 Крапцов А.К. 49, 90  
 Крапцов И.А. 319

**Ч**

Чавус Е.А. 239, 363  
 Чивилева О.М. 286  
 Чурикова Н.В. 365

**Ш**

Шалько Э.А. 199  
 Шалькова А.А. 327  
 Шарова И.Е. 414  
 Шарф С.А. 397  
 Шаршенидзе Г.Е. 219

Шанин А.А. 105  
 Шанин М.М. 319, 320, 321, 322

Шанин О.Е. 276  
 Шариков А.Ю. 58  
 Шарова Е.С. 416, 421  
 Шарова Е.С. 329, 428  
 Шаршенидзе Г.Е. 219

Шевченко Н.В. 18  
 Шейкина Р.Ю. 127  
 Шейнманской С.С. 302  
 Шейнман Л.А. 24

Шенникова Н.В. 107  
 Ширков А.А. 428  
 Ширковский Г.М. 16, 211  
 Шихов Н.В. 311  
 Шиховкина С.В. 138

Шихов А.В. 330  
 Шихов А.М. 113, 114  
 Шихов И.А. 422  
 Шихов Е.Р. 129  
 Шихов Э.В. 385

Шубанов А.А. 77  
 Шубин В.В. 183  
 Шукшина М.И. 371  
 Шурвалт Э.А. 174  
 Шурвалт А.А. 321  
 Шурвалт В.В. 359

**Щ**

Щекотихин А.Е. 254  
 Щербатов Д.Н. 346  
 Щербатова Л.А. 309  
 Щербатова Г.И. 101

**Э**

Экхардт В.В. 21  
 Элов И.М. 26  
 Эммануил М.А. 306, 378

**Ю**

Юрку Е.М. 216  
 Юрлова А.В. 371  
 Юрлова Е.И. 141, 143

**Я**

Якуба Г.В. 132  
 Якушкин В.И. 134  
 Яковлев В.В. 261  
 Яковлева Е.А. 357  
 Яковлев Д.В. 269  
 Яковлев М.С. 369, 403  
 Яковлев И.М. 136  
 Яковлев В.А. 216, 269  
 Яковлева И.А. 282  
 Яковлев И.А. 138  
 Яковлева Д.Е. 140

ISBN 978-5-901578-26-1



9 785901 578261

Компьютерная обработка и печать

ИП «Мильграм А&В»

Подписано в печать 8.04.2017 Формат 60x90/8

Гарнитура Minion. Печать цифровая.

Усл печ. л. 55. Тираж 500 экз.

тами Зуммер и Ширлан 488 и 460 ед. соответственно (рис. 2).

Урожайность картофеля соответствовала полуречным динамикам болезни в сравниваемых вариантах: контроль (без обработки) – 352 ц/га, в вариантах с препаратами Зуммер и Ширлан соответственно 621 и 620,5 ц/га (рис.3). Таким образом, прибавка урожая составила +269 и +268,5 ц/га.

Через месяц хранения урожая оценивали качество клубней; было установлено, что в варианте с препаратом Зуммер, равно как и в варианте с препаратом Ширлан, пораженность клубней была снижена на 21,4 и 21,5%, по сравнению с контролем, а товарность клубней повышена на 29,1 и 29,3% (рис. 3 и 4).

Таким образом, в условиях эпифитотийного развития фитофтороза проведение защитных обработок растений препаратами Зуммер и Ширлан позволило получить высокую эффективность в снижении вредоносности болезни, что продлило период вегетации растений, и, соответственно, обеспечить

более высокий урожай картофеля, его товарность и качество.

### Список литературы

1. Анисимов Б.В., Белов Г.Л., Варицев Ю.А., Еланский С.Н., Иванюк В.Г., Г.К. Журомский, С.К. и др. / Защита картофеля от болезней, вредителей и сорняков – М.: Картофелевод, 2009. – 256 с.
2. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований) – М.: Агропромиздат, 1985. – 351 с.
3. Кузнецова М.А. Защита картофеля. / Защита и карантин растений (Приложение). – 2007. – № 5. – С. 1 – 42.
4. Кузнецова М.А., Козловский Б.Е., Рогожин А.Н., и др. / Фитофтороз и альтернариоз картофеля: программа защитных действий. Картофель и овощи. – 2010. – № 3. – С. 27-30.
5. James W.C., Shih C.S., Hodson W.A. and Callbeck L.C. The quantitative relationship between late blight of potato and loss in tuber yield. *Phytopathology*. 1972. – No. 62. – P. 92-96.

## НЕРИБОСОМНЫЕ ПЕПТИДЫ, ОБРАЗУЕМЫЕ МИКРОМИЦЕТАМИ ПОРЯДКА НУРОСРЕАЛЕС: БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ АНТИМИКОТИКОВ

Садыхова В.С.<sup>1</sup>, Баранова А.А.<sup>1</sup>, Якушев А.В.<sup>2</sup>, Георгиева М.Л.<sup>1,2</sup>, Кураков А.В.<sup>2</sup>, Кулько А.Б.<sup>3</sup>, Рогожин Е.А.<sup>1,4</sup>, Бычкова О.П.<sup>1</sup>, Тренин А.С.<sup>1</sup>, Коршун В.А.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский Институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

<sup>3</sup>Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

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

Грибные нерибосомные пептиды – соединения с молекулярным весом от 500 до 1800 Да, в их состав могут входить помимо «кодируемых» и «некодируемых» аминокислоты, а также различные непептидные фрагменты, что обуславливает разнообразие синтезируемых молекул (Хуе et al., 2012). Такие пептиды обладают сложным составом, включающим циклические, разветвленные циклические структуры и линейные молекулы, модифицированные протеиногенными и непротеиногенными аминокислотами (Chiang et al., 2008; Nagaray et al., 2009). Роль таких пептидов в жизнедеятельности самого продуцента недостаточно ясна, но их участие в экологии и коммуникационных взаимодействиях весьма вероятно.

Антимикробные пептиды (АМП) грибов, за исключением неофрапептинов, продуцируются, в основном, тремя семействами: *Hypocreaceae*, *Clavicipitaceae*, и *Bionectriaceae* порядка Нуросреалес. На сегодняшний день 18 родов несовершенных грибов и грибов аскомицетов были признаны в качестве продуцентов приблизительно 700 АМП, которые относятся к пептабиотикам. Большинство структур были обнаружены у представителей рода *Trichoderma* и его телеоморфы *Hypocrea*, а также грибов из родов *Acremonium*, *Tolyposcladium*, *Paecilomyces*, *Emericellopsis* и *Seredonium*. Гораздо реже они выявляются у ви-

дов из родов *Verticimonosporium*, *Stilbella*, *Mycogone*, *Mariannaea*, *Myrothecium*, *Clonostachys*, *Culicinomyces*, *Cordyceps*, *Geotrichum* и *Dendrodochium* (Stoppacher et al., 2013).

Интерес к таким пептидам связан с перспективами их использования для разработки лекарственных препаратов нового поколения. Они рассматриваются в качестве молекул-кандидатов, с помощью которых можно преодолеть устойчивость к антибиотикам у патогенных микроорганизмов (в том числе патогенных грибов) и опухолевых клеток. Пептиды, выделенные из грибов, обладают более выраженной антимикотической (антифунгальной) активностью, чем пептиды, выделенные из бактерий (Abid et al., 2014).

Среди уже известных пептидных грибных антимикотиков, используемых в медицинской практике, наиболее широко применяются эхинокандины: капсофунгин (продуцент *Glarea lozoyensis*), пневмокандин (продуцент *Zalerionar arboricola*), мулундокандин (продуцент *A. syndosi*). Спектр их активности включает виды родов *Aspergillus* (включая изоляты и штаммы, резистентные к амфотерицину В), *Candida* (в том числе изоляты резистентные к флуконазолу и итраконазолу). Кроме эхинокандинов известны ауребазидины (А и В) (продуцент

– *Aureobasidium pullulans*), они практически не токсичны и обладают высокой биодоступностью. Активность проявляют в отношении клинических изолятов рода *Candida* и *Cryptococcus neoformans*.

Перспективную группу антимикробных пептидов представляют собой пептабиолы и похожие на них пептиды (пептабиотики). Они продуцируются преимущественно почвенными сапротрофами или патогенами растений из родов *Trichoderma*, *Emericellopsis*, *Fusarium* и обладают необычными физико-химическими и биологическими свойствами. Кроме того, считается, что к ним практически не возникает резистентность у клеток-мишеней. Наиболее изученными являются зернамицины (продуцент *Emericellopsis salmosynnemata*), находящиеся в настоящее время на стадии клинических испытаний.

В ближайшие годы можно ожидать, что при целенаправленном скрининге не только среди известных, но и слабо изученных таксонов грибов, а также штаммов, выделенных из труднодоступных и необследованных местообитаний и регионов, будут обнаружены продуценты новых АМП.

**Целью работы** была оценка антимикотической активности у микроскопических грибов порядка Нуроскреалес, выделенных из мало изученных и экстремальных местообитаний и создание на этой основе коллекции штаммов – продуцентов пептидных антибиотиков.

Антимикотическая активность была изучена у 288 штаммов, относящихся к порядку Нуроскреалес, при этом 211 были коллекционными штаммами, а 77 были изолированы из природных образцов, отобранных в различных регионах и экотопов, включая экстремальные местообитания. Из 288 штаммов умеренной и высокой антифунгальной активностью обладали, соответственно, 52% и 9%. Высокоактивные штаммы были выделены из эконош, богатых органическими веществами: почв зональных типов (верхних гумусовых горизонтов и торфяные почвы) и разлагающихся растительных субстратов (растительные остатки, переработанная короедами древесины).

В образцах из местообитаний, которые характеризуются экстремальными условиями – содовые почвы и донные отложения с высоким содержанием солей и рН, встречались, в основном, умеренно активные культуры. Еще одним экотопом, из которого часто выделяли изоляты с антимикотической активностью, были местообитания, связанные с деятельностью различных членистоногих, в частности, буровая мука и ходы, образуемые в древесине личинками короедов, а также содержимое кишечного тракта и экскрементов многоножек.

Наиболее часто способностью к образованию соединений с антимикотической активностью проявляли представители рода *Trichoderma* (виды *T. asperellum*, *T. gamsii*, *T. citrinoviride*, *T. harzianum*). Значительное число штаммов с высокой и/или умеренной активностью принадлежало к родам *Emericellopsis* (преимущественно вида *Emericellopsis alkalina*), *Cladosporium*, *Tolyposcladium*, *Acrostalagmus*. Ряд видов – *Bipolaris sorghicola*, *B. secalis*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Sodiomyces tronii* (алкалофил из экстре-

мальных содовых биотопов), представляются также интересными для скрининга продуцентов антимикотиков. Была создана коллекция продуцентов с антимикотической активностью из 35 активных штаммов, 20 из которых относятся к роду *Trichoderma*, 1 – к роду *Fusarium*, 5 – к роду *Emericellopsis*, 2 – к роду *Acronium*.

Из созданной коллекции для дальнейшего исследования были отобраны 3 штамма рода *Trichoderma*, поскольку они обладали не только высокой антимикотической активностью при росте в жидких питательных средах, но также содержали в составе антибиотического комплекса искомые пептидные фракции. Для этих суммарных фракций была установлена минимальная ингибирующая концентрация в отношении условно-патогенных грибов и бактерий. Максимальной активностью обладали фракции, выделенные из *T. citrinoviride* ВКПМ F-1228, которые в низкой концентрации ( $3,7 \times 10^{-1}$  ед.к.ж.) подавляли рост *M.luteus* ATCC 9341, а также были активны в отношении *S.aureus* ATCC 21027. МИК в отношении *A.niger* ATCC 16404, *F.oxysporum* VKM F-140 составляла 5 и 10 мкл/мл, соответственно.

Была разработана и апробирована методика выделения индивидуальных компонентов полипептидной природы на основе сочетания их спиртовой экстракции из внеклеточной жидкости с последующим концепттрированием и разделением комбинацией методов гидрофобной хроматографии высокого давления с использованием обращенно-фазового сорбента. Используемый подход позволил обеспечить эффективную очистку полученного экстракта от низкомолекулярных компонентов преимущественно гидрофильной природы, а также компонентов самой культуральной жидкости (к.ж.). В итоге по каждому из трех штаммов был выделен комплекс гидрофобных соединений, спектральный анализ которых послужил основанием для выявления среди них пептабиолов (пептабиотиков).

В проводимых в настоящее время исследованиях со штаммом *T. citrinoviride* ВКПМ F-1228 показано, что он синтезирует комплекс из 5-ти пептабиолов, один из которых – трихозин, а 4 других могут быть не известными ранее соединениями (Садыкова и др., 2015). Они способны ингибировать рост патогенных клинических изолятов рода *Aspergillus*: *A. ochraceus* 497М и *A. niger* 646М – резистентных к амфотерицину В возбудителей бронхолегочного аспергиллеза, а также клинических изолятов дрожжевых грибов рода *Candida*: *C. tropicalis* и *C. krusei*, резистентных к азолам.

*Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 15–04–06260а (выделение чистых культур грибов и исследование особенностей их физиологии) и Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности» в рамках научного проекта № 16-44-240509 (определение спектра антимикотической активности и выделение антибиотического комплекса грибов).*

### Список литературы

1. Xue G., Ames B.D., Haynes S.W. et. al Cyclization of fungal nonribosomal peptides by a terminal condensation-like domain. *Nat Chem. Biol.* 2012; 8(10): 823-30.
2. Chiang Y.M. Molecular genetic mining of the *Aspergillus* secondary metabolome: discovery of the emericellamide biosynthetic pathway. *Chem. Biol.* 2008; 15: 527-32.
3. Nagaray G., Balaram H., Shivayoigi M.S. et. al Antimalarial Activities of Peptide Antibiotics Isolated from Fungi. *Antimicrob. agents chemotherapy.* – 2009. – V. 45, № 1. – P. 145 – 149.
4. Stoppacher N., Brückner H., Burgstaller L. et. al The Comprehensive Peptaibiotics Database. *Chemistry & Biodiversity.* 2013. – V. 10, T. 5. – P. 734-743.
5. Abid A., Ahmad B., Bacha N. et. al Fungi as chemical industries and genetic engineering for the production of biologically active secondary metabolites. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014. – V. 4, № 11. – P. 859-870.
6. Садыкова В.С., Кураков А.В., Коршун В.А. и др. Антимикробная активность штамма *T. citrinoviride* ТУВИ 4/11 – продуцента пептаиболов в условиях жидкофазного и твердофазного культивирования. *Антиб. химиотер.* 2015; 11-12: 3-8.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИГРИБКОВЫХ ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ РАЗЛИЧНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАНАХ

Самедова А.А.

Институт Ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку

Макроциклические полиеновые антибиотики (ПА) имеют широкий спектр действия. Прежде всего, необходимо отметить медицинское значение этих соединений в качестве лекарственных препаратов, действие которых направлено против грибковых инфекционных заболеваний. Главный критерий применения ПА в практической медицине в качестве антигрибковых препаратов – это высокая фунгицидная активность, хотя в последнее время макролидные антибиотики также используются в клинике и как антибактериальные препараты [1,2]. Как известно, представители этой многочисленной группы антибиотиков (наиболее известные ПА – это нистатин, амфотерицин В, микогептин и леворин) являются продуцентами микроорганизмов *Streptomyces*. Все они в какой-то степени обладают фунгицидным действием, механизм которого всесторонне изучается молекулярными биологами и биофизиками. Функциональная деятельность вышеуказанных соединений, как оказалось, связана с взаимодействием этих антибиотиков с мембранами клеток, представляющих липидно-белковую структуру в виде «сэндвича» [3]. Взаимодействие антибиотиков со стеринным компонентом плазматических мембран клеток приводит к образованию проводящих структурных единичных каналов избирательно проницаемых для ионов и низкомолекулярных соединений, через которые клетки начинают терять жизненно важные метаболиты, что приводит их к гибели. Каналы в проводящем состоянии делают возможным дальнейшее изучение механизма мембранного транспорта ионов. Исследование кинетики проводимости и свойств одиночных ионных каналов полиеновых антибиотиков с установленной структурой молекул позволило определить основные принципы процессов сборки и разборки ионных каналов в мембранах. Химическая модификация молекул антибиотиков позволяет расширить фронт исследований для создания новых

препаратов и более целенаправленного применения их в практической медицине в качестве эффективных препаратов не только против грибковых, вирусных и бактериальных инфекций, а в перспективе и против онкологических заболеваний. Многочисленные исследования доказали, что ионная проницаемость клеточных мембран меняется в присутствии ПА. Эти исследования проводились рядом ученых многих стран [3,4] и были продолжены и в нашей лаборатории на протяжении многих лет [5]. Исследование механизма действия ПА проводилось на анализе данных по проводимости клеточных и бислойных липидных мембран амфотерицина В, нистатина, леворина и филипина и их производных [5].

Надо отметить, что во многих исследованиях клеточные мембраны были заменены на модельные, являющиеся альтернативой природных мембран и имеющих идентичные физико-химические характеристики.

Так, в наших исследованиях были использованы бислойные липидные мембраны (БЛМ), выделенные из фосфолипидов бычьего мозга. Они используются в комплексе с холестерином или эргостерином в различных соотношениях с фосфолипидами и считаются более совершенными по сравнению со своими клеточными аналогами [6]. ПА в зависимости от химической структуры ведут себя по-разному. Процесс комплексообразования ПА со стеринами изучали методами электронной микроскопии, кругового дихроизма, УФ-спектроскопии, флуоресценции. Относительно биологической активности ПА в мембранах, нужно определить главный критерий, в данном случае – это изменение клеточной проницаемости. Как отмечалось выше, взаимодействие ПА со стеринным компонентом приводит к образованию ионных каналов и, соответственно, к изменению проводимости клеточных мембран. Ионные каналы осуществляют транспорт ионов и низкомолекуляр-