

Ш.Ш. АФИЯТУЛЛОВ, О.И. ЖУРАВЛЕВА

Совместное культивирование морских грибов-микромикетов – перспективный способ получения новых биоактивных вторичных метаболитов

*Пять новых дикетопиперазиновых алкалоидов семейства нотоамидов, новый дифениловый эфир диорцинол J и новый хроменовый метаболит оксипрапентин L были выделены в результате совместного культивирования грибов *Aspergillus sulphureus* и *Isaria felina*. Структуры выделенных соединений были установлены на основании данных двумерной ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Абсолютные конфигурации алкалоидов определены на основе вычислений спектров электронного кругового дихроизма (ECD) в рамках нестационарной теории функционала плотности (TD-DFT) и сравнения с экспериментальными спектрами. Исследована цитотоксическая активность выделенных соединений.*

Ключевые слова: морские грибы, вторичные метаболиты, пренилированные индольные алкалоиды, оксипрапентины, диорцинолы, цитотоксическая активность.

Co-cultivation of marine micromycetes fungi is a promising way of obtaining new bioactive secondary metabolites. Sh.Sh. AFİYATULLOV¹, O.I. ZHURAVLEVA^{1,2} (¹G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, Vladivostok; ²Far Eastern Federal University, Vladivostok).

*Five new diketopiperazine alkaloids of the notoamide family, the new diphenyl ether diorcinol J and the new chromene metabolite oxirapentin L were isolated by co-cultivation of *Aspergillus sulphureus* and *Isaria felina* fungi. Structures of the isolated compounds were determined based on two-dimensional NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry. The absolute configurations of alkaloids were established on the basis of calculations of the electron circular dichroism (ECD) spectra in the framework of the non-stationary density functional theory (TD-DFT) and comparison of CD spectra with published data. The cytotoxic activity of the isolated compounds was studied.*

Key words: marine fungi, secondary metabolites, prenylated indole alkaloids, oxirapentins, diorcinols, cytotoxic activity.

Введение

Исследование вторичных метаболитов морских грибов является относительно молодой, но быстро развивающейся областью биоорганической химии, к настоящему времени описано около 3000 новых метаболитов. Этот тренд продолжается, и возникла проблема повторного выделения известных грибных соединений [10]. И наоборот, геномные исследования указывают на то, что многие микробные гены кодируют десятки путей

*АФИЯТУЛЛОВ Шамил Шерибзянович – кандидат химических наук, заведующий лабораторией (Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток); ЖУРАВЛЕВА Олеся Игоревна – кандидат химических наук, заведующая лабораторией (Дальневосточный федеральный университет, Владивосток), младший научный сотрудник (Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток). *E-mail: afiyat@piboc.dvo.ru

биосинтеза вторичных метаболитов, которые не экспрессируются при стандартных условиях культивирования в лаборатории [4, 7, 15].

Например, секвенирование гриба *Aspergillus niger*, известного продуцента биоактивных метаболитов, показало, что он содержит генные кластеры, кодирующие 17 нерибосомальных пептидсинтаз и 34 поликетидсинтазы [13]. Поэтому значительные усилия исследователей в последнее время были направлены на разработку новых стратегий и подходов для активации «спящих» генных кластеров с целью увеличения химического разнообразия вторичных микробных метаболитов. Изменение условий культивирования (температура, pH, аэрация, время инкубации, оптимизация источников азота), химический мутагенез, стратегия OSMAC (один штамм – много соединений) – примеры таких стратегий. Еще одним подходом является совместное культивирование, когда одновременное присутствие двух или более микроорганизмов может индуцировать синтез новых соединений. Суть сокультивирования грибов-микромикетов состоит в том, чтобы в определенной степени смоделировать природный микробный комплекс, где микроорганизмы продуцируют биоактивные вторичные метаболиты, необходимые для выживания в конкурентном окружении. Исследования последних лет показывают, что совместное культивирование может приводить к увеличению антибиотической активности в экстрактах, увеличению выходов ранее описанных метаболитов, синтезу аналогов известных соединений, получающихся в результате активации соответствующих путей биосинтеза, и, самое главное, к экспрессии новых путей биосинтеза биоактивных соединений. Так, новый хлорированный бензофеноновый метаболит, песталон (1) (рис. 1), показывающий высокую антибиотическую активность против метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* и ванкомицин-резистентного *Enterococcus faecium*, был выделен при совместном культивировании гриба *Pestalotia* sp. и α -протеобактерии (штамм CNJ-328) [5]. Сокультивирование трехдневной культуры морского гриба *Libertella* sp. с этой же бактерией привело к стимулированию биосинтеза четырех новых дитерпеноидов – либертелленонов А–D (2–5), проявляющих высокую цитотоксичность в отношении клеток человеческой аденокарциномы HCT-116 [12]. Два новых поликетиды 6 и 7 с беспрецедентным углеродным скелетом были получены при совместном культивировании морских изолятов грибов *Penicillium* sp. и *Trichoderma* sp. [8]. Сокультивирование грибов *Phomopsis* sp. и *Alternaria* sp., выделенных из мангровых растений, привело к выделению нового циклического тетрапептида 8 с высокой антифунгальной активностью [9].

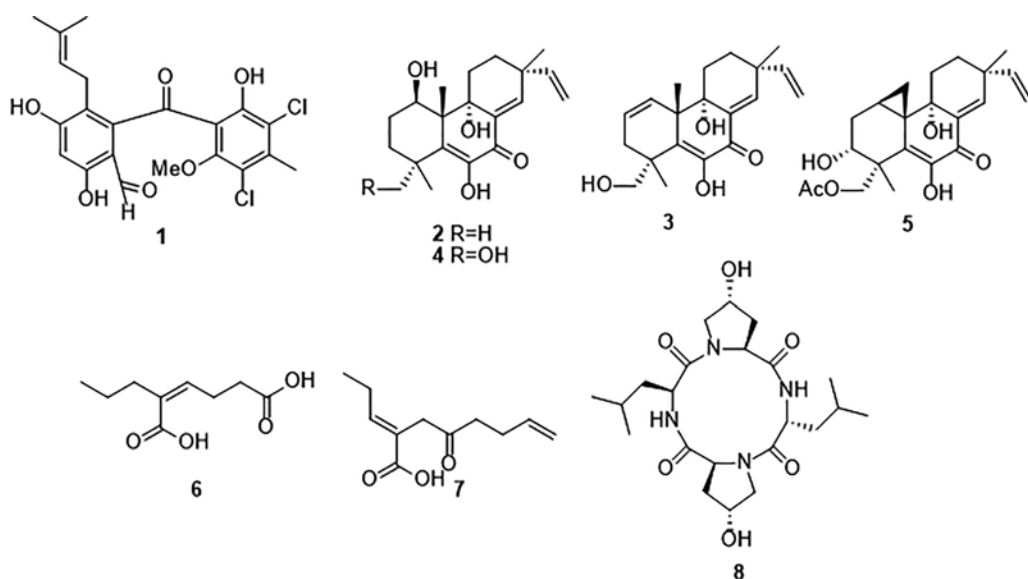


Рис. 1. Структуры соединений 1–8

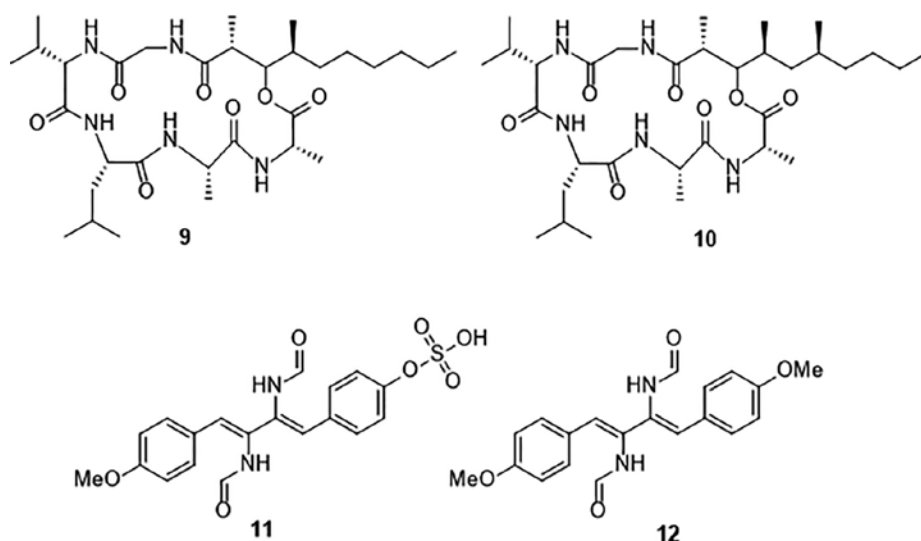


Рис. 2. Структуры соединений 9–12

Во всех приведенных примерах ни один из указанных грибов не продуцировал эти метаболиты при раздельном выращивании в тех же условиях. Кроме того, совместное культивирование морского гриба *Emericella* sp. и актинобактерии *Salinispora arenicola* привело к увеличению в 100 раз биосинтеза циклических депсипептидов эмерицелламидов А (9) и В (10) (рис. 2), проявляющих высокую активность в отношении клинических изолятов метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* [12]. Эти пептиды продуцировались самим грибом при раздельном культивировании в минорных количествах. Новые аналоги цитотоксических N-формилалкалоидов фумиформамиды 11 и 12 как результат активации латентных биосинтетических путей гриба *Aspergillus fumigatus* и бактерии *Streptomyces peucetius* были выделены при их совместной ферментации [26].

Во всех приведенных примерах культивирование микроорганизмов проводили в жидких средах. В то же время имеются лишь несколько работ по совместному культивированию грибов-микромикетов на твердых средах [3, 14]. Для того чтобы исследовать биосинтетический потенциал грибов, растущих в морской среде обитания, мы недавно начали программу скрининга твердофазного совместного культивирования штаммов из Коллекции морских микроорганизмов ТИБОУ ДВО РАН.

Результаты и обсуждение

Ранее из этилацетатного экстракта морского изолята гриба *Aspergillus sulphureus* КММ 4640 было выделено новое декалиновое производное, декумбенон С, который в концентрации 250 нМ эффективно ингибирует формирование и рост колоний клеток человеческой меланомы SK-Mel-5 (неопластическая трансформация клеток) и может рассматриваться как перспективное антиопухолевое средство [25]. Из гриба *Isaria felina* КММ 4639 выделены десять новых хромоновых производных – оксирапентинов В–К, бензофуран акремин S и пирановый поликетид исарикетид А. Показано, что последний обладает цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток HL-60 и ТНР-1, сопоставимой с активностью цисплатина [16, 23].

Мы предприняли совместное культивирование данных штаммов грибов с целью увеличения выходов ранее выделенных активных соединений или получения новых метаболитов. *A. sulphureus* культивировали в течение 7 сут на специально модифицированной рисовой среде и инокулировали его *I. felina*, после чего грибы росли совместно в течение

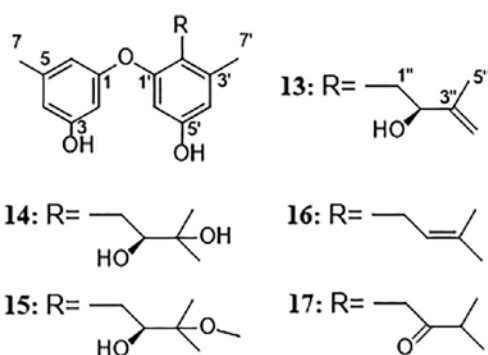


Рис. 3. Структуры соединений 13–17

двух недель. Этилацетатный экстракт полученных культур последовательно разделили на колонках с силикагелем, элюируя образующиеся метаболиты последовательно гексаном и системами гексан–этилацетат (ступенчатый градиент, 20 : 1 → 1 : 1).

Из фракции гексан–этилацетат 15 : 1 методами последовательной хроматографии на сефадексе LH-20 и обращенно-фазовой ВЭЖХ были выделены новый диорцинол J (13) и четыре известных диорцинола В–Е (14–17) [1] (рис. 3). Абсолютная конфигурация диорцинола J установлена на основании

данных NOESY-спектров и с использованием модифицированного метода Мошера.

Исследованы цитотоксическая активность выделенных соединений, а также их способность усиливать экспрессию белка теплового шока Hsp70 в клетках асцитной карциномы Эрлиха. Инкубирование клеток карциномы Эрлиха с веществами 13–17 в нетоксической концентрации (10 μM) не приводило к увеличению в клетках содержания белка теплового шока Hsp70. Однако анализ полученных после иммуноокрашивания мембран позволяет предположить, что соединение 13 в этой концентрации понижает уровень Hsp70 в клетках карциномы Эрлиха, что делает его перспективным для дальнейшего изучения в качестве противоопухолевого препарата.

Следует отметить, что из экстракта изолята гриба *A. sulphureus* ранее уже выделили один из диорцинолов.

Из среднеполярных фракций (гексан–этилацетат, 5 : 1, 1 : 1) методами последовательной хроматографии на сефадексе LH-20, нормально- и обращенно-фазовой ВЭЖХ получили пять новых пренилированных индольных алкалоидов семейства нотоамидов (18–22) (рис. 4) [2].

Молекулярная формула соединения 18 была установлена как $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ на основании данных HRESIMS m/z 466.2341 $[\text{M} + \text{H}]^+$ и была подтверждена данными ^{13}C ЯМР-спектра. Сигналы ^{13}C ЯМР-спектра 18 оказались очень близки соответствующим

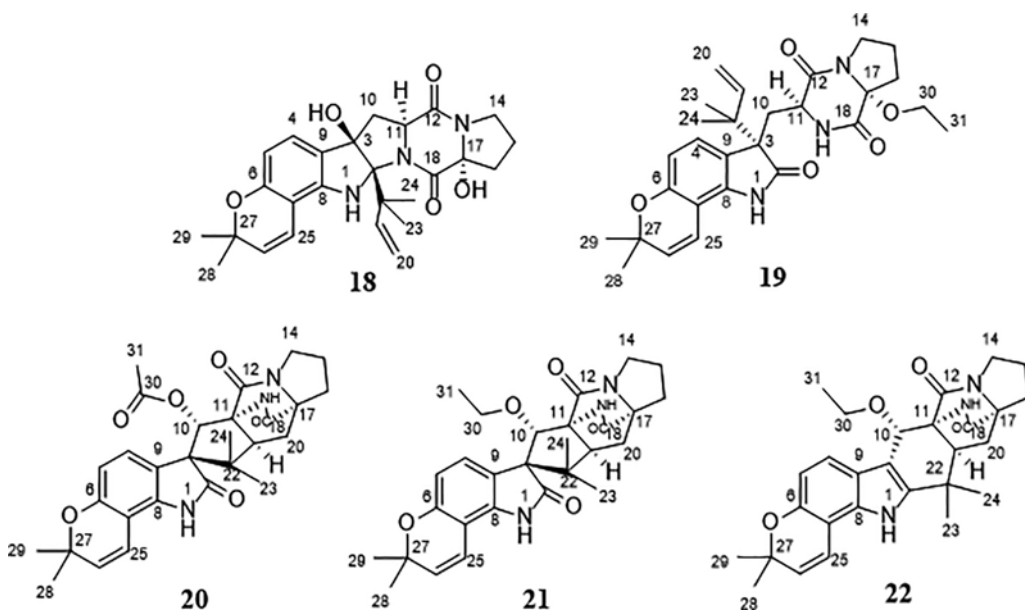


Рис. 4. Структуры соединений 18–22

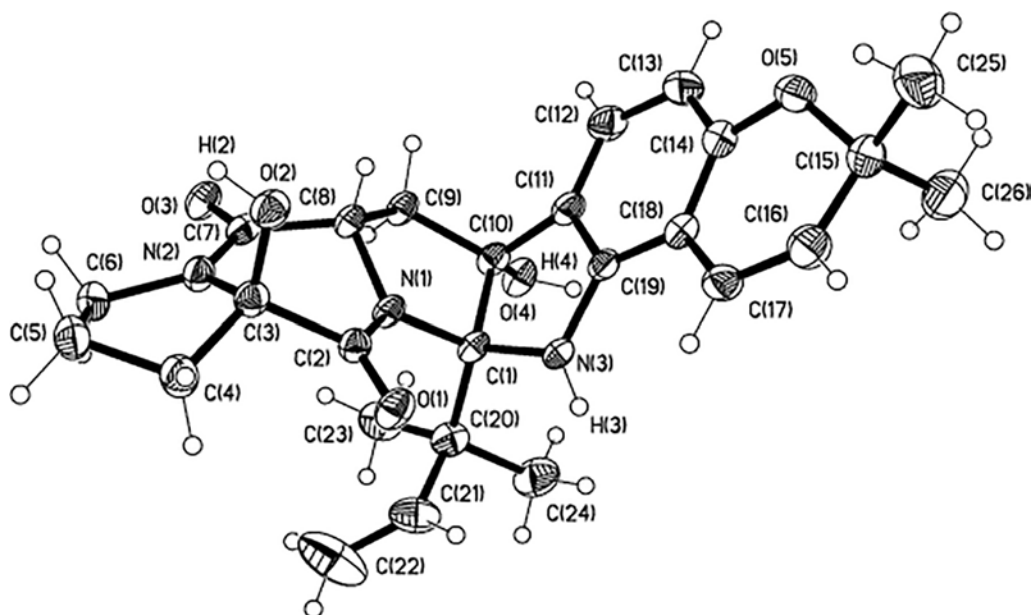


Рис. 5. Кристаллографическая структура соединения **18**

сигналам нотоамида **D** [6], за исключением сигналов атомов C-11 и C-15–C-18 в дикетопиперазиновой части. Разница в молекулярных массах в 16 единиц между **18** и нотоамидом **D** и НМВС-корреляции H-15a,b/C-16 (δ_c 37.9), C-17 (δ_c 90.3) и H-16b/C-14 (δ_c 44.8), C-15 (δ_c 20.7), C-16, C-17 и C-18 (δ_c 171.2) позволили выяснить положение спиртовой функции при атоме C-17. Молекулярная структура и относительная конфигурация **18** были подтверждены рентгеноструктурным анализом, который был выполнен на монокристалле состава $(C_{26}H_{31}N_3O_5)_2 \cdot 3H_2O$, полученном при перекристаллизации из смеси ацетон–вода (рис. 5). Абсолютная конфигурация **18** была установлена на основании данных рентгеноструктурного анализа и вычислений спектров электронного кругового дихроизма (ЭКД) в рамках нестационарной теории функционала плотности (TD-DFT). Сравнение статистически усредненного теоретического КД-спектра **18** с соответствующим экспериментальным спектром (рис. 6) показало, что оба они качественно подобны

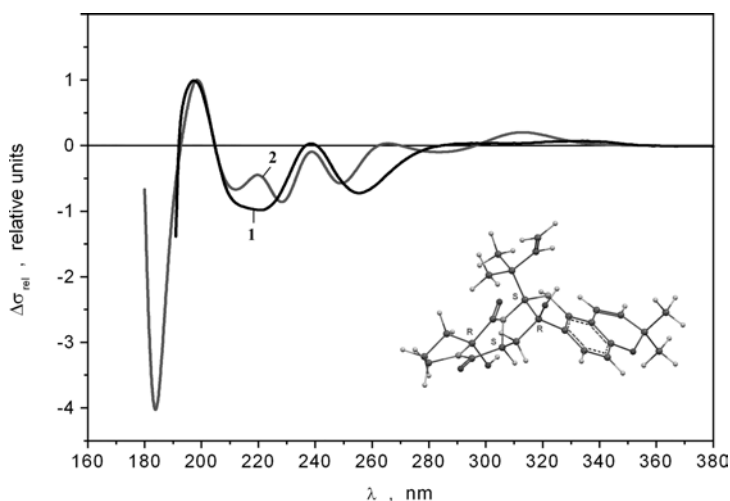


Рис. 6. Нормализованные экспериментальные (1) и статистически усредненные (2) ЭКД спектры **18**

в области $\lambda \geq 200$ нм, где наблюдались выраженные эффекты Коттона. Таким образом, абсолютная конфигурация **18** была определена как 2*S*,3*R*,11*S*,17*R*. Соединение **18** было названо 17-гидроксинотоамидом D.

Молекулярная формула соединения **19** была установлена как $C_{28}H_{35}N_3O_5$ на основании данных HRESIMS m/z 516.2469 $[M + Na]^+$ и была подтверждена данными ^{13}C ЯМР-спектра. Спектры 1H и ^{13}C ЯМР **19** близко соответствовали спектрам нотоамидов M [18] и Q [20]. Корреляции, наблюдаемые в COSY-спектре, и НМВС-корреляции H_3 -31/ C -30 (δ_C 58.8) и H_2 -30/ C -17 (δ_C 90.4) позволили установить наличие этильной группы при C -17. NOE-корреляции H -11/ H_2 -30, H_3 -31 в **19** указывали, что дикетопиперазиновое кольцо находится в *cis* конфигурации. КД-спектр **19** был практически идентичен спектрам нотоамидов M и Q, и, таким образом, его абсолютная конфигурация была установлена как 3*S*, 11*S*, 17*R*. Соединение **19** назвали 17-*O*-этилнотоамидом M.

Молекулярная формула соединения **20** была установлена как $C_{28}H_{31}N_3O_6$ на основании данных HRESIMS m/z 528.2112 $[M + Na]^+$ и была подтверждена данными ^{13}C ЯМР-спектра. 1H и ^{13}C ЯМР-спектральные данные **20** были близки к соответствующим данным для склеротиамида [21], за исключением сигнала атома H -10. Наблюдаемые НМВС-корреляции и разница молекулярных масс в 42 единицы между **20** и склеротиамидом указывали на присутствие ацетоксильной группы при C -19 в **20**. NOE корреляции H -21/ NH -19, H_3 -23 и H -10/ H -4, H_3 -24 устанавливали относительную конфигурацию **20**. В КД-спектре **20** имелись характерные эффекты Коттона при $\lambda_{202} - 11,12$, $\lambda_{225} + 7,96$ и $\lambda_{240} - 3,56$, которые были близки соответствующим эффектам для нотоамида H [19]. Таким образом, абсолютная конфигурация **20** была установлена как 3*R*, 10*S*, 11*R*, 17*S*, 21*S*. Соединение **20** было названо 10-*O*-ацетилсклеротиамидом.

Молекулярная формула соединения **21** была установлена как $C_{28}H_{33}N_3O_5$ на основании данных HRESIMS m/z 514.2316 $[M + Na]^+$ и была подтверждена данными ^{13}C ЯМР-спектра. Сигналы ^{13}C ЯМР-спектра **21** оказались очень близки соответствующим сигналам для соединения **20**, за исключением сигнала атома C -10. Корреляции, наблюдаемые в COSY-спектре, и НМВС-корреляции H_3 -31/ C -30 (δ_C 67.9) и H_2 -30/ C -10 (δ_C 80.3) предполагают наличие этилового эфира при C -10 в **21**. Относительная конфигурация **21** была определена на основании наблюдаемых NOE-корреляций между H -21 и H_3 -23, NH -19 и между H -10 и H_3 -24, H -4. КД-спектр **21** был практически идентичен спектру соединения **20**, устанавливая его абсолютную конфигурацию как 3*R*, 10*S*, 11*R*, 17*S*, 21*S*. Соединение **21** было названо 10-*O*-этилсклеротиамидом.

Молекулярная формула соединения **22** была установлена как $C_{28}H_{33}N_3O_4$ на основании данных HRESIMS m/z 498.2332 $[M + Na]^+$ и была подтверждена данными ^{13}C ЯМР-спектра. 1H и ^{13}C ЯМР-спектральные данные **22** были близки к таковым для нотоамида F [19], за исключением сигнала C -10. Положение этилового эфира при C -10 определяли так же, как и для соединения **21**. В КД-спектре **22** имелись характерные эффекты Коттона при $\lambda_{203} - 16,25$, $\lambda_{224} + 16,59$ и $\lambda_{247} - 1,77$, которые были в хорошем соответствии с эффектами для нотоамида F. Таким образом, абсолютная конфигурация **22** была установлена как 10*S*, 11*R*, 17*S*, 21*S*. Соединение **22** названо 10-*O*-этилнотоамидом R.

Мы наблюдали соединения **19** и **21** в исходном этилацетатном экстракте совместной культуры грибов, используя метод ВЭЖХ-МС. 10-*O*-этиловый эфир нотоамида R (**22**) не был обнаружен в этом экстракте. Таким образом, **22** может быть не природным метаболитом, а возникшим в процессе выделения.

Кроме новых соединений из этилацетатного экстракта сокультуры грибов были также получены (–)-нотамид В, нотамид С, дегидронотамид С, нотамид D, нотамид F, нотамид Q, 17-эпи-нотамид Q, нотамид M и склеротиамид.

Исследовано действие ряда выделенных алкалоидов на формирование колоний клеток 22Rv1 простаты человека. Показано, что алкалоиды 17-*O*-этилнотоамид M и нотамид M в концентрации 10 мкМ ингибируют формирование колоний этих клеток на 25 и 55 % соответственно.

Также проведено обратное совместное культивирование этих двух грибов с инокуляцией мицелия гриба *A. sulphureus* к семидневной культуре *I. felina*, выращенной на рисовой среде. Из этилацетатного экстракта совместной культуры был получен новый оксирапентин L (**23**) (рис. 7) совместно с известными оксирапентинами А, В, D-I [17].

Спектр ESIMS высокого разрешения для соединения **23** содержит пик $[M + Na]^+$ при m/z 351.0969 с характерным для одного атома хлора изотопным расщеплением. Эти данные указывают на молекулярную формулу $C_{16}H_{21}ClO_5$ (рассчитано для $C_{16}H_{21}ClNaO_5$, 351.0970), соответствующую шести эквивалентам двойной связи.

Прямое сравнение спектров 1H и ^{13}C ЯМР-соединения **23** со спектрами известного оксирапентина E [22] выявило ряд сходств. Спектры включают сигналы двух метилов (δ_C 25.1, 22.1, δ_H 1.40, 1.25), одного метилена (δ_C 34.9, δ_H 2.52, 1.68), одного оксигенированного метина (δ_C 72.6, δ_H 3.72) и одного четвертичного sp^3 -гибридизованного атома углерода, связанного с кислородом (δ_C 76.1). НМВС-корреляции от H-2 (δ_H 3.72) к C-3 (δ_C 34.9) и C-4 (δ_C 57.8), от H₂-3 (δ_H 2.52, 1.68) к C-1 (δ_C 76.1), C-2 (δ_C 72.6), C-4 и C-9 (δ_C 70.7), а также НМВС кросс-пики от H₃-10 (δ_H 1.25) и H₃-11 (δ_H 1.40) к C-1 и C-2 подтверждают, что пирановое кольцо в соединении **23** идентично таковому в структуре оксирапентинов E и G [23]. Строение цикла было установлено НМВС-корреляциями от H-5 (δ_H 3.35) к C-4, C-6 (δ_C 64.9) и C-7 (δ_C 111.4), от H-6 (δ_H 4.90) к C-4, C-5 (δ_C 63.7), C-7 и C-8 (δ_C 71.0) и от H-9 (δ_H 4.13) к C-4, C-5, C-7 и C-8. Структура и положение боковой цепи были определены НМВС-корреляциями от H-4' к C-7, C-2' (δ_C 111.8), C-3' (δ_C 136.2) и C-5' (δ_C 20.9), от H₃-5' (δ_H 1.90) к C-2', C-3' и C-4' (δ_C 116.4), а также от H-6 к C-1' (δ_C 198.2). Эти данные показывают, что соединение **23** является производным оксирапентина G с метилбутадиенилиденовой боковой цепью. Положение атома хлора при C-2' подтверждается величиной химического сдвига сигнала C-2' в соединении **23**, сравнимой с подобной в спектре известного трункатеола A [24].

ROESY-корреляции H-2/H₃-10 и H₃-11, H-3 β /H-5 и H-3 α /H-9, а также несомненное биогенетическое родство с известными оксирапентинами G и F [23] позволили предложить абсолютные конфигурации всех хиральных центров соединения **23**, как изображено на рис. 7. Следует отметить, что недавно были опубликованы несколько структурно близких оксирапентинам соединений, содержащих алленовую боковую цепь [24]. Тем не менее оксирапентин L является первым и единственным примером природного соединения с хлороалленовым фрагментом.

Показано, что оксирапентин L не проявляет цитотоксической активности в отношении опухолевых клеток рака простаты человека 22Rv1, PC-3 и LNCaP и мышечных нетрансформированных спленоцитов и эритроцитов в концентрации до 100 мкМ.

Материалы и методы

Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin Elmer 343 (Германия). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали в $CDCl_3$ на спектро스코пах Bruker Avance-500 (500.13 и 125.77 МГц соответственно) и Bruker Avance III-700 (700.13 и 176.04 МГц соответственно), внутренний стандарт – Me_4Si . Масс-спектры получены на масс-спектрометре Maxis Impact II Q-TOF (Bruker). ЭКД спектры были измерены с помощью Chirascan-Plus CD спектрометра в метаноле. Колоночную хроматографию проводили на сефадексе LH-20 (GE Healthcare, Швеция). Препаративную ВЭЖХ проводили на хроматографе Shimadzu LC-20AT (Япония) на колонках Supelco Discovery C-18 (5 мкм, 4,6 × 250 мм), YMC ODS-AM (5 мкм, 10 × 250 мм), YMC-Pack SIL (5 мкм, 10 × 250 мм). Для ТСХ использовали пластинки с закрепленным слоем силикагеля (5–17 мкм, Sorbfil, Россия).

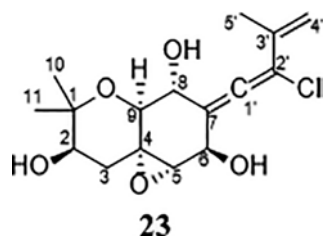


Рис. 7. Структура соединения **23**

Штамм *Isaria felina* был выделен из образца донных осадков (Южно-Китайское море, побережье Вьетнама, глубина 10 м), штамм *Aspergillus sulphureus* – из илистого песка восточносахалинского шельфа (Охотское море, глубина 26 м). Штаммы были идентифицированы на основании морфологических данных к.б.н. Н.Н. Киричук (ТИБОХ ДВО РАН), хранятся в Коллекции морских микроорганизмов, ТИБОХ, Владивосток, Россия, с кодами КММ 4640 для *A. sulphureus* и КММ 4639 для *I. felina*.

Ферментацию проводили при 25 °С в 30 колбах Эрленмейера (500 мл), каждая из которых содержала 20 г риса, 20 мг дрожжевого экстракта, 10 мг $\text{K}_2\text{H}_2\text{PO}_4$ и 40 мл натуральной морской воды.

Таким образом, при совместном твердофазном культивировании морских грибов-микромисетов *A. sulphureus* и *I. felina* были получены пять новых алкалоидов семейства нотоамидов, новый оксирапентин L и новый диорцинол J. Ранее эти соединения при раздельном культивировании грибов не выделялись.

Работа выполнена с использованием культур Коллекции морских микроорганизмов (КММ ТИБОХ ДВО РАН) и оборудования Дальневосточного центра структурных молекулярных исследований (ЯМР- и масс-спектрометрии) (ЦСМИ) ТИБОХ ДВО РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлева О.И., Киричук Н.Н., Денисенко В.А., Дмитренко П.С., Юрченко Е.А., Минько Е.М., Афиятуллово Ш.Ш. Новый диорцинол J, полученный при совместном культивировании морских грибов *Aspergillus sulphureus* и *Isaria felina* // Химия природ. соединений. 2016. № 2. С. 200–202.
2. Afiyatullof S.S., Zhuravleva O.I., Antonov A.S., Berdyshev D.V., Pivkin M.V., Denisenko V.A., Popov R.S., Gerasimenko A.V., von Amsberg G., Dyshlovoy S.A., Leshchenko E.V., Yurchenko A.N. Prenylated indole alkaloids from co-culture of marine-derived fungi *Aspergillus sulphureus* and *Isaria felina* // J. Antibiot. 2018. Vol. 71, N 10. P. 846–853.
3. Bertrand S., Schumpp O., Bohni N., Monod M., Gindro K., Wolfender J.-L. De Novo Production of Metabolites by Fungal Co-culture of *Trichophyton rubrum* and *Bionectria ochroleuca* // J. Nat. Prod. 2013. Vol. 76. P. 1157–1165.
4. Brakhage A.A., Schroeckh V. Fungal secondary metabolites – strategies to activate silent gene clusters // Fungal Genet. Biol. 2011. Vol. 48. P. 15–22.
5. Cueto M., Jensen P.R., Kauffman C.A., Fenical W., Lobkovsky E., Clardy J. Pestalone, a new antibiotic produced by a marine fungus in response to bacterial challenge // J. Nat. Prod. 2001. Vol. 64. P. 1444–1446.
6. Kato H., Yoshida T., Tokue T., Nojiri Y., Hirota H., Ohta T., Williams R.M., Tsukamoto S. Notoamides A–D: Prenylated indole alkaloids isolated from a marine-derived fungus, *Aspergillus* sp. // Angew. Chem. Int. Ed. 2007. Vol. 46, N 13. P. 2254–2256.
7. Keller N.P., Turner G., Bennett J.W. Fungal secondary metabolism – From biochemistry to genomics // Nat. Rev. Microbiol. 2005. Vol. 3. P. 937–947.
8. Kossuga M.H., Ferreira A.G., Sette L.D., Berlinck R.G.S. Two polyketides from a co-culture of two marine-derived fungal strains // Nat. Prod. Comm. 2013. Vol. 8, N 6. P. 721–724.
9. Li C., Wang J., Luo C., Ding., Cox D.G. A new cyclopeptide with antifungal activity from the co-culture broth of two marine-mangrove fungi // Nat. Prod. Res. 2014. Vol. 28, N 9. P. 616–621.
10. Marmann A., Aly A.H., Lin W.H., Wang B.G., Proksch P. Co-cultivation – a powerful emerging tool for enhancing the chemical diversity of microorganisms // Mar. Drugs. 2014. Vol. 12. P. 1043–1065.
11. Oh D.-C., Kauffman C.A., Jensen P.R., Fenical W. Induced production of emericellamides A and B from the marine-derived fungus *Emericella* sp. in competing co-culture // J. Nat. Prod. 2007. Vol. 70. P. 515–520.
12. Oh D.-C., Jensen P.R., Kauffman C.A., Fenical W. Libertellenones A–D: Induction of cytotoxic diterpenoid biosynthesis by marine microbial competition // Bioorg. Med. Chem. 2005. Vol. 13. P. 5267–5273.
13. Pel H.J. et al. Genome sequencing and analysis of the versatile cell factory *Aspergillus niger* CBS 513.88 // Nat. Biotechnol. 2007. Vol. 25. P. 221–231.
14. Pettit R.K. Mixed fermentation for natural product drug discovery // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2009. Vol. 83, N 1. P. 19–25.
15. Schneider P., Misiek M., Hoffmeister D. In vivo and in vitro production options for fungal secondary metabolites // Mol. Pharmacol. 2008. Vol. 5, P. 234–242.
16. Smetanina O.F., Yurchenko A.N., Afiyatullof Sh.Sh., Kalinovsky A.I., Pushilin M.A., Khudyakova Yu.V., Slinkina N.N., Ermakova S.P., Yurchenko E.A. Oxirapentyns B–D produced by a marine sediment-derived fungus *Isaria felina* (DC.) Fr. // Phytochem. Lett. 2012. Vol. 5. P. 165–169.

17. Smetanina O.F., Yurchenko A.N., Ivanets E.V., Kalinovsky A.I., Khudyakova Y.V., Dyshlovoy S.A., Amsberg G., Yurchenko E.A., Afiyatullof Sh.Sh. Unique prostate cancer-toxic polyketides from marine sediment-derived fungus *Isaria felina* // *J. Antibiot.* 2017. Vol. 70. P. 856–858.
18. Tsukamoto S., Kawabata T., Kato H., Greshock T.J., Hirota H., Ohta T., Williams R.M. Isolation of antipodal (-)-versicolamide B and notoamides L-N from a marine-derived *Aspergillus* sp. // *Org. Lett.* 2009. Vol. 11, N 6. P. 1297–1300.
19. Tsukamoto S., Kato H., Samizo M., Nojiri Y., Onuki H., Hirota H., Ohta T. Notoamides F–K, prenylated indole alkaloids isolated from a marine-derived *Aspergillus* sp. // *J. Nat. Prod.* 2008. Vol. 71, N 12. P. 2064–2067.
20. Tsukamoto S., Umaoka H., Yoshikawa K., Ikeda T., Hirota H. Notoamide O, a structurally unprecedented prenylated indole alkaloid, and notoamides P-R from a marine-derived fungus, *Aspergillus* sp. // *J. Nat. Prod.* 2010. Vol. 73, N 8. P. 1438–1440.
21. Whyte A.C., Gloer J.B., Wicklow D.T., Dowd P.F. Sclerotiamide: A new member of the paraherquamide class with potent antiinsectan activity from the sclerotia of *Aspergillus sclerotiorum* // *J. Nat. Prod.* 1996. Vol. 59, N 11. P. 1093–1095.
22. Yurchenko A.N., Smetanina O.F., Khudyakova Y.V., Kirichuk N.N., Chaikina E.L., Anisimov M.M., Afiyatullof S.S. New oxirapentyn E from marine isolate of the fungus *Isaria felina* // *Chem. Nat. Compd.* 2013. Vol. 49, N 5. P. 857–860.
23. Yurchenko A.N., Smetanina O.F., Kalinovsky A.I., Pushilin M.A., Glazunov V.P., Khudyakova Y.V., Kirichuk N.N., Ermakova S.P., Dyshlovoy S.A., Yurchenko E.A., Afiyatullof S.S. Oxirapentyns F–K from the Marine-Sediment-Derived Fungus *Isaria felina* KMM 4639 // *J. Nat. Prod.* 2014. Vol. 77. P. 1321–1328.
24. Zhao Y., Si L., Liu D., Proksch P., Zhou D., Lin W. Truncateols A–N, new isoprenylated cyclohexanols from the sponge-associated fungus *Truncatella angustata* with anti-H₁N₁ virus activities // *Tetrahedron.* 2015. Vol. 71, N 18. P. 2708–2718.
25. Zhuravleva O.I., Afiyatullof Sh.Sh., Vishchuk O.S., Denisenko V.A., Slinkina N.N., Smetanina O.F. Decumbenone C, a new cytotoxic decaline derivative from the marine fungus *Aspergillus sulphureus* KMM 4640 // *Arch. Pharm. Res.* 2012. Vol. 35. P. 1757–1762.
26. Zuck K.M., Shipley S., Newman D.J. Induced production of N-formyl alkaloids from *Aspergillus fumigatus* by co-culture with *Streptomyces peucetius* // *J. Nat. Prod.* 2011. Vol. 74. P. 1653–1657.