

Влияние вальпроевой кислоты на антимикробную активность грибов рода *Emericellopsis*

Научный руководитель – Садыкова Вера Сергеевна

Соколов Владимир Владимирович

Сотрудник

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.

Гаузе, Москва, Россия

E-mail: sokolov.mycology@gmail.com

Описано более 3500 биологически активных вторичных метаболитов (ВМ) микромицетов, а их потенциальное количество на порядки выше. Гены, необходимые для синтеза ВМ, располагаются и регулируются группами (кластерами), и не все кластеры экспрессируются при стандартном культивировании в лаборатории. Один из уровней регуляции экспрессии генов – ремоделирование хроматина за счёт ацетилирования/деацетилирования определённых участков гистонов, и ингибированием деацетилаз гистонов (histone deacetylase, HDAc) можно добиться изменения экспрессии генов, участвующих в биосинтезе ВМ. Один из ингибиторов HDAc, вальпроевая кислота (ВК), использовался для увеличения разнообразия ВМ в культурах микромицетов, что позволило описать новые биологически активные ВМ [2, 3].

В работе оценивалась антимикробная активность экстрактов культуральной жидкости двух штаммов, продуцирующих соединения с антимикробной активностью: *Emericellopsis alkalina* E101 и *Emericellopsis* sp. E102 при культивировании с ВК (50 mM) и без неё. Антимикробную активность EtOAc экстрактов оценивали диско-диффузионным методом, Rf активных компонентов определяли в системе EtOAc:MeOH 4:1 с биоавтографией после ТСХ.

При культивировании с добавлением ВК наблюдалось увеличение активности EtOAc экстракта *E. alkalina* E101 в отношении *Aspergillus niger*: диаметр зоны подавления роста составил 20 мм (11 мм без ВК). Значения Rf активных компонентов экстрактов при культивировании с ВК и без неё не отличались, находясь в пределах 7,7 – 9,1. Активные метаболиты *E. alkalina* E101, пептаболы эмерициллипины [1], обладают аналогичной подвижностью в системе EtOAc:MeOH 4:1 на силикагеле, и можно сделать предположение об увеличении их количества при культивировании продуцента с ВК.

При культивировании *Emericellopsis* sp. E102 на картофельно-глюкозном бульоне экстракт не проявлял активности в отношении *Escherichia coli*. При культивировании с ВК экстракт был активен, значение Rf активного компонента – 7,5 – 9,0. ВК, вероятно, активирует синтез активных в отношении *E. coli* метаболитов на картофельно-глюкозной питательной среде.

Применение вальпроевой кислоты или других ингибиторов HDAc может быть полезно как для изучения разнообразия ВМ микромицетов, представляющих интерес для фармакологии, так и в процессе наработки идентифицированных ВМ для дальнейшего изучения.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «НИИНА».

Источники и литература

- 1) Kuvarina A.E., Gavryushina I.A., Kulko A.B., Ivanov I.A., Rogozhin E.A., Georgieva M.L., Sadykova V.S. The emericellipsins A–E from an alkalophilic fungus *Emericellopsis alkalina* show potent activity against multidrug-resistant pathogenic fungi // Journal of Fungi. 2021. V. 7. No. 2: 153.

- 2) Pillay L.C., Nekati L., Makhwitine P.J., Ndlovu S.I. Epigenetic activation of silent biosynthetic gene clusters in endophytic fungi using small molecular modifiers // *Frontiers in Microbiology*. 2022. V. 13: 815008.
- 3) Zutz C., Bacher M., Parich A., Kluger B., Gacek-Matthews A., Schuhmacher R., Wagner M., Rychli K., Strauss J. Valproic acid induces antimicrobial compound production in *Doratomyces microspores* // *Frontiers in Microbiology*. 2016. V. 7: 510.