

УДК 579.663:615.331

К.С. Потапенко, Н.В. Коротаєва, В.О. Іваниця

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна,
e-mail: korotaeva.n@onu.edu.ua

ВТОРИННІ МЕТАБОЛІТИ МОРСЬКИХ АКТИНОБАКТЕРІЙ З АНТИБІОТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

Морські актинобактерії є активними продуцентами та невикористаним багатим джерелом різноманітних біологічно активних вторинних метаболітів, таких як антибіотики, протипухлинні, протівірусні та протизапальні сполуки, біопестициди, гормони росту рослин, пігменти, ферменти, інгібітори ферментів. У цьому огляді представлено дані сучасних джерел літератур, в тому числі, за період з 2017 по 2021 роки безпосередньо про різноманітні біоактивні сполуки, які продукують морські актинобактерії, їх антибіотичну активність та біотехнологічний потенціал, наведено основні групи вторинних метаболітів та їх продуценти.

Ключові слова: морські актинобактерії, вторинні метаболіти, біоактивні речовини, антимікробна активність, протипухлинна активність

На сьогодні існує нагальна потреба в нових антибіотиках для боротьби з інфекційними хворобами та раком, що стали основними загрозами світовому здоров'ю людини [1]. Найбільш перспективним джерелом низькомолекулярних антибіотичних сполук історично вважаються мікроорганізми ґрунтового походження, в першу чергу актиноміцети [2, 3]. Проте, поступове виснаження біотопів суходолу як джерел нових біологічно активних сполук, на тлі і без того досить жорсткого відбору, який проходять всі потенційні клінічно значущі сполуки, створило умови для всебічного розширення горизонту пошуків нових сполук. Мікробіота моря сформувалась набагато раніше і в різноманітніших природних умовах ніж мікробіота суходолу та є значно менше вивченою в усіх аспектах. Дослідження біологічної активності низькомолекулярних сполук морського походження, зокрема на предмет антимікробної та цитостатичної активності, можна сміливо назвати одним з головних напрямків прикладних біологічних досліджень протягом останніх 20 років. У зв'язку з цим деякі автори навіть пропонують термін «морська фармакологія» [4].

Актинобактерії представляють одну з найбільших груп прокаріотних мікроорганізмів, яка включає грампозитивні бактерії, що мають різні морфологічні характеристики росту. Це аеробні або анаеробні, ниткоподібні, споруотворювальні бактерії, які зустрічаються у водному та наземному середовищі існування [5].



З плином часу, класифікація актинобактерій змінюється через отримання нової інформації про них за застосування молекулярних інструментів дослідження. На основі секвенування 16S рРНК та аналізу родинних зв'язків тип *Actinobacteria* входить до домену *Bacteria* і включає шість класів (*Acidimicrobiia*, *Actinobacteria*, *Coriobacteriia*, *Nitriliruptoria*, *Rubrobacteria*, *Thermoleophilia*) та 34 порядки [6]. Серед актинобактерій представники роду *Streptomyces* характеризується як найважливіші продуценти біоактивних мікробних метаболітів [7].

В порівнянні з іншими бактеріями геном актинобактерій досить великий і варіює від 1 до 12 Мб, має обмежену кількість плазмід [8] та характеризується високим (60–75%) вмістом ГЦ пар в ДНК [9]. Актинобактерії демонструють велику різноманітність різних характеристик, зокрема толерантність до вологи, середовища проживання, відношення до рН та температури [10, 11].

Перше відкриття морської актинобактерії відбулося в 1984 році. З тих пір у водних системах по всьому світу було виявлено багато представників морських актинобактерій, з яких окремі види дуже поширені у Світовому океані [10]. Термін "морські мікроорганізми" до цього часу є досить умовним, оскільки йому немає чіткого визначення. Тому автори цієї статті використовують термін "морські мікроорганізми" в розумінні мікроорганізми, що ізолювані з морського середовища.

Морські актинобактерії можна знайти в будь-якій частині океану, наприклад, у товщі води, осаді, глибокому морі, а також у поєднанні з водоростями, губками та іншими морськими організмами. Взаємодія з іншими гідробіонтами може стимулювати унікальну хімічну екологію та формування нових вторинних метаболітів [12]. Біологічну різноманітність морських актинобактерій тільки починають вивчати та експлуатувати для виявлення нових біологічно активних сполук, а їх видова різноманітність досі залишається мало вивченою.

У актинобактерій, які є найважливішим джерелом біологічно активних природних продуктів для клінічного або фармацевтичного застосування, виявлено понад 5000 вторинних метаболітів з антибіотичною активністю. За прогнозами ці бактерії можуть виробляти до 150 000 різних хімічних протимікробних агентів [13].

Вторинні метаболіти актинобактерій відомі різноманітною біологічною активністю. Приблизно 23 000 антибіотиків було виявлено у різних мікроорганізмів, з них (~ 10 000) у актинобактерій. Серед актинобактерій рід *Streptomyces* становить основне джерело біоактивних молекул, оскільки бактерії кожного штаму виробляють приблизно 10–20 вторинних метаболітів з антимікробною, протипухлинною чи протизапальною активністю [14].

Сучасна наука розглядає вторинні метаболіти як групу низькомолекулярних, структурно різноманітних і складних біоактивних сполук. Встановлено, що активна стадія синтезу цих молекул у мікроорганізмів відбувається в кінці експоненціальної та на початку стаціонарної фази росту. Їх продукція починається на етапі виснаження поживних речовин та в несприятливих умовах середовища проживання.



На відміну від основних метаболітів, біосинтетичні шляхи, що використовуються для виробництва цих молекул, численні та до кінця не вивчені [15]. Серед ключових шляхів біосинтезу вторинних метаболітів з антибактеріальною активністю найкраще характеризуються нерибосомні (ключовий фермент пептидсинтетаза), β -лактамі, полікетидні (типу I – III, ключовий фермент полікетидсинтаза), рибосомно-полікетидні, олігоцукридні та шикімачні шляхи. Гени, відповідальні за біосинтез вторинних метаболітів, згруповані разом у невеликій кількості кластерів [16].

Підвищений інтерес до нових антибіотиків, отриманих із вторинних метаболітів морських бактерій, пов'язаний із досягненнями біотехнології останнього десятиліття [16,17]. Вони базуються на виявлених механізмах синтезу метаболітів за допомогою полікетидсинтаз [18,19] та нерибосомних пептидсинтетаз [20, 21], які є біосинтетичними шляхами, що широко використовуються морськими мікроорганізмами для виробництва антимікробних речовин [22].

Морські актинобактерії є перспективними кандидатами для виробництва вторинних метаболітів, які досліджуються як антибіотики та імуносупресори в медицині та ветеринарії [5].

Морське середовище відрізняється від наземного, тому морські актинобактерії мають особливі властивості та пристосування до специфічних умов морського середовища. В результаті морські актинобактерії здатні виробляти нові типи вторинних метаболітів, що відрізняється від актинобактерій з суходолу [23]. Саме тому морські мікроорганізми вважаються перспективним ресурсом нових біоактивних метаболітів, а саме макролідів, циклічних пептидів, полікетидів, терпенів, алкалоїдів та стероїдних алкалоїдів [24].

В таблиці наведено перелік біологічно активних сполук, що синтезують морські актинобактерії, виявлені в період з 2017 по 2020 рр.

Алкалоїди. Два рідкісних стероїдних алкалоїди *анандини* А і В, отримані з морської актинобактерії *Streptomyces anandii* H41-59, виділеної із зразка морського осаду з мангрової зони в Південно-Китайському морі. Анандин А виявив помірний пригнічувальний ефект проти трьох ліній клітин пухлин людини MCF-7 (клітинної лінії аденокарциноми протоків молочної залози людини), SF-268 (клітинної лінії гліобластоми людини) і NCI-H460 (клітинної лінії епітеліальної карциноми легенів людини) зі значеннями концентрації напівмаксимального пригнічення (PK_{50}) 7,5; 7,9; 7,8 мкМ, відповідно [25].

Дослідження штаму актинобактерії морського походження *Verrucosipora sp.* FIM06025, виділеного із зразка морської губки, відібраної зі Східно-Китайського моря, привело до відкриття нового алкалоїда 2-(гідроксиметил)-3-(2-(гідроксиметил)-3-метилазиридин-1-іл)(2-гідроксифеніл) метанона. Дослідження його біоактивності показало, що ця сполука демонструє широкий спектр антимікробної активності зі значеннями мінімальної пригнічувальної концентрації (МПК) в діапазоні від 3,4 до 200 мкМ проти *H. pylori*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *C. albicans* та *E. faecium* [26].

Дві біологічно активні сполуки були виділені із стрептоміцета *Streptomyces bingchenggensis* ULS14 ізольованого із зразків осаду лагуни Лагос, Нігерія. Структуру вилучених сполук визначали за допомогою спек-



Таблиця
Table

Біологічно активні сполуки морських актинобактерій, виявлені в період з 2017 по 2020 рр
Biologically active compounds of marine actinobacteria detected for the period from 2017 to 2020

Сполука	Штам	Джерело виділення	Посилання
Анандини А і В	<i>Streptomyces anandii</i> H41-59	Морський осад мангрової зони в Південно-Китайському морі	Yang-MeiZ., et al. 2017
Алкалоїд 2-(гідроксиметил)-3-(2-гідроксиметил)-3-метилазиридин-1-іл) (2-гідроксибеніл) метанон	<i>Verrucosispora</i> sp. FIM06025	Морська губка з Східно-Китайського моря	Ming-Hong C., et al. 2019
Дві сполуки структурно подібні до поліциклічного ксантону (кігаміцину) та індокарбазолу (стауроспорину) відповідно	<i>Streptomyces bingchengensis</i> ULS14	Осад лагуни Лагос, Нігерія	Isaac Adeyemi Adeleye, et al. 2019
Похідні 3-феніл-пропанової кислоти.	<i>Streptomyces coelicolor</i> LY001	Внутрішні тканини морської губки <i>Calyspongia siphonella</i> з Червоного моря	Shaala L. A., et al. 2020
Мікромонохаліман В (диптерпеноїд)	<i>Microtonospora</i> sp. WMMC-218	Морська асцидія з акваторії Флориди	Zhang Y., et al. 2017
Мариноціаніни А-Г (бромпохідні меротерпеноїдів)	<i>Streptomyces</i> sp. CNS-284 <i>Streptomyces</i> sp. CNY-960	Морський осад в районі Соломонових островів	Asolkar R.N., et al. 2017
Сахарохінолін	<i>Saccharomonospora</i> sp. CNQ-490	Морський осад біля пристані Скриппса в Ла-Хойї (Каліфорнія, США)	Le T. C., et al. 2019
Гуаханолід А	<i>Streptomyces</i> sp. RKBHB7	Корали роду <i>Eunicea</i> sp.	Marchbank D. H., et al. 2020



Продовження таблиці

Нокардіопсистици А-С	<i>NoCARDiopsis sp.</i> HB-1378	Морська губка <i>Theonella sp.</i>	Xu D., et al. 2018
Аказаміцин	<i>Nonotrigaea sp.</i> AKA32	Морська вода з глибини 800 м у затоці Сагамі, Японія	Yang T., et al. 2019
Фридаміцин D	<i>Streptomycetes sp.</i> DSD011	Морський осад біля узбережжя острова Гігантес, Ілоїло	Sabido E. M., et al. 2020
16-деметилрїфаміцини	<i>Microtopospora sp.</i> TP-A0468	Морська вода затоки Тояма, Японія	Zhou Q., et al. 2019
Сеалутоміцини А- D	<i>Nonotrigaea sp.</i> MM565M-173N2	Глибоководний осад біля узбережжя Санріку, Японія	Cheng C., et al. 2017
Петроцидин А	<i>Streptomycetes sp.</i> SBT348	Середземноморська губка <i>Petrosia ficiformis</i> , біля островів Поллонія і Мілос, Греція	Cheng C., et al. 2017
Тетрокарцин Q	<i>Microtopospora carbonacea</i> LS276	Губка <i>Gelliodes carnosus</i> з затоки Лін-шуй, Китай	Gong T., et al. 2018
Актинозин А	<i>Streptomycetes sp.</i> Call-36	Морська губка <i>Callispongia sp.</i> , з Червоного моря	Shaalal A., et al. 2019
Дезертоміцин G	<i>Streptomycetes althioiticus</i> MSM3.	Водорості <i>Ulva sp.</i> з Кантабрійського моря	Braña A.F. et al. 2019
Стрептодепептиди P11A і P11B	<i>Streptomycetes sp.</i> P11-23B	Морський осад з берегової лінії узбережжя Східно-Китайського моря	Xuwei Yea, et al. 2017
Ненасичені кетожирні кислоти (6E,8Z)- і (6E,8E)-5-оксо-6,8-тетрадекадієнових кислот	<i>Microsoccus sp.</i> C5-9	Кам'янистий корал <i>Catalaphyllia sp.</i> , Осака, Японія	Sharma A. R., et al. 2020
Флавоноїди 6-лавандуліл-7-метокси-5,2',4'-тригідроксифлаванон і 5'-лавандуліл-4'-метокси-2,4,2',6'-тетрагідроксилахалькон	<i>Streptomycetes sp.</i> G246	Губка <i>Halichondria raiiacea</i> біля острова Сон Тра, Дананг, В'єтнам	Sao D., et al. 2020



троскопічного аналізу, включаючи мас-спектрометр з йонізацією та ядерно магнітний резонанс та виявили, що сполука ULDF4 структурно подібна до поліциклічного ксантону, кігаміцину, а сполука ULDF5 за структурою подібна до індокарбазолу, стауроспорину. Сполуки ULDF4 та ULDF5 виявляють цитотоксичну дію щодо лінії клітин HeLa (карцинома шийки матки людини) зі значенням PK_{50} 0,034 мкМ та 0,075 мкМ, відповідно. Це дослідження вперше виявило протипухлинний потенціал актиноміцетів з лагуни Лагос, який рекомендовано використовувати в терапевтичних цілях [27].

Штам актинобактерії *Streptomyces coelicolor* LY001, виділений з внутрішніх тканин морської губки *Callispongia siphonella* Червоного моря, продукує три нові природні хлоровані похідні 3-фенілпропанової кислоти. Усі виявлені хлоровані похідні 3-фенілпропіонової кислоти виявляють антимікробну активність щодо *Escherichia coli* і *Staphylococcus aureus* [28].

Терпеноїди. Мікромонохаліман В, отриманий з морської актинобактерії *Micromonospora sp.* WMMC-218, асоційованої з морською асцидією, виділеної в акваторії Флориди, виявляє помірну антибактеріальну активність проти стійкого до метициліну *Staphylococcus aureus* з МПК– 40 мкМ [29].

Мариноціаніни А-Е – цитотоксичні бром-феназинонові меротерпеноїди, що були очищені з культур двох штамів актинобактерій *Streptomyces sp.* CNS-284 та *Streptomyces sp.* CNY-960, виділених із зразків морських відкладень, зібраних в районі Соломонових островів. Вони демонструють цитотоксичну активність щодо НСТ-116 (клітинної лінії раку товстої кишки людини). Ці сполуки також пригнічують стійкі до амфотерицину *Candida albicans* та *Staphylococcus aureus*. Похідні мариноціаніну виявили високу протигрибкову активність щодо стійкого до амфотерицину *C. albicans* зі значенням МПК– 0,95 мкМ. На додаток до антимікробної активності вони показали високу цитотоксичну активність на клітинній лінії НСТ-116 зі значеннями PK_{50} – 0,049 та 0,029 мкМ, відповідно. Дослідження зв'язку структура–активність цих сполук виявили залежність біоактивності від терпенових субструктур [30].

Сахарохінолін – алкалоїдний меротерпеноїд, утворений актинобактерією *Saccharomonospora sp.* CNQ-490, який було ізольовано зі зразків осадів, виділених з глибини 45 м біля пристані Скрипса в Ла-Хойї (Каліфорнія, США). Проведений філогенетичний аналіз дав підстави виділити цю актинобактерію в нову оперативну таксономічну одиницю у роду *Saccharomonospora*. Сахарохінолін володіє значною цитотоксичністю для клітинної лінії НСТ-116 зі значенням PK_{50} , що дорівнює 10 мкМ. Ця сполука також може пригнічувати процес проліферації клітин [31].

Гуанаханолід А – це меротерпеноїд, який виділено та очищено з актинобактерії *Streptomyces sp.* RKBV7, ізольованої з коралів роду *Eunicea*. Ця сполука виявляє помірну цитотоксичну активність на клітинних лініях ракових клітин людини НТВ-26 (аденокарцинома молочної залози), НСТ-116 та MCF-7 зі значеннями PK_{50} – 10,1; 11,9 та 7,8 мкМ, відповідно [32].

Полікетиди. Три нові сполуки ангуциклінів – **нокардіопсистини А-С** отримано з морської глибоководної актинобактерії *Nocardioopsis sp.* НВ-1378 з колекції морських мікробних культур Океанографічного інституту Харбор Бранч, ізольованої з морської губки *Theonella sp.* Ці сполуки проде-



монстрували найкращу активність проти метицилінрезистентних бактерій *Staphylococcus aureus* (MRSA) при МПК – 3,12 мкМ [33].

Новий ароматичний полікетид аказаміцин, отримано від морської актинобактерії *Nonomuraea sp.* АКА32, виділеної з води на глибині 800 м затоки Сагамі, Японія. Аказаміцин виявив цитотоксичну дію щодо клітинної лінії меланоми мишей В16 зі значенням PK_{50} – 1,7 мкМ [34].

Штам *Streptomyces sp.* DSD011, ізолюваний з морських відкладень, зібраних біля узбережжя острова Гігантес, Ілоїло, продукує два поліциклічні ароматичні полікетидні ангуциклінові глікозиди фридаміцин А (А) і фридаміцин D (Б), які є продуктами біосинтезу полікетидсинтетази (ПКС) II типу. Сполуки А і Б виявляли антибактеріальну активність щодо MRSA за мінімальної пригнічувальної концентрації – 500 мкМ і 62,5 мкМ, відповідно [35].

Штам *Micromonospora sp.* TP-A0468 продукує активні сполуки деметилрїфаміцини. Попередні дослідження залежності структури та активності рїфаміцину показали, що атоми кисню в С-1, С8, С-23 та С-25 мають важливе значення для антибактеріальної активності. Одна з виявлених сполук має протимікробну активність проти *E. coli* при МПК – 32 мкМ та *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *M. smegmatis* зі значеннями МПК – 2,6; 1; 0,2 та 8,0 мкМ, відповідно [36].

Інші групи. Бактерії *Nonomuraea sp.* MM565M-173N2, ізолюваної з глибоководних відкладень біля узбережжя Санріку, Японія, синтезують нову сполуку сеалутоміцин А, яка виявляє високу антибактеріальну активність при МПК – 0,05–0,2 мкМ проти бактерій родини *Enterobacteriaceae* [37].

Новий циклічний дипептид петроцидин А продукує морська актинобактерія *Streptomyces sp.* SBT348, яку виділено із середземноморської губки *Petrosia ficiformis*, відібраної біля островів Полонія і Мілос, Греція. Петроцидин А виявив значну цитотоксичність щодо клітинних ліній HL-60 (клітинна лінія лейкемії людини) та HT-29 (аденокарциноми товстої кишки людини) [38].

Новий спіротетронатний глікозид тетрокарцин Q і шість відомих аналогів – тетрокарцин А, АС6Н, тетрокарцин N, тетрокарцин H, аризолатин А і тетрокарцин F1 виділені з актинобактерії морського походження *Micromonospora carbonacea* LS276, ізолюваної з губки *Gelliodes carnosus*, зібраної в затоці Лін-шуй, провінція Хайнань, Китай поблизу гавані Синькунь. Тетрокарцин Q виявив помірну антибактеріальну активність проти *Bacillus subtilis* ATCC 63501 з мінімальною пригнічувальною концентрацією 12,5 мкМ [39].

Дослідження культури актинобактерії *Streptomyces sp.* Call-36, асоційованої з губкою *Callyspongia sp.*, відібраною в Червоному морі, призвело до виділення та ідентифікації нового дикетопиперазину, актинозину А та двох нових нуклеозидів – тимідин-3-меркаптокарбамінової кислоти та тимідин-3-тіоаміну, які продемонстрували цитотоксичну та антимікробну активність [40].

Дезерттоміцин G отримано з морської актинобактерії *Streptomyces althioticus* MSM3, виділеної із зразків водоростей *Ulva sp.*, зібраних в Кантабрійському морі (північно-східний Атлантичний океан). Дезерттоміцин G проявляє сильну антибіотичну дію проти грампозитивних клінічних патогенів, таких як *Corynebacterium urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus*



faecalis та помірну антибіотичну активність щодо відповідних грамнегативних клінічних патогенів, таких як *Bacteroides fragilis*, *Haemophilus influenzae* та *Neisseria meningitidis*. Крім того, сполука впливає на життєздатність ліній пухлинних клітин, таких як аденокарцинома молочної залози людини (MCF-7) і карцинома товстої кишки (DLD-1) [41].

Два нові циклодепсипептиди та відомий циклодепсипептид валіноміцин виділено з культури морської актинобактерії *Streptomyces sp.* P11-23B, яку ізолювали з проби мулу морської берегової лінії, зібраної з узбережжя Східно-Китайського моря, поблизу міста Чжоушань, Китай. Обидва стрептодепсипептиди P11A і P11B пригнічували проліферацію різних клітинних ліній гліоми зі значеннями PK_{50} від 0,1 мкМ до 1,4 мкМ. Встановлено, що стрептодепсипептид P11A блокує клітинний цикл на фазі G0/G1, індукує апоптоз у клітинах гліоми, знижує експресію важливих метаболічних ферментів пухлин НК2, PFKFB3, PKM2, GLS та FASN, [42].

Пару геометрично ізомерних ненасичених кетожирних (6E,8Z)- і (6E,8E)-5-оксо-6,8-тетрадекадієнових кислот виділено з актинобактерії *Micrococcus sp.* C5-9, ізолюваної з кам'янистого коралу *Catalaphyllia sp.*, Осака, Японія. Ці сполуки показали антибактеріальну активність проти патогена рослин *Rhizobium radiobacter* і збудника інфекцій у риб *Tenacibaculum maritimum* та виявляли антагоністичну активність проти рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом [43].

Два нових флавоноїда 6-лавандуліл-7-метокси-5,2',4'-тригідроксилфлаванон і 5'-лавандуліл-4'-метокси-2,4,2',6'-тетрагідроксилхалькон отримано з морської актинобактерії *Streptomyces sp.* G246, асоційованої з губкою *Halichondria panicea*, відібраної біля острова Сон Тра (Дананг, В'єтнам). Обидві сполуки мають широкий спектр антимікробної активності щодо *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* та *Candida albicans* [44].

Узагальнення

Океан займає 71% поверхні Землі [46] і є джерелом ще невідомих мікроорганізмів та нових природних корисних продуктів. Рідкісні актиноміцети морського походження є потенційно багатим джерелом різноманітних хімічних речовин, структурно унікальних вторинних метаболітів та нових терапевтичних сполук [45, 48]. Найбільш активними виробниками нових вторинних метаболітів є представники *Micromonospora*, *Salinispora*, *Verrucosipora*, *Pseudonocardia* та *Actinoalloteichus*.

Методи високопродуктивного секвенування метагеномів морських мікроорганізмів дають можливість розширити знання та виявити нові види актиноміцетів, які раніше не були виділені класичними методами [49, 50]. Ізолювання рідкісних актиноміцетів у звичайних експериментах з культивуванням, як правило, мало ефективне [47], проте без культивованого мікроорганізму неможливо повною мірою використати його унікальний генетичний потенціал.

Багата різноманітність мікроорганізмів у морських середовищах існування є також свідченням наявності різноманітності актинобактерій, які на сьогодні не піддаються культивуванню, та їх вторинних метаболітів. Ця не-



культивована більшість повинна бути метою майбутніх стратегій та процедур вибіркової ізоляції. Крім того, набуває популярності, генетична інженерія цілих біосинтетичних кластерів генів, яка може бути ключем доступу до прихованих кластерів генів від рідкісних актинобактерій [51].

Е.С. Потапенко, Н.В. Коротаева, В.А. Иваныця

Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина,
e-mail: Korotaeva.n@onu.edu.ua

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ МОРСКИХ АКТИНОБАКТЕРИЙ С АНТИБИОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Реферат

Морские актинобактерии являются активными продуцентами и богатым неиспользованным источником различных биологически активных вторичных метаболитов, таких как антибиотики, противоопухолевые, противовирусные и противовоспалительные соединения, биопестициды, гормоны роста растений, пигменты, ферменты, ингибиторы ферментов. В этом обзоре представлены данные современных источников литературы, в том числе, за период с 2017 по 2021 годы непосредственно о различных биоактивных соединениях, которые продуцируют морские актинобактерии, их антибиотическую активность и биотехнологический потенциал, приведены основные группы вторичных метаболитов и их продуценты.

Ключевые слова: морские актинобактерии, вторичные метаболиты, биоактивные вещества, антимикробная активность, противоопухолевая активность

K.S. Potapenko, N.V. Korotaieva, V.O. Ivanytsia

Odessa I.I. Mechnikov National University,
st. Dvoryanskaya, 2, Odessa, 65082, Ukraine

SECONDARY METABOLITES OF MARINE ACTINOBACTERIA WITH ANTIBIOTIC ACTIVITY

Summary

Marine actinobacteria are active producers and an unused rich source of various biologically active secondary metabolites, such as antibiotics, antitumor, antiviral and antiinflammatory compounds, biopesticides, plant growth hormones, pigments, enzymes, enzyme inhibitors. In this review describes data from current literature sources for the period from 2017 to 2021 about various bioactive compounds that produce marine actinobacteria, their antibiotic activity and biotechnological potential, the main groups of secondary metabolites and their producers.

Key words: marine actinobacteria, secondary metabolites, bioactive substances, antimicrobial activity, antitumor activity



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Khan S.N., Khan A.U. Breaking the spell: Combating multidrug resistant 'Superbugs' // *Front. Microbiol.* –2016. – V. 7. – 174 p.
2. Biliavska L.A., Efimenko T.A., Efremenkova O.V. et al. Identification and antagonistic properties of the soil streptomycete *Streptomyces sp.* 100 // *Мікробіологічний журнал.* –2016. –V. 78(2). –P. 61–73.
3. Мацелюх Б.П., Бамбура О.І., Копейко О.П., Стоянова О.Л. Виділення і характеристика антибіотиків стрептоміцетів, ізольованих із ґрунтів України // *Мікробіол. журнал.* –2011. –Т. 73, № 1. – С. 17–23.
4. Malve H. Exploring the ocean for new drug developments: Marine pharmacology // *Journal of pharmacy & bioallied sciences* – 2016. – V. 83.
5. Bhatti A.A., Haq S., Bhat R.A. Actinomycetes benefaction role in soil and plant health // *Microbial Pathogenesis.* – 2017. – V. 111. – P. 458–467.
6. Parte A.C., Sardà Carbasse J., Meier-Kolthoff J.P. et al. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ // *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* – 2020. – V. 70. – P. 5607–5612.
7. Gao B., Gupta R.S. Phylogenetic framework and molecular signatures for the main clades of the phylum *Actinobacteria* // *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* – 2012. – V. 76. – P. 66–112.
8. Lewin G.R., Carlos C., Chevrette M.G. et al. Evolution and Ecology of *Actinobacteria* and their bioenergy applications // *Microbiological Research.* – 2016. – V. 70 (1). – P. 235–254.
9. Barka E.A., Vatsa P., Sanchez L. et al. Taxonomy, physiology, and natural products of actinobacteria // *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* – 2015. – V. 80. – P. 1–43.
10. Jagannathan S.V., Manemann E.M., Rowe S.E. et al. Marine Actinomycetes, New Sources of Biotechnological Products // *Marine Drugs.* – 2021. – V. 19. – 365 p.
11. Saito S., Kato W., Ikeda H. et al. Discovery of "heat shock metabolites" produced by thermotolerant actinomycetes in high-temperature culture // *Antibiotics.* – 2020. – V. 73. – P. 203–210.
12. Subramani R., Aalbersberg W. Marine actinomycetes: An ongoing source of novel bioactive metabolites // *Microbiological Research.* – 2012. – V. 167 – P. 571–580.
13. Wang Y.P., Lei Q.Y. Metabolite sensing and signaling in cell metabolism // *Signal Transduction and Targeted Therapy.* – 2018. – V. 3. – 30 p.
14. Manivasagan P., Venkatesan J., Sivakumar K., Kim S.K. Pharmaceutically active secondary metabolites of marine actinobacteria // *Microbiological Research.* – 2014. – V. 169 (4). – P. 262–278.
15. Pinu F.R., Villas-Boas S.G., Aggio R. Analysis of Intracellular Metabolites from Microorganisms: Quenching and Extraction Protocols // *Metabolites.* – 2017. – V. 7. – 53 p.
16. Baral B., Akhgari A., Metsä-Ketelä M. Activation of microbial secondary metabolic pathways: Avenues and challenges // *Synthetic and Systems Biotechnology.* – 2018. – V. 3 (3). – P. 163–178.



17. Wright G.D. Something old, something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery // Canadian Journal of Microbiology. – 2014. – V. 60. – P. 147–154.
18. Tareq F.S., Kim J.H., Lee M.A. et al. Ieodoglucomides A and B from a marine-derived bacterium *Bacillus licheniformis* // Organic Letters. – 2012. – V. 14. – P. 1464–1467.
19. Robbins T., Liu Y.C., Cane D.E., Khosla C. Structure and mechanism of assembly line polyketide synthases // Current Opinion Structural Biology. – 2016. – V. 41. – P. 10–18.
20. Strieker M., Tanovi'c A., Marahiel M.A. Nonribosomal peptide synthetases: structures and dynamics // Current Opinion Structural Biology. – 2010. – V. 20. – P. 234–240.
21. Gulick A.M. Nonribosomal peptide synthetase biosynthetic clusters of ES-KAPE pathogens // Natural Products Reports. – 2017. – V. 34. – P. 981–1009.
22. Alfermann J., Sun X., Mayerthaler F. et al. FRET monitoring of a nonribosomal peptide synthetase // Nature Chemical Biology. – 2017. – V. 13. – P. 1009–1015.
23. Ulfah M., Kasanah N., Handayani N.S.N. Bioactivity and genetic screening of marine Actinobacteria associated with red algae *Gelidiella acerosa* // Indonesian Journal of Biotechnology. – 2017. – V. 22. – P. 13–21.
24. Blunt J.W., Copp B.R., Keyzers R.A. et al. Marine natural products // Natural Product Reports. – 2015. – V. 32. – P. 116–211.
25. Yang-Mei Z., Bai-Lian L., Xin-Heng Z. Anandins A and B, Two Rare Steroidal Alkaloids from a Marine *Streptomyces anandii* H41-59 // Marine drugs. – 2017. – V. 15 (11). – P. 355;
26. Ming-Hong C., Wen-Long Z., Li C. et al. Isolation, purification and identification of two new alkaloids metabolites from marine-derived *Verrucosipora* sp. FIM06025 // Natural Product Research. – 2019. – V. 33 (20). – P. 2897–2903.
27. Adeleye I.A., Akinleye M.O., Wang P.G. Anticancer potential of metabolic compounds from marine actinomycetes isolated from Lagos Lagoon sediment // Journal of Pharmaceutical Analysis. – 2019. – V. 9 (3). – P. 201–208.
28. Shaala L.A., Youssef D.T.A., Alzughaibi T.A., Elhady S.S. Antimicrobial chlorinated 3-phenylpropanoic acid derivatives from the red sea marine actinomycete *Streptomyces coelicolor* LY001 // Mar Drugs. – 2020. – V. 18(9). – P. 450 p.
29. Zhang Y., Adnani N., Braun D.R. et al. Micromonohalimanes A and B: Antibacterial halimane-type diterpenoids from a marine *Micromonospora species* // Journal of Natural Product. – 2017. – V. 79. – P. 2968–2972.
30. Asolkar R.N., Singh A., Jensen P.R. et al. Marinocyanins, cytotoxic bromo-phenazinone meroterpenoids from a marine bacterium from the streptomycete clade MAR4 // Tetrahedron. – 2017. – V. 73. – P. 2234–2241.
31. Le T.C., Lee E.J., Lee J. et al. Saccharoquinoline, a cytotoxic alkaloidal meroterpenoid from marine-derived bacterium *Saccharomonospora sp* // Marine drugs. – 2019. – V. 17. – P. 98 p.
32. Marchbank D.H., Ptycia-Lamky V.C., Decken A. et al. Guanahanolide A, a



- meroterpenoid with a sesterterpene skeleton from coral-derived *Streptomyces* sp // Organic Letters. – 2020. – V. 22. – P. 6399–6403.
33. Xu D., Nepal K.K., Chen J. et al. Nocardiosistins A – C: New angucyclines with anti-MRSA activity isolated from a marine sponge-derived *Nocardiosis* sp. HB-J378 // Synthetic and Systems Biotechnology.– 2018. – V. 3 (4). –P. 246–251.
34. Yang T., Yamada K., Zhou T. et al. Akazamicin, a cytotoxic aromatic polyketide from marine-derived *Nonomuraea* sp // J Antibiot. – 2019. – V. 72. – P. 202–209.
35. Sabido E.M., Tenebro C.P., Suarez A.F.L. et al. Marine Sediment-Derived *Streptomyces* Strain Produces Angucycline Antibiotics against Multi-drug-Resistant *Staphylococcus aureus* Harboring SCC *mec* Type 1 Gene // Journal of Marine Science and Engineering.– 2020. – V.8 (10). – 734 p.
36. Zhou Q., Luo G.C., Zhang H., Tang G.L. Discovery of 16- demethylrifamycins by removing the predominant polyketide biosynthesis pathway in *Micromonospora* sp. strain TPA0468 // Appl. Environ. Microbiol. – 2019. – V. 85. – e02597–18.
37. Igarashi M., Sawa R., Umekita M. et al. Sealutomicins, new enediyne antibiotics from the deep-sea actinomycete *Nonomuraea* sp. MM565M-173N2 // Antibiot (Tokyo). –2021. – V. 74 (5). – P. 291–299.
38. Cheng C., Othman E. M., Stopper H. et al. Isolation of Petrocidin A, a New Cytotoxic Cyclic Dipeptide from the Marine Sponge-Derived Bacterium *Streptomyces* sp. SBT348 // Marine Drugs. – 2017. – V. 15 (12). –383 p.
39. Gong T., Zhen X., Li X-L. et al. Tetrocarcin Q, a New Spirotetronate with a Unique Glycosyl Group from a Marine-Derived Actinomycete *Micromonospora carbonacea* LS276 // Marine Drugs.–2018. – V. 16 (2). –74 p.
40. Shaala L.A., Youssef D.T.A., Badr J.M. et al. Bioactive Diketopiperazines and Nucleoside Derivatives from a Sponge-Derived *Streptomyces* sp // Marine Drugs.–2019. – V. 17 (10). –584 p.
41. Braña A. F., Sarmiento-Vizcaíno A., Pérez-Victoria I. et al. Desertomycin G, a new antibiotic with activity against *Mycobacterium tuberculosis* and human breast tumor cell lines produced by *Streptomyces althioticus* MSM3, isolated from the Cantabrian Sea Intertidal Macroalgae *Ulva* sp. // Marine Drugs.–2019. –V. 17 (2). –114 p.
42. Xuwei Y., Komal A., Tengfei S. et al. Antiproliferative cyclodepsipeptides from the marine actinomycete *Streptomyces* sp. P11-23B down regulating the tumor metabolic enzymes of glycolysis, glutaminolysis, and lipogenesis // Phytochemistry. – 2017. –V. 135. – P. 151–159.
43. Sharma A.R., Harunari E., Oku N. et al. Two antibacterial and PPAR α / γ -agonistic unsaturated keto fatty acids from a coral-associated actinomycete of the genus *Micrococcus* // Beilstein J Org Chem.– 2020. – V. 2 (16). – P. 297–304.
44. Cao D.D., Do T.Q., Doan H. Mai T. et al. Antimicrobial lavandulylated flavonoids from a sponge-derived actinomycete // Natural Product Research. – 2020. – V. 34 (3). – P. 413–420.
45. Challinor V.L., Bode H.B. Bioactive natural products from novel microbial sources // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2015. – V. 1354. – P. 82–97.



46. Berdy J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading // *J. Antibiot.* – 2012. – V. 65. – P. 385–395.
47. Barka E.A., Vatsa P., Sanchez L. et al. Taxonomy, physiology, and natural products of Actinobacteria // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2016. – V. 80. – P. 1–43.
48. Dhakal D., Pokhrel A.R., Shrestha B., Sohng J.K. Marine rare actinobacteria: Isolation, characterization, and strategies for harnessing bioactive compounds // *Front. Microbiol.* – 2017. – V. 8. – 1106 p.
49. Azman A.S., Othman I., Velu S.S. et al. Mangrove rare actinobacteria: Taxonomy, natural compound and discovery of bioactivity // *Front. Microbiol.* – 2015. – V. 6. – 856 p.
50. Arul Jose P., Jha B. Intertidal marine sediment harbours Actinobacteria with promising bioactive and biosynthetic potential // *Sci. Rep.* – 2017. – V. 7. – 10041 p.
51. Loureiro C., Medema M.H., van der Oost J., Sipkema D. Exploration and exploitation of the environment for novel specialized metabolites // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2018. – V. 50. – P. 206–213.

REFERENCES

1. Khan SN, Khan AU. Breaking the spell: Combating multidrug resistant ‘Superbugs’. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 174 p.
2. Biliavska LA, Efimenko TA, Efremenkova OV et al. Identification and antagonistic properties of the soil streptomycete *Streptomyces sp.* 100. *Mikrobiolohichnyi zhurnal.* 2016; 78 (2): 61- 73.
3. Matselyukh BP, Bambura OI, Kopeyko OP, Stoyanova OL. Isolation and characteristics of streptomycete antibiotics isolated from the soils of Ukraine. *Microbiol. zurnal.* 2011; 73 (1): 17- 23.
4. Malve H. Exploring the ocean for new drug developments: Marine pharmacology. *Journal of pharmacy & bioallied sciences.* 2016; 83.
5. Bhatti AA, Haq S, Bhat RA. Actinomycetes benefaction role in soil and plant health. *Microbial Pathogenesis.* 2017; 111: 458- 467.
6. Parte AC, Sardà Carbasse J, Meier-Kolthoff JP et al. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 2020; 70: 5607- 5612.
7. Gao B, Gupta RS. Phylogenetic framework and molecular signatures for the main clades of the phylum Actinobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 2012; 76: 66-112.
8. Lewin GR, Carlos C, Chevrette MG et al. Evolution and Ecology of Actinobacteria and their bioenergy applications. *Microbiological Research.* 2016; 70 (1): 235- 254.
9. Barka EA, Vatsa P, Sanchez L et al. Taxonomy, physiology, and natural products of actinobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 2015; 80: 1- 43.
10. Jagannathan SV, Manemann EM, Rowe SE et al. Marine Actinomycetes, New Sources of Biotechnological Products. *Marine Drugs.* 2021; 19: 365 p.
11. Saito S, Kato W, Ikeda H et al. Discovery of “heat shock metabolites” pro-



- duced by thermotolerant actinomycetes in high-temperature culture. *Antibiotics*. 2020;73: 203- 210.
12. Subramani R, Aalbersberg W. Marine actinomycetes: An ongoing source of novel bioactive metabolites. *Microbiological Research*. 2012; 167: 571- 580.
 13. Wang YP, Lei QY. Metabolite sensing and signaling in cell metabolism. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2018; 3: 30 p.
 14. Manivasagan P, Venkatesan J, Sivakumar K, Kim SK. Pharmaceutically active secondary metabolites of marine actinobacteria. *Microbiological Research*. 2014;169 (4): 262- 278.
 15. Pinu FR, Villas-Boas SG, Aggio R. Analysis of Intracellular Metabolites from Microorganisms: Quenching and Extraction Protocols. *Metabolites*. 2017; 7: 53 p.
 16. Baral B, Akhgari A, Metsä-Ketelä M. Activation of microbial secondary metabolic pathways: Avenues and challenges. *Synthetic and Systems Biotechnology*. 2018; 3 (3): 163- 178.
 17. Wright GD. Something old, something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery. *Canadian Journal of Microbiology*. 2014; 60: 147- 154.
 18. Tareq FS, Kim JH, Lee MA et al. Ieodoglucomides A and B from a marine-derived bacterium *Bacillus licheniformis*. *Organic Letters*. 2012; 14: 1464- 1467.
 19. Robbins T, Liu YC, Cane DE, Khosla C. Structure and mechanism of assembly line polyketide synthases. *Current Opinion Structural Biology*. 2016; 41: 10- 18.
 20. Strieker M, Tanović A, Marahiel MA. Nonribosomal peptide synthetases: structures and dynamics. *Current Opinion Structural Biology*. 2010; 20: 234- 240.
 21. Gulick AM. Nonribosomal peptide synthetase biosynthetic clusters of ES-KAPE pathogens. *Natural Products Reports*. 2017; 34: 981- 1009.
 22. Alfermann J, Sun X, Mayerthaler F et al. FRET monitoring of a nonribosomal peptide synthetase. *Nature Chemical Biology*. 2017; 13: 1009- 1015.
 23. Ulfah M, Kasanah N, Handayani NSN. Bioactivity and genetic screening of marine Actinobacteria associated with red algae *Gelidiella acerosa*. *Indonesian Journal of Biotechnology*. 2017; 22: 13- 21.
 24. Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA et al. Marine natural products. *Natural Product Reports*. 2015; 32: 116- 211.
 25. Yang-Mei Z, Bai-Lian L, Xin-Heng Z. Anandins A and B, Two Rare Steroidal Alkaloids from a Marine *Streptomyces anandii* H41-59. *Marine drugs*. 2017; 15 (11): 355 p.
 26. Ming-Hong Chen, Wen-Long Zhang, Li Chen et al. Isolation, purification and identification of two new alkaloids metabolites from marine-derived *Verrucospora* sp. FIM06025. *Natural Product Research*. 2019; 33 (20): 2897- 2903.
 27. Adeleye I-A, Akinleye M-O, Wang P-G. Anticancer potential of metabolic compounds from marine actinomycetes isolated from Lagos Lagoon sediment. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2019; 9 (3): 201- 208.



28. Shaala LA, Youssef DTA, Alzughabi TA, Elhady SS. Antimicrobial chlorinated 3-phenylpropanoic acid derivatives from the red sea marine actinomycete *Streptomyces coelicolor* LY001. *Mar Drugs*.2020; 18(9): 450 p.
29. Zhang Y, Adnani N, Braun DR et al. Micromonohalimanes A and B: Antibacterial halimane-type diterpenoids from a marine *Micromonospora species*. *Journal of Natural Product*. 2017; 79: 2968- 2972.
30. Asolkar RN, Singh A, Jensen PR et al. Marinocyanins, cytotoxic bromo-phenazinone meroterpenoids from a marine bacterium from the streptomycete clade MAR4. *Tetrahedron*. 2017; 73: 2234- 2241.
31. Le TC, Lee EJ, Lee J et al. Saccharoquinoline, a cytotoxic alkaloidal meroterpenoid from marine-derived bacterium *Saccharomonospora sp.* *Marine drugs*. 2019; 17: 98 p.
32. Marchbank DH, Ptycia-Lamky VC, Decken A et al. Guanahanolide A, a meroterpenoid with a sesterterpene skeleton from coral-derived *Streptomyces sp.* *Organic Letters*. 2020; 22: 6399- 6403.
33. Xu D, Nepal KK, Chen J et al. Nocardiopeptins A – C: New angucyclines with anti-MRSA activity isolated from a marine sponge-derived *Nocardiopepsis sp.* HB-J378. *Synthetic and Systems Biotechnology*.2018; 3 (4): 246- 251.
34. Yang T, Yamada K, Zhou T et al. Akazamicin, a cytotoxic aromatic polyketide from marine-derived *Nonomuraea sp.* *J Antibiot*. 2019; 72: 202- 209.
35. Sabido EM, Tenebro CP, Suarez AFL et al. Marine Sediment-Derived *Streptomyces* Strain Produces Angucycline Antibiotics against Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* Harboring SCC *mec* Type 1 Gene. *Journal of Marine Science and Engineering*.2020; 8 (10): 734 p.
36. Zhou Q, Luo GC, Zhang H, Tang GL. Discovery of 16- demethylrifamycins by removing the predominant polyketide biosynthesis pathway in *Micromonospora sp.* strain TPA0468. *Appl. Environ. Microbiol*. 2019; 85: e02597–18.
37. Igarashi M, Sawa R, Umekita M et al. Sealutomicins, new enediyne antibiotics from the deep-sea actinomycete *Nonomuraea sp.* MM565M-173N2. *Antibiot (Tokyo)*. 2021; 74 (5): P. 291- 299.
38. Cheng C, Othman EM, Stopper H et al. Isolation of Petrocidin A, a New Cytotoxic Cyclic Dipeptide from the Marine Sponge-Derived Bacterium *Streptomyces sp.* SBT348. *Marine Drugs*. 2017; 15 (12): 383p.
39. Gong T, Zhen X, Li X-L et al. Tetrocarcin Q, a New Spirotetronate with a Unique Glycosyl Group from a Marine-Derived Actinomycete *Micromonospora carbonacea* LS276. *Marine Drugs*. 2018; 16 (2): 74 p.
40. Shaala LA, Youssef DTA, Badr JM et al. Bioactive Diketopiperazines and Nucleoside Derivatives from a Sponge-Derived *Streptomyces sp.* *Marine Drugs*.2019; 17 (10): 584 p.
41. Braña AF, Sarmiento-Vizcaíno A, Pérez-Victoria I et al. Desertomycin G, a new antibiotic with activity against *Mycobacterium tuberculosis* and human breast tumor cell lines produced by *Streptomyces althioticus* MSM3, isolated from the Cantabrian Sea Intertidal Macroalgae *Ulva sp.* *Marine Drugs*. 2019; 17 (2): 114 p.
42. Xuewei Y, Komal A, Tengfei S et al. Antiproliferative cyclodepsipeptides



- from the marine actinomycete *Streptomyces* sp. P11-23B downregulating the tumor metabolic enzymes of glycolysis, glutaminolysis, and lipogenesis. *Phytochemistry*. 2017; 135: 151- 159.
43. Sharma A R, Harunari E, Oku N et al. Two antibacterial and PPAR α/γ -agonistic unsaturated keto fatty acids from a coral-associated actinomycete of the genus *Micrococcus*. *Beilstein J Org Chem*. 2020; 2 (16): 297- 304.
 44. Duc Danh Cao, Thi Quynh Do, Huong Doan Thi Mai et al. Antimicrobial lavandulylated flavonoids from a sponge-derived actinomycete. *Natural Product Research*. 2020; 34 (3): 413- 420.
 45. Challinor VL, Bode HB. Bioactive natural products from novel microbial sources. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015; 1354: 82- 97.
 46. Berdy J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *J. Antibiot.* 2012; 65: 385- 395.
 47. Barka EA, Vatsa P, Sanchez Let al. Taxonomy, physiology, and natural products of Actinobacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016; 80: 1- 43.
 48. Dhakal D, Pokhrel AR, Shrestha B, Sohng JK. Marine rare actinobacteria: Isolation, characterization, and strategies for harnessing bioactive compounds. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1106 p.
 49. Azman AS, Othman I, Velu S et al. Mangrove rare actinobacteria: Taxonomy, natural compound and discovery of bioactivity. *Front. Microbiol.* 2015; 6: 856 p.
 50. Arul Jose P, Jha B. Intertidal marine sediment harbours Actinobacteria with promising bioactive and biosynthetic potential. *Sci. Rep.* 2017; 7: 10041 p.
 51. Loureiro C, Medema MH, van der Oost J, Sipkema D. Exploration and exploitation of the environment for novel specialized metabolites. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2018; 50: 206- 213.

Стаття надійшла до редакції 19.11.2021 р.

