

Научная статья

УДК 577.1

DOI: 10.31857/S0869769824010022

EDN: lexhkcq

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН: научные результаты и перспективы исследований

П.С. Дмитренко, К.Л. Борисова✉

Павел Сергеевич Дмитренко

доктор химических наук, директор

Тихоокеанский институт биоорганической химии

им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия

paveldmt@piboc.dvo.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4416-7844>

Ксения Леонидовна Борисова

кандидат химических наук, ученый секретарь

Тихоокеанский институт биоорганической химии

им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия

science@piboc.dvo.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6572-8575>

Аннотация. В 2024 г. Российской академии наук исполняется 300 лет, а Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук (ТИБОХ ДВО РАН) отпразднует свое 60-летие. ТИБОХ ДВО РАН является институтом с мировой репутацией в области биоорганической химии, а именно, структурно-химической биологии первичных и вторичных метаболитов из морских и наземных организмов, молекулярной биологии, в том числе изучения функций и биологических активностей и механизмов действия исследуемых природных соединений, молекулярно-генетических исследований. В статье представлены основные результаты работ ведущих лабораторий института по этим перспективным научным направлениям преимущественно за последние пять лет научных исследований.

Ключевые слова: ТИБОХ, научные достижения, научные направления, природные соединения, структуры, биологическая активность

Для цитирования: Дмитренко П.С., Борисова К.Л. Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН: научные результаты и перспективы исследований // Вестн. ДВО РАН. 2024. № 1. С. 17–38. <http://dx.doi.org/10.31857/S0869769824010022>. EDN: lexhkcq

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующим лабораториями Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН за помощь в подготовке статьи.

G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry – scientific results and research prospects

P. S. Dmitrenok, K. L. Borisova

Pavel S. Dmitrenok

Doctor of Sciences in Chemistry, Director
G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS
paveldmt@piboc.dvo.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4416-7844>

Kseniya L. Borisova

Candidate of Sciences in Chemistry, Scientific Secretary
G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS
science@piboc.dvo.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6572-8575>

Abstract. In 2024, the Russian Academy of Sciences turns 300 years old, and G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry (PIBOC FEB RAS) will celebrate 60th anniversary. PIBOC FEB RAS is an institute with a world reputation in the field of bioorganic chemistry, namely, the structural chemical biology of primary and secondary metabolites from marine and terrestrial organisms, molecular biology, including the study of the functions and biological activities and mechanisms of action of the studied natural compounds, molecular genetic research. The article presents the main scientific results of the leading laboratories of the institute in these promising scientific areas, mainly over the past five years.

Keywords: PIBOC, scientific achievements, scientific directions, natural compounds, structures, biological activity

For citation: Dmitrenok P. S., Borisova K. L. G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry – scientific results and research prospects. *Vestnik of the FEB RAS*. 2024;(1):17–38. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.31857/S0869769824010022>. EDN: lexhkk

Acknowledgments. The authors are grateful to the heads of the laboratories of the G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry for assistance in preparing the article.

Введение

В 1964 г. был создан Институт биологически активных веществ Дальневосточного филиала СО АН СССР, ныне Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН (ТИБОХ ДВО РАН). Это научное учреждение с прочной репутацией в мировом научном сообществе, интересы его сотрудников лежат в области биоорганической химии, а именно: структурно-химической биологии первичных и вторичных метаболитов из морских и наземных организмов, молекулярной биологии, в том числе изучения функций и биологических активностей и механизмов действия исследуемых природных соединений, молекулярно-генетических исследований. Основная фундаментальная задача, решаемая институтом, заключается в установлении точной химической структуры природных и синтетических низкомолекулярных метаболитов и биополимеров, и эта задача, с большой вероятностью, будет актуальной еще в течение многих лет. ТИБОХ ДВО

РАН является одним из ведущих институтов на территории Тихоокеанской России по результатам как фундаментальных, так и прикладных исследований, нашедших практическое применение.

Институт обладает развитой инфраструктурой, высококлассными специалистами и уникальным опытом в проведении океанских научных экспедиций, создании и эксплуатации опытных производств и морских станций. Им проведено более 60 морских экспедиций на научно-исследовательском судне (НИС) «Академик Опарин», построенном для его исследований по решению Советского правительства, и на других кораблях науки. Такие исследования выполнялись почти во всех морях и океанах мира, включая как воды дальневосточного региона России и Арктики, так и тропические воды Мирового океана. В результате открыты многие сотни природных соединений от токсинов до антибиотиков. Во время морских экспедиций была собрана богатая коллекция морских макроорганизмов, в первую очередь морских беспозвоночных, а также создана и активно поддерживается единственная в нашей стране живая коллекция морских бактерий и грибов (Коллекция морских микроорганизмов, КММ), насчитывающая около 6000 аксенических штаммов микроорганизмов.

Одна из основных целей исследований ТИБОХ – создание фундаментальной и опытно-экспериментальной базы для развития на Дальнем Востоке России наукоемких производств лекарств и биопрепаратов, разработки технологий и выпуска опытных и малосерийных партий новых биопрепаратов. Стратегические задачи поиска новых природных соединений, в том числе биологически активных, создание на их основе новых лекарственных препаратов, установление механизмов их действия, выявления новых источников биологически активных соединений, а также новых возможных практических применений найденных соединений (для медицины, сельского хозяйства, ветеринарии и других областей народного хозяйства), в том числе с учетом потребностей и задач Дальневосточного федерального округа, остаются приоритетными для нашего института. Расположение ТИБОХ на юго-востоке Дальневосточного региона дает уникальные возможности непосредственного доступа к биологическому сырью, а также для установления и развития научных и технологических контактов с научными организациями стран как Азиатско-Тихоокеанского региона, так и других.

В настоящее время в институте работает более 300 человек, из них 132 научных сотрудника, в том числе 42 молодых ученых, 14 аспирантов, 76 кандидатов наук, 29 докторов наук, 2 члена-корреспондента РАН, 2 академика РАН.

Не так давно в журнале «Вестник ДВО РАН» (2019 г., № 5), посвященном нашему институту, было подробно рассказано об истории создания института, о выдающихся ученых, стоявших у его истоков, о главных научных направлениях, наиболее значимых фундаментальных научных и практических достижениях. В настоящей небольшой обзорной статье представлены основные результаты работ ведущих лабораторий института преимущественно за последние пять лет.

Лаборатория химии морских природных соединений

За последние 5 лет сотрудниками изучены структуры и функции более 300 новых морских низкомолекулярных биорегуляторов (природных соединений) различных структурных классов, включая стероиды, терпеноиды, их гликозиды, алкалоиды, липиды и др., исследованы таксономическое распределение этих соединений и некоторые свойства, включая физиологическую активность. Так, исследования тропических и дальневосточных морских звезд и голотурий привели к обнаружению большой серии полярных стероидов, гликозилированных

стероидов и тритерпеновых гликозидов. Выделенные соединения зачастую имеют новые и уникальные структурные фрагменты, а именно новые варианты углеводных цепей и уникальные агликоны, а также проявляют различные биологические активности, в том числе иммуномодулирующее, противоопухолевое и канцерпривентивное действие. В дальневосточной морской губке *Guitarra fimbriata* первые для морских беспозвоночных найдены представители природных 5-азаиндолы и алюминийсодержащих соединений (алюмогитаррин А) [1]. Из морской губки рода *Stelletta*, собранной в водах Вьетнама, были получены уникальные представители новой скелетной системы С19 нортерпеноидов, циклобутастеллеттолиды А и В; ранее соединения с таким скелетом не встречались ни среди природных, ни среди синтетических соединений. Данные вещества показали иммуномодулирующие свойства [2]. В морской губке рода *Haliclona* найдена серия новых полиоксигенированных стероидов, имеющих уникальный характер оксигенации стероидного цикла. Данные соединения показали способность ингибировать экспрессию простатоспецифического антигена в гормонезависимых клетках рака предстательной железы человека. Изучение морской губки *Oceanapia* sp. привело к выделению уникального океаналина В, принадлежащего к редкой группе α , ω -биполярных липидоалкалоидов, проявляющего активность против флуконазол-устойчивых дрожжей *Candida glabrata* [3]. Среди метаболитов губки *Stelodoryx toporoki* обнаружены новые ω -гликозилированные амиды жирных кислот, два из которых являются первыми липидами, содержащими циклопентенильный α , β -ненасыщенный карбонильный фрагмент в полиметиленовых цепях.

Представители новой структурной группы антибиотиков, стрептоцинамиды А и В, были выделены из бактерии *Streptomyces* sp. КММ 9044, изолированной из пробы морских отложений, собранных в северо-западной части Японского моря [4]. Установлено, что эти соединения являются высокохлорированными депсигептапептидами, содержащими беспрецедентные аминокислоты, такие как 3-гидрокси-4-хлорвалин и 4-ацетокси-5-метилпролин, и глицериновую кислоту в макроциклической структуре. Показано, что эти соединения избирательно ингибируют некоторые виды грамположительных бактерий.

Несмотря на то, что исследования морских природных соединений проводятся с середины прошлого столетия, они не теряют своей актуальности. В водах Морского океана обитают тысячи ранее не изученных организмов, которые могут являться продуцентами уникальных природных молекул. Исследования вторичных метаболитов морских организмов будут продолжены, поскольку они приводят к открытию новых структурных вариантов природных молекул, некоторые из которых обладают экстремально высокими биологическими активностями и могут быть перспективными для разработки новых лекарственных средств и биологически активных добавок.

Лаборатория химии природных хиноидных соединений

Экспериментально и методами молекулярного докинга установлена способность хиноидных пигментов морских ежей эхинохрома А, эхинаминов А и В напрямую связываться с поверхностью гликопротеина gD вируса ВПГ-1, конкурируя с клеточными рецепторами за сайты связывания на этом гликопротеине, и подавлять прикрепление и проникновение вируса в клетки. Установлено, что препарат Гистохром® проявляет противовирусную активность в отношении возбудителей клещевого энцефалита (ВКЭ) и герпеса простого 1 типа (ВПГ-1) [5]. Противовирусное действие гистохрома имеет практическое значение, поскольку препарат способен преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Ряд новых птерокарпанов и стельбеноидов были выделены из органов растения *Lespedeza bicolor*, а их структуры установлены. Они проявляют антирадикальные и антиоксидантные свойства, ингибируют рост линий раковых клеток человека: трижды-отрицательного рака молочной железы (НТВ-19), рака пищевода (Kyse-30), гепатоцеллюлярной карциномы (HepG-2) – и подавляют рост лекарственно устойчивых клеток рака простаты человека (PC-3) *in vitro* в дозе IC_{50} 2–50 мкМ. За счет эффекта снижения уровня АФК в клетках полифенолы из *Lespedeza bicolor* способны предохранять нейроны от окислительного стресса и действия герпесвирусной инфекции [6].

Для изучения состава хиноноидных пигментов морских ежей, собранных в умеренной (Японское море) и тропической (Южно-Китайское море) климатических зонах Тихого океана разработан и валидирован метод ВЭЖХ в сочетании с диодной матрицей и масс-спектрометрическим детектором (HPLC-DAD-MS) [7].

Лаборатория химии микробных метаболитов

Сотрудниками лаборатории за период с 2019 по 2023 г. детально исследован химический состав метаболитов 16 штаммов морских грибов. В результате выделено 160 индивидуальных соединений, включая 65 ранее не описанных структур.

Новые уникальные по химической структуре антибиотики против *Staphylococcus aureus* астеррипептиды В и С и акруципентины А–F были обнаружены в морских микроскопических грибах *Aspergillus terreus* LM 5.2 [8] и *Asteromyces cruciatus* КММ 4696 [9]. Астеррипептиды содержат уникальный для микромицелиальных грибов остаток коричной кислоты, а акруципентины являются первыми хлорсодержащими моноциклическими циклогексанольными производными. Механизм их действия затрагивает как бактериальный рост, так и образование биопленок – важнейшего компонента патогенеза золотистого стафилококка. Молекулярной мишенью для этих антибиотиков является фермент сортаза А, катализирующий реакцию присоединения к бактериальной стенке белков, отвечающих за формирование биопленок.

Сходное антимикробное действие было обнаружено также для серии антрахиноновых метаболитов из гриба *Asteromyces cruciatus* КММ 4696. Кроме того, показано, что один из новых антрахинонов, акруцихинон С, обладает уникальным 6/6/5 углеродным скелетом.

Из вьетнамского гриба *Aspergillus niveoglaucus* были получены новые производные поликетиды ауроглауцина, а также ряд известных родственных поликетидов и индолдикетопиперазиновых алкалоидов эхиноулинового ряда [10]. Показано, что niveоглауцин В содержит уникальный для природных соединений остаток 3-гидроксиизомазлянной кислоты. Впервые разделена смесь энантиомеров криптоэхинолина В. Показано, что (+)-криптоэхинолин В в концентрации 10 мкМ проявляет значительную нейропротекторную активность в моделях болезни Паркинсона, индуцированной 6-гидроксидофамином, паракватом и ротеноном, тогда как (–)-криптоэхинолин В проявлял активность только в модели с паракватом. При этом оба энантиомера не показали цитотоксичности в концентрациях до 100 мкМ. Впервые выявлено нейропротекторное действие неоэхинолинов В и С, а также неоэхинолина. (+)-Криптоэхинолин В может рассматриваться в качестве потенциального антипаркинсонического препарата.

Из гриба *Penicillium antarcticum* КММ 4685 получена серия тетракетид-сесквитерпеновых меротерпеноидов [11]. Три из них, мероантарктины А–С, характеризуются уникальным углеродным скелетом, который стал результатом нескольких перегруппировок. Стереохимия соединения была доказана РСА и сравнением расчетных и экспериментальных спектров КД. Соединения были практически не токсичны для опухолевых клеток, однако в доцетаксел-устойчивых клетках рака

простаты показали заметное ингибирование активности р-гликопротеина, который считается одним из основным факторов лекарственной устойчивости.

Кроме того, сотрудники лаборатории за последние пять лет руководили двумя грантами РФФИ и тремя грантами РНФ, принимают участие в гранте Минобрнауки, выделенном на поддержку биоресурсных коллекций, а также совместно с ДВФУ участвуют в реализации проекта Приоритет-2030.

Перспективными направлениями дельнейшей деятельности лаборатории являются продолжение целенаправленного поиска антибиотиков и цитопротективных метаболитов, разработка методов масштабной наработки целевых соединений, в том числе с использованием молекулярно-генетических подходов, а также широкомасштабные исследования вторичных метаболитов грибов, выделенных из морских беспозвоночных.

Лаборатория химии неинфекционного иммунитета

В лаборатории (ранее – лаборатории химии углеводов) ведутся работы по поиску и выделению новых лектинов, исследованию их свойств, изучению молекулярных механизмов углеводов-белкового взаимодействия и биологических процессов, опосредованных лектинами; изучению иммуномодулирующих свойств полисахаридов; поиску новых перспективных биологически активных соединений среди капсульных полисахаридов и липополисахаридов морских грамотрицательных бактерий.

Выделены и охарактеризованы ряд лектинов из морских беспозвоночных, которые являются паттерн-распознающим рецептором. Показаны бактериостатические свойства лектинов в отношении некоторых микроорганизмов, их способность агглютинировать микроорганизмы и ингибировать образование биопленок.

Выявлена способность лектинов проявлять антипролиферативные свойства в отношении некоторых типов опухолевых клеток и останавливать самопроизвольное образование и рост колоний клеток, ингибировать миграцию и метастазирование за счет повреждения митохондрий, активации некоторых сигнальных путей и аутофагии опухолевых клеток. Различная активность лектинов обусловлена величиной энергии связывания этих лектинов с углеводными лигандами на поверхности клеток. Наши исследования продемонстрировали, что лектины действуют как иммуномодулирующие агенты за счет продукции цитокинов в макрофагах, а также за счет повышения бактерицидной активности макрофагов и индукции толерантности к эндотоксинам в макрофагах.

Таким образом, лектины являются ценным ресурсом для множества исследований биологических эффектов и путей, обладают огромным потенциалом дальнейшего применения в биотехнологии, фармакологии и диагностике.

В результате многолетних исследований сотрудниками лаборатории были установлены структуры капсульных полисахаридов и липополисахаридов из более чем 50 штаммов морских грамотрицательных бактерий, относящихся к родам *Alteromonas*, *Arenibacter*, *Cellulophaga*, *Cobetia*, *Devosia*, *Echinicola*, *Halomonas*, *Idiomarina*, *Kangiella*, *Litorimonas*, *Marinomonas*, *Marinicella*, *Microbulbifer*, *Oceanisphaera*, *Poseidonocella*, *Pseudoalteromonas*, *Pseudomonas*, *Psychrobacter*, *Rheinheimeria*, *Shewanella*, *Simidua*, *Sulfitobacter*, *Vibrio* и др. В их составе было обнаружено множество редких моносахаридных остатков, в том числе ранее не встречавшихся в природе.

Были получены приоритетные сведения о том, что морские микроорганизмы способны продуцировать сульфатированные углеводсодержащие биополимеры, большинство из которых проявляют ярко выраженные антипролиферативные свойства в отношении различных линий опухолевых клеток человека. Активность отдель-

ных полисахаридов была обусловлена остановкой клеточного цикла и индукцией митохондриально-зависимого апоптоза в опухолевых клетках [12, 13].

Изучена способность липополисахаридов из морских грамотрицательных бактерий конкурировать с липополисахаридами из патогенных микроорганизмов за сайты связывания иммунных рецепторов. Уникальные по своей структуре липополисахариды из морских источников являются слабыми индукторами синтеза провоспалительных цитокинов, а также оказывают антагонистическое действие к известным агонистам, таким как липополисахариды из *Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium*.

Полученные результаты исследований биополимеров из морских микроорганизмов свидетельствует о перспективности исследований в данном направлении и открывают новые горизонты для терапии различных заболеваний.

Лаборатория молекулярных основ антибактериального иммунитета

Установлена новая структура сульфатированного полисахарида – каррагинана, выделенного из красной водоросли *Mastocarpus pacificus* (Phyllophoraceae). Впервые в экспериментах *in vitro* и *ex vivo* установлено, что каррагинаны (КН) проявляют мукоадгезивные свойства, взаимодействуя с муцином слизистых оболочек тканей посредством водородных и ионных связей. Показана возможность использования КН в качестве средств доставки лекарственной субстанции эхинохром (ЭХ). ЭХ, в комплексе с КН, с высокой эффективностью включается в липосомы и гелевые макросферы. Динамика выхода ЭХ из полисахаридных матриц определяется структурными особенностями КН. КН на разных стадиях герпесвирусной инфекции обладают выраженной способностью защищать клетки от инфицирования. В зависимости от структурных особенностей полисахариды проявляют высокую активность при воздействии непосредственно на вирус или ингибируют прикрепление и проникновение вируса в клетки. Показано высокое антигерпетическое действие комплекса КН/ЭХ. Показано, что КН проявляют ингибирующий эффект на развитие бактериальной инфекции, минимизируя нарушения физиологических и метаболических процессов у экспериментальных животных при интоксикации ЛПС [14].

Изучены стабильность и структурная организация телец включения (ТВ), полученных при экспрессии порина OmpF *Yersinia pseudotuberculosis* в *Escherichia coli*, а также структура рекомбинантного порина (rOmpF). ТВ содержат интермедиат rOmpF с выраженной β -структурой, близкой к нативной, и с элементами третичной структуры, который способен встраиваться в липидный бислой, приобретая функционально активную конформацию. Проведено сравнение электрофизиологических свойств каналов OmpF поринов из *Y. ruckeri*, патогенной для рыб (YrOmpF), и из *E. coli* (EcOmpF). Показано, что, в отличие от поринов других бактерий и классического EcOmpF, у канала YrOmpF аномально высокое значение критического потенциала закрытия. Выявлена основополагающая роль подвижной петли L3 в механизме потенциал-зависимого закрытия пориновых каналов. С помощью биоинформатического анализа определено количественное содержание амилоидогенных участков в аминокислотной последовательности порина YrOmpF. YrOmpF классифицирован как белок с умеренной неупорядоченностью, характерной для мультифункциональных белков. Изучено влияние белка Skp *Y. pseudotuberculosis* на агрегацию IgG человека и его Fc- и Fab-фрагментов в интервале pH 5,0–8,0. Показано, что в кислой среде rSkp показывает наибольшую устойчивость к самоассоциации, максимальную аффинность связывания с человеческим IgG и его фрагментами и наиболее эффективно препятствует их агрегации, выполняя функции шаперона.

Разработан новый способ *in situ* получения селективных сенсоров на основе квантовых точек сульфида кадмия в матрицах природных биополимеров в растворе и на твердотельных подложках. Использование различных образцов порина из *Y. pseudotuberculosis*, а также полисахаридов с различным зарядом позволяет управлять размером и поверхностным состоянием КТ [15].

Лаборатория химии пептидов

Совместно с лабораторией молекулярной фармакологии и биомедицины в 2019–2023 гг. продолжалось исследование структуры и функциональной активности ряда белковых соединений, продуцируемых морскими анемонами, а именно их рекомбинантных аналогов. Так, для ряда ингибиторов сериновых протеиназ Кунитц-типа морских анемон *Heteractis crispa* и *Heteractis magnifica* было показано, что они не только проявляют трипсинингибирующую активность, но и блокируют функциональную активность TRPV1 рецептора и Kv1 ионных каналов, проявляя при этом анальгетическое и противовоспалительное действие. В то же время β -дефензин-подобный пептид из *H. magnifica*, магнификамид, оказался эффективным ингибитором панкреатической α -амилазы млекопитающих, что свидетельствует о возможности его применения в качестве средства для предупреждения развития метаболического синдрома, коррекции нарушений обмена веществ и лечения сахарного диабета второго типа [16].

Было установлено, что несколько высокоомологичных АРЕТх-подобных пептидов ингибируют некоторые подтипы кислоточувствительных ионных (ASIC1, ASIC3) и калиевых (Kvs) каналов и благодаря этому оказывают достоверное анальгетическое и противовоспалительное действие. Так, из актинии *H. crispa* были выделены три новых АРЕТх-подобных пептида, Hcr 1b-2 – Hcr 1b-4, гомологичные двум ингибиторам ASIC3 каналов из актинии *Anthopleura elegantissima*. *In vitro* (электрофизиологическое тестирование) впервые было установлено, что данный тип пептидов морских анемон обратимо ингибирует ASIC1a каналы, характерной особенностью которых считалось взаимодействие только с токсинами пауков и змей. Установлено, что Hcr 1b-4, наиболее активный ингибитор ASIC1a каналов среди пептидов *H. crispa*, является первым известным потенциатором ASIC3 каналов, увеличивающим амплитуду протониндуцируемых токов в два раза. Методами молекулярного моделирования комплексов Hcr 1b-2 и Hcr 1b-4 с ASIC1a подтипом кислоточувствительных каналов впервые установлено, что в основе их ингибирующего действия лежит взаимодействие с «кислотным карманом» ASIC1a в его закрытом состоянии, что изменяет конформацию канала и лишает его возможности активироваться при увеличении концентрации протонов [17].

Из актинии *H. crispa* выделено три нейротоксина II структурного типа, модуляторов потенциал-зависимых натриевых каналов (Navs), для которых установлены аминокислотные последовательности. Впервые обнаружено наличие у анемон уникального двухцепочечного нейротоксина, RTX–VI, который оказался аналогом исследованного ранее нейротоксина RTX–III, в котором отсутствует остаток Arg13, функционально значимый для связывания с мишенями, Navs. Электрофизиологическое исследование показало выраженную селективность модулирующего действия *Heteractis* нейротоксинов по отношению к некоторым подтипам Navs млекопитающих (Nav1.1–1.8) и практически полное ингибирование процесса инактивации каналов у насекомых (BgNav1, VdNav1). *In silico* исследование механизма взаимодействия одного из *Heteractis* нейротоксинов, RpII, с подтипом Nav1.2 выявило функционально значимые для комплексообразования и взаимодействия с мембранными фосфолипидами аминокислотные остатки RpII и Nav1.2. Проведен

сравнительный теоретический анализ *Heteractis* нейротоксинов II структурного типа и всех известных представителей этого семейства токсинов морских анемонов [18].

В рамках *in silico* исследования проведен анализ структурно-функциональных взаимоотношений широкого ряда гликозидов с мишенями, цитоплазматическими мембранами, и механизмов мембранолитического взаимодействия тритерпеновых гликозидов из кукумарии *Eupentacta fraudatrix* с модельной мембраной эритроцита. Методом симуляции полноатомной молекулярной динамики обнаружено наличие двух различных механизмов гемолитического действия гликозидов, реализация которых в значительной степени зависит от структуры агликона, в частности строения боковой цепи. Первый механизм реализуется кукумариозидами A_1 и A_8 через образование мультимолекулярных комплексов со сфингомиелином, фосфолипидами и холестерином в виде асимметричной поры. Вторым механизмом – кукумариозидом A_2 путем образования фосфолипидных и холестериновых кластеров в наружном и внутреннем слоях мембраны соответственно. Выяснилось, что взаимодействие гликозида и фосфолипида энергетически более выгодно по сравнению с его взаимодействием с холестерином. Впервые показано агрегирующее действие гликозида по отношению к молекулам холестерина внутреннего слоя мембраны [19].

Лаборатория химии ферментов

Объектами исследования лаборатории являются ферменты, катализирующие превращения полисахаридов бурых водорослей; субстраты этих ферментов – фукоиданы, ламинараны и альгинаты. Наряду с этим проводятся изучение биологической активности соединений из морских гидробионтов и установление механизмов их противоопухолевого действия.

Применение биоинформационных и разработанных в лаборатории биохимических методов впервые позволило идентифицировать ген, кодирующий фукоидан эндо-сульфатазу морской бактерии *W. fucanilytica* CZ1127^T [20]. Это было первое сообщение о ферментах такого типа. Для полученной рекомбинантной сульфатазы SWF5 (S5) был определен механизм действия и детальная специфичность. Показано, что сульфатаза селективно удаляет 4O-сульфатирование в фукоиданах. Полученный фермент был использован для направленного редактирования профиля сульфатирования различных фукоиданов. Сравнительный анализ *in vitro* противораковой активности фукоиданов и их 4O-десульфатированных производных показал, что 4O-сульфатирование является одним из ключевых факторов противораковой активности фукоиданов.

Также в геноме морской грамотрицательной бактерии *W. fucanilytica* CZ1127^T был выявлен кластер генов, кодирующих фукоиданазы – ферменты, участвующие в деградации фукозосодержащих сульфатированных полисахаридов. Показаны возможности применения полученных ферментов для направленного редактирования структуры фукоиданов из различных бурых водорослей [21].

Проведен анализ содержания и структурного многообразия полисахаридов бурых водорослей семейства Laminariaceae, показан терапевтический потенциал как фукоиданов, так и ламинаранов в качестве противоопухолевых препаратов. С помощью химических модификаций ламинаранов возможно получение производных с более выраженной биологической активностью. Впервые выделено аминированное производное ламинарана из бурой водоросли *Saccharina cichorioides*. Показано, что введение функциональных групп в полимерную цепь полисахарида усиливает его селективное противоопухолевое и радиосенсибилизирующее действие на моделях агрессивной высокоинвазивной, малодифференцированной формы рака молочной железы человека MDA-MB-231 посредством усиления индукции апоптоза. Полу-

ченные данные подтверждают перспективность использования производного ламинарана в сочетании с лучевой терапией для повышения эффективности терапии рака молочной железы [22].

Дальнейшее изучение ферментов, катализирующих превращения полисахаридов бурых водорослей, расширяет возможности их применения как инструментов для определения сложных структур фукоиданов. В свою очередь проведение химических модификаций ламинаранов дает возможность создания новых препаратов. Оба подхода являются важными для получения новых структурных производных полисахаридов с улучшенными биологическими свойствами.

Лаборатория морской биохимии

Методами сравнительной геномики проанализированы 12 геномов представителей рода *Zobellia*. Установлено, что на долю каждого генома приходится более 6% генов, кодирующих углевод-активные ферменты (CAZome). Более детально рассмотрены гены, кодирующие полисахарид-лиазы. Обнаружено, что гены альгинат-лиаз семейства PL7 являются наиболее представленными. Предполагается, что существующее разнообразие генов PL7 создает предпосылки для субфункционализации альгинат-лиаз к разным полисахаридным субстратам. Описан новый вид '*Z. barbeyronii*' КММ 6746^T, на основе генома которого была разработана схема типирования изолятов для изучения межштаммовых различий. В геноме 36-СНАВК-3–33^T предсказан ген, кодирующий редкую эндо-1,3-фуканазу из нового семейства GH168. Исследования геномов расширяют наши знания о способности бактерий рода *Zobellia* разлагать полисахариды морских водорослей, а также позволяют рассматривать эти бактерии как перспективный источник уникальных биокатализаторов [23].

Исследована регуляция главных неспецифических поринов возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки *Yersinia pseudotuberculosis* 488 в ответ на сублетальные концентрации антибиотиков четырех классов. Показано, что порины участвуют в раннем защитном ответе бактерии на антибиотиковый стресс, который обеспечивается за счет *ompR*- и *marA*-опосредованной регуляции. Обнаружена фенотипическая гетерогенность популяции *Y. pseudotuberculosis*, проявляющаяся в различном уровне экспрессии пориновых генов, при длительном воздействии карбенициллина, что может способствовать формированию адаптивной антибиотикорезистентности у определенной субпопуляции внутри изогенной культуры за счет ее преимуществ в выживании в стрессовых условиях. Эти эффекты являются частью сложной системы регуляции и экспрессии поринов, понимание их может быть в дальнейшем использовано при исследовании возникновения адаптивной антибиотикорезистентности у *Y. pseudotuberculosis*.

Впервые выделен ген PhoD-подобного фермента из морской бактерии *Cobetia amphilecti* КММ 296 и клонирован в *E. coli*. Показано, что этот фермент морского происхождения является новым членом класса бифункциональных PhoD-подобных фосфатаз/фосфодиэстераз с характерной структурой и важными биологическими функциями. Изучено влияние гидролитических ферментов из морских источников на образование и разрушение бактериальных биопленок [24]. Благодаря способности ферментов морских организмов функционировать с высокой скоростью при пониженных температурах изученные гидролитические ферменты могут найти применение, в том числе в медицине, в борьбе с биопленками.

Разработана система видовой идентификации морских бактерий рода *Cobetia*, являющихся перспективными источниками уникальных ферментов и вторичных метаболитов, методом ПЦР. Помимо 16S рРНК, в качестве дополнительных молеку-

лярных маркеров использованы видоспецифичные кодирующие последовательности ферментов каждой функциональной категории и разных структурных семейств.

Проведена эффективная агробактериальная генетическая трансформация на основе растительного бинарного вектора pPZP-RCS2 для производства множественных гетерологичных белков у нитчатого гриба *Thermotheleomyces thermophilus*. Описана новая стратегия повышения пищевой ценности микопротеинов за счет сверхэкспрессии запасных белков растений.

Выполнен скрининг хитинолитической активности у бактериальных штаммов из разных регионов Тихого океана, который показал, что высокоактивные представители принадлежат к родам *Microbulbifer*, *Vibrio*, *Aquimarina* и *Pseudoalteromonas*. Изучение хитинолитической активности и полногеномное секвенирование выявили биотехнологический потенциал изученных штаммов и новые функционально активные структуры хитиназ.

Лаборатория органического синтеза природных соединений

Исследования проводились по ряду направлений. Главными из них явились направленный синтез природных (поли)гидрокси-1,4-нафтохинонов, к которым относятся метаболиты морских ежей, лишайников, высших растений, обладающих биологической активностью, и разработка практически приемлемых способов их получения. К этому классу соединений относятся намакохром, пигмент голотурии *Polycheira rufescens*, мезоцентрохинон, метаболит морских ежей *Mesocentrotus nudus* и *Strongylocentrotus intermemedius*, производные изохинолино-1,3,4(2*H*)-триона, аналоги алкалоида мимозамицина, ранее выделенные из губки *Haliclona cribricutis*, бикаверин, метаболит грибов *Gibberella*, *Fusarium* и *Mycogone*, дионкохинон В, метаболит тропической лианы *Triphyophyllum peltatum*, а также родственные ему 1,4-нафтохиноны, такие как малвон А, фитоалексин из *Malva sylvestris*, анцистрохинон С из *Ancistrocladus abbreviatus*, 5-гидрокси-2-метил-3,6-диметокси-1,4-нафтохинон, метаболит растения *Aloe secundiflora* и ряд производных. Были выполнены работы по синтезу гликозидов на основе тетрациклических тритерпеноидов ряда даммарана, в частности гликозидов 20*S*-протопанаксатриола, среди которых чикусетсусапонин-L10, гинзенозид-F1 и гинзенозид-Ia, выделенные ранее из растения *Panax japonicus* и *P. ginseng*, а также их близких структурных аналогов – потенциальных цитостатиков. Впервые осуществлен синтез гинзенозида-Rh8, минорного гликозида из *Panax ginseng*, и синтезированы β-*D*-глюкопиранозиды 3α,20*S*-дигидроксидаммар-24-ен-12-она, близкие структурные аналоги чикусетсусапонины-LT₈ и его просапогенина, гликозидов из *P. japonicus*. Для достижения поставленных целей использовались различные известные методы органического синтеза и собственные разработки лаборатории. К последним прежде всего можно отнести прямую конверсию нафтохинонилбензо[*b*]ксантентдионов в бензо[*b*]ксантентрионы, к которым относится бикаверин, и способ синтеза спинохрома D, одного из метаболитов иглокожих.

Синтезирована библиотека неизвестных ранее водорастворимых хинон-углеводных конъюгатов, в которых хиноидный и углеводный фрагменты связаны между собой через первичную (С-6) спиртовую или тиольную группу углевода. Эти соединения являются потенциальными субстратами инсулиннезависимого глюкозного транспортера GLUT-1, важного фактора для лечения злокачественных новообразований [25].

Были продолжены исследования по синтезу замещенных 1,4-нафтохинонов, в том числе нафтазаринов, активных по отношению к клеткам рака предстательной железы человека. В связи с этим была синтезирована коллекция 2-гидрокси(хлор)

этилтио- и 2-гидрокси(хлор)этилтиометил-1,4-нафтохинонов, среди которых найдены вещества с высокой противоопухолевой активностью *in vitro*, что предполагает их дальнейшее исследование в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения рака предстательной железы [26].

Несмотря на большой опыт применения лекарственного препарата Гистохром, до настоящего времени структуры его метаболитов систематически не изучались. Методом хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения, с использованием дейтериевой метки, установлено, что после введения Гистохрома в почечных экскретах, кроме эхинохрома, т. е. субстанции самого препарата, содержались 2(3)-метоксипроизводные эхинохрома, моноглюкуроныды 2(3)-метокси-, 2,3-диметокси-, 2,6-диметокси-, 3,6-диметоксипроизводных эхинохрома, а также конъюгаты эхинохрома и его 2(3)-метоксипроизводных с гидроксимочевинной. Последние продукты метаболизма могут представлять особый интерес для изучения из-за их биологической активности, поскольку сам эхинохром является кардиопротектором, а гидроксимочевина (торговое название гидроксикарбамид) – цитостатик, входит в список важнейших лекарственных препаратов.

Лаборатория биотестирования и механизма действия биологически активных веществ

Исследована большая серия низкомолекулярных вторичных метаболитов морских грибов и губок. Выявлены соединения, обладающие выраженным антимикробным действием, ингибирующие активность специфических бактериальных ферментов, подавляющие образование микробных биопленок, нормализующие функционирование клеток кожи и эффективно препятствующие инфекционному поражению кожи, а также обладающие противовоспалительным и антиоксидантным действием. Некоторые вещества проявляют значимые фотопротекторные свойства в модели ультрафиолетового поражения кожи. Для некоторых вторичных метаболитов грибов установлены антипролиферативное действие в отношении клеток рака молочной железы, а также способность тормозить пролиферацию нормальных кератиноцитов и, потенциально, препятствовать образованию кожных бляшек при псориазе. Ряд соединений обладает цитопротективным действием в *in vitro* модели ишемии/реперфузии или хронической гипоксии, обусловленное активацией Nrf2/Keap1 антиоксидантной системы. Это позволяет рассматривать наиболее эффективные метаболиты в качестве перспективных соединений для лечения различных поражений кожи в качестве кардиопротекторов и противоопухолевых агентов.

Среди пептидов морских анемон Кунитц-типа и синтетических 1,4-нафтохинонов (1,4-НХ) обнаружены соединения-лидеры, способные влиять на P2X7 рецептор-опосредованную пуриnergическую передачу сигналов в нейрональных клетках Neuro-2a или макрофагах RAW 264.7 *in vitro* и демонстрирующие обезболивающую и противовоспалительную активность *in vivo* [27]. Методами SPR и молекулярного докинга показано связывание 1,4-НХ с аллостерическим сайтом ингибиторов P2X7 рецептора. Проведен 3D-QSAR анализ связи химической структуры и их биологическим действием и обнаружены фармакофоры, обеспечивающие биологический эффект. Ряд 1,4-НХ подавляют действие нейротоксинов, защищают клеточные биомембраны от литической деструкции и нормализуют клеточный цикл. Защитное действие этих соединений связано с блокированием P2X7 рецепторов, подавлением оксидативного стресса, снижением образования активных форм кислорода и оксида азота в клетках и нормализацией функции митохондрий, а также восстановлением потенциала митохондриальной мембраны, измененного нейротоксинами. Установлено, что наиболее активные 1,4-НХ препятствуют развитию нейродегенерации

в модели болезни Паркинсона *in vivo*. Изученные вещества могут стать основой для создания новых молекулярных инструментов в изучении функции рецептора P2X7, использоваться для производства новых препаратов с анальгезирующим и нейропротекторным действием.

Изучена гемолитическая и цитотоксическая активность порядка 200 тритерпеновых гликозидов, выделенных из 8 видов голотурий. Обнаружен ряд ранее неизвестных особенностей зависимости мембранолитического действия гликозидов от их строения, включая высокую селективность по отношению к определенным опухолевым линиям. Для некоторых из них отмечена способность блокировать множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток [28]. Тритерпеновые гликозиды голотурий могут быть перспективными для лечения ряда заболеваний, в том числе опухолевой природы.

Разработана и апробирована кардиовазоренальная модель артериальной гипертензии у крыс с целью поиска новых антигипертензивных препаратов. Модель верифицирована изменением эндотелиальной выстилки церебральных артерий методом функциональной МРТ. На фоне бессимптомного функционального статуса у гипертензивных крыс зафиксированы участки повышенного сигнала в подкорковой области головного мозга. В зонах кровоснабжения передних и средних мозговых артерий верифицировано снижение диффузии молекулярной воды. Метод позволяет неинвазивно оценить дисциркуляторные механизмы состояния сосудов и предотвратить дальнейшее развитие патологии.

Методами структурной биоинформатики и молекулярного докинга установлены модели 3D-структуры новой щелочной фосфатазы CamPhoD из морской бактерии, альгинатлиаз семейства PL7 рода *Zobellia*, лектина из моллюска *Glycymeris yessoensis*. Показаны связывание пентациклических гуанидиновых алкалоидов с альфа-гликозидазой, взаимодействие полибромированных дифениловых эфиров, дибензо-р-дигоксинов и алкалоидов из губки с альфа-галактозидазой, предсказана структура комплексов олигофлоритолов с человеческой альфа-N-ацетилгалактозаминидазой. Обнаружено связывание природных соединений (потенциальных противовирусных препаратов, таких как аминированные спинохромы, эхинохром А, каррагинаны, фукаидан) с белками-мишенями вирусов, патогенных для человека. Построены модели структуры наночастиц фукоидана и хитозана с различным соотношением компонентов, выявлено изменение свойств наночастиц, которое коррелирует с экспериментальными данными.

Совместно с ФНЦ агробιοтехнологий Дальнего Востока им. А.К. Чайки исследовано содержание рутина в плодах и надземной массе у отечественных и зарубежных сортов гречихи. Изучены генотипы сортов гречихи, полученных с использованием тяжелых металлов *in vitro*, и влияние БАВ на содержание рутина в плодах и надземной массе у некоторых сортов гречихи. В результате выделены перспективные сорта и формы с повышенным содержанием рутина для дальнейшей селекции.

Лаборатория микробиологии

Исследования в области морской микробиологии ведутся в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН более 35 лет. В течение этого времени основной базой для академических и прикладных работ сотрудников лаборатории микробиологии и других подразделений института послужила основанная в 1985 г. Коллекция морских микроорганизмов ТИБОХ ДВО РАН. Она является единственной в России, целиком специализирующейся на морских бактериях и микроскопических грибах. Коллекция является членом Всемирной федерации коллекций культур (WFCC), имеет официальный акроним

КММ и получила широкую международную известность. Коллекция представляет собой уникальный объект инфраструктуры науки национальной значимости. Бактерии и грибы собраны из всех регионов Мирового океана, включая Арктику и Антарктику. Штаммы выделены во время экспедиций на борту НИС «Академик Опарин» и других научно-исследовательских судов.

В течение 2019–2023 гг. совместно с сотрудниками других лабораторий института было опубликовано более 70 экспериментальных статей о различных биоактивных соединениях, продуцентами которых послужили бактерии и грибы. Также было валидно описано 5 новых родов и 13 новых видов морских бактерий [29, 30].

В 2021 г. Коллекция морских микроорганизмов получила поддержку Министерства науки и высшего образования РФ по теме «Развитие биоресурсной коллекции “Коллекция морских микроорганизмов ТИБОХ ДВО РАН” для реализации Федеральной программы в области генетических технологий».

В настоящее время работа ведется по следующим направлениям: сохранность, каталогизация, изучение и рациональное использование генетических ресурсов коллекционных материалов – морских бактерий и грибов различных местообитаний; развитие и пополнение биоресурсной коллекции образцами/штаммами и изолятами, собранными в ходе морских и береговых экспедиций, а также переданных путем обмена или покупки у профильных российских или зарубежных коллекций; совершенствование стандартов систематизации сбора и хранения ценных образцов генетических ресурсов морских микроорганизмов; развитие материально-технической базы биоресурсной коллекции; развитие информационной инфраструктуры биоресурсной коллекции для эффективного управления коллекционным материалом и обеспечения доступности, узнаваемости и востребованности коллекции; молекулярно-генетическая идентификация и валидное описание новых и хранящихся штаммов биоресурсной коллекции; проведение фундаментальных исследований в области сравнительной геномики морских микроорганизмов и метагеномики морских сообществ; проведение фундаментальных исследований в области изучения биологически активных метаболитов морских микроорганизмов; молекулярно-генетические и геномные исследования морских микроорганизмов в интересах биофармацевтики и биотехнологии; подготовка кадров в области микробиологии, геномики, биоорганической химии и молекулярной биотехнологии.

Использование практически неисчерпаемых микробных ресурсов Океана – перспективный технологический базис будущего (лекарства, пищевые продукты и т. д.). Микроорганизмы относятся к легко возобновляемому биологическому сырью. Микробные биотехнологии, наряду с информационными технологиями и нанотехнологиями, являются ключевыми элементами для инновационного развития современной экономики.

Лаборатория хемотаксономии растений

Исследование уникальной и своеобразной флоры Дальнего Востока России и практическое использование ее представителей являются актуальными. Потенциал лекарственной флоры российского Дальнего Востока очень велик. Большинство растений Дальневосточного региона близки по химическому составу и терапевтическому действию растениям, признанными официальной медициной. Однако формально использовать такие растения можно, только доказав сходство их фармакологических свойств. Для этого необходимо детальное изучение химического состава растений и их лечебного действия.

Исследована морфолого-анатомическая структура, скульптура поверхности и строение семенной кожуры семян представителей одного из наиболее круп-

ных семейств цветковых растений Asteraceae: *Alfredia*, *Olgaea*, *Gaillardia*, *Synurus*, 52 вида из 31 рода трибы *Heliantheae*, 35 видов из 28 родов, относящихся к четырем трибам: *Arctotideae*, *Cardueae*, *Mutisieae* и *Vernonieae*. Создана классификация *типов и подтипов строения клеток семенной кожуры подсолнечниковых*. Установлено, что морфологическое разнообразие клеток экзотесты связано с формой, размерами, пространственной ориентацией клеток по отношению к оси семени, а также характером утолщений тангентальных и радиальных стенок клеток, а комплекс вышеперечисленных признаков отражает видовую специфику структуры семенной кожуры. Выявлены и описаны признаки, которые могут быть использованы в систематике исследованных триб.

Описан новый для науки вид *Adonis sachalinensis* Gorovoi et Volkova S., произрастающий на о-ве Сахалин (Россия). Показаны отличия от близкого вида *Adonis amurensis* Regel et Radde по морфологическим и цитологическим (кариотипы) признакам.

Выделены и идентифицированы компоненты эфирного масла, изучена их антиоксидантная, антирадикальная и цитотоксическая активность у представителей семейств Asteraceae и Apiaceae: *Turczaninowia* (154 соединения), *Artemisia keiskeana* (125), *Cnidium dahuricum* (81).

Создан новый препарат – фитосбор из 21 лекарственного растения дальневосточной флоры. Он способствует эффективному оздоровлению сердечно-сосудистой системы через подавление тонуса симпатической нервной системы, обладает кардиопротекторным, седативным и гипотензивным действием.

Проведено сравнительное исследование компонентного состава флавоноидов в надземной части *Serratula coronata* L. s.l. (Asteraceae), произрастающей в Сибири (Алтайский край) и Приморском крае. Выделены индивидуальные соединения, установлена их структура. Установлено, что состав флавоноидных гликозидов и распределение их агликонов в сибирских и дальневосточных растениях отличаются, что можно считать хемотаксономическим признаком вида *S. coronata* L. s.l. [31].

Лаборатория молекулярной фармакологии и биомедицины

Разработаны методики биотехнологического получения и изучен фармакологический потенциал около 20 пептидных токсинов морских анемонов.

Обнаружено, что блокатор TRPV1 канала, пептид HCRG21, обладает длительным анальгетическим, мощным противовоспалительным и умеренным гипотермическим эффектом. Подтверждена возможность его использования в качестве активного компонента готовой лекарственной формы обезболивающего и противовоспалительного средства для нужд ветеринарии и медицины. Показано, что лекарственные препараты, содержащие этот пептид, могут вводиться парентерально и/или интраназально. Начаты доклинические испытания пептида.

Показано, что пептидный ингибитор альфа-амилаз человека, магнификамид, найденный в морской анемоне *Heteractis magnifica*, в 8000 раз эффективнее, чем известные лекарственные препараты акарбозы (Precose™ или Glucobay™). Магнификамид может быть использован в качестве лекарственного средства для предупреждения развития метаболического синдрома, коррекции нарушений обмена веществ и в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа [32].

Установлено, что APETx-подобные токсины, ингибиторы кислоточувствительных ионных каналов (ASICs), из морской анемоны *Heteractis magnifica* представляют собой новый класс лигандов для никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR): пептид Hmg 1b-2 является специфичным потенциатором нейрональных $\alpha 7$ nAChR [33]. Кроме того, показано, что Hmg1b-2 не является селективным лигандом: для него

было идентифицировано 26 новых мишеней, включая 14 потенциалзависимых калиевых каналов (Kv), 9 потенциалзависимых натриевых каналов (Nav) и 3 потенциалзависимых кальциевых канала (Cav). Hmg 1b-2 является первым пептидом морской анемоны, который взаимодействует с изоформами каналов семейства Kv7 и Cav T-типа. Показано, что пептиды Hmg 1b-2 и Hmg 1b-4 ингибируют человеческий ASIC3-D20 канал и обладают анксиолитическим (противотревожным) действием, превосходящим действие афобазола, а также выраженным и статистически значимым противовоспалительным действием, превосходящим эффект диклофенака.

Обнаружены и изучены пептидные блокаторы потенциалзависимых калиевых каналов, пептиды HCRG1 и HCRG2, взаимодействующие в том числе с важнейшей фармакологической мишенью Kv1.3 и обладающие мощным противовоспалительным действием, связанным со снижением уровня провоспалительного цитокина TNF- α .

Изучена противоопухолевая активность актинопорина, цитолитического токсина морской анемоны *Heteractis crispera*. Показано, что актинопорин эффективно предотвращает индуцированную EGF неопластическую трансформацию клеток JB6 C141, уменьшает образование колоний клеток рака кишечника, молочной железы и меланомы, а также уменьшает пролиферацию и подавляет миграцию клеток колоректальной карциномы. Актинопорин является многообещающим противораковым препаратом с высоким противомиграционным потенциалом.

Впервые исследован фармакологический потенциал пяти видов глубоководных морских анемонов. Показано, что глубоководные морские анемоны являются перспективным источником соединений для открытия новых лекарственных препаратов.

Лаборатория биотехнологии

Продолжена работа по комплексной переработке морского ежа. Разработан способ получения моносодовой соли эхинохрома А (ЭХА), который позволяет получать продукт, хорошо растворимый в воде, без потери функциональных свойств, присущих ЭХА. Моносодовая соль эхинохрома А пригодна для использования в фармакологической и пищевой промышленности в качестве активного ингредиента для производства биологически активных добавок и функциональных пищевых продуктов, предназначенных для профилактики атеросклероза, коронарной болезни сердца, улучшения липидного статуса крови, обеспечения антиоксидантной защиты организма.

В связи с развитием марикультуры морские звезды (*Asterina pectinifera*) в массовом количестве скапливаются возле морских огородов. Ткани морской звезды *Asterina pectinifera* в большом количестве содержат смесь каротиноидов, самым известным из которых является астаксантин. Сотрудниками лаборатории разработана технология комплексной переработки морских звезд *Asterina pectinifera*, которая позволяет получать биологически активные коллагеновые пептиды и обогащенные астаксантином каротиноидные препараты, проявляющие иммуномодулирующую, противовоспалительную и антиоксидантную активность. Они могут быть использованы в качестве сырья для получения новых лекарственных, косметических и пищевых продуктов.

Проведена комплексная оценка биологической активности и возможных молекулярных механизмов терапевтического действия полигидроксифенолов: розмариновой кислоты, лютеолина и сульфатированного производного дисульфата лютеолина из морских трав рода *Zostera*. С помощью индикатора внутриклеточного уровня активных форм кислорода (АФК) была проанализирована способность указанных соединений влиять на редокс-статус опухолевых и иммунных клеток в зависимости

от дозы, а также наличия или отсутствия индукторов АФК, противоопухолевого агента доксорубина и липополисахарида.

Ранее нами было определено, что водорастворимая форма широко известного флавонола лютеолина 7,3>-дисульфат лютеолин из морской травы *Zostera marina* показывает высокий терапевтический потенциал при нарушениях липидного обмена.

Изучение молекулярных механизмов действия и разработка лечебно-профилактических средств на основе лютеолина и его конъюгированных форм представляется вполне современным и перспективным направлением научных исследований [34].

Заключение

ТИБОХ ДВО РАН подходит к празднованию 300-летнего юбилея Российской академии наук, выполняя и перевыполняя государственные задания, активно участвуя в российских и международных морских экспедициях, постоянно обновляя свою приборную базу, гармонично распределяя выделенные средства для развития всех критически важных направлений исследований. Ведутся работы по новым научным направлениям, наиболее перспективными из которых являются получение рекомбинантных пептидов, белков, ферментов с целевыми активностями, разработка новых моделей изучения биологической активности и молекулярных механизмов действия, репозиционирование лекарственных препаратов, поиск новых антибиотиков с заданными свойствами, глубоководные исследования. Значительные усилия вкладываются в развитие опытно-экспериментальной установки ТИБОХ. Особенно нужно отметить проекты, связанные с решением задач развития Дальневосточного федерального округа, включая экологический мониторинг важных территорий и объектов, работы в области биоэкономики, производства лекарственных субстанций и препаратов для медицины и сельского хозяйства.

За 60 лет работы в ТИБОХ сделано немало открытий и находок, которые оставили след в мировой науке. Об этом свидетельствует высокое цитирование его сотрудников, до 3 тыс. в год. Выполненные на хорошем уровне фундаментальные исследования стали основой для разработки многочисленных препаратов института, нашедших применение в медицине, ветеринарии, косметике, пищевых производствах, а также в качестве молекулярных инструментов для научных исследований в области биохимии, биотехнологии, биомедицины. Существенная часть работ опубликована в международных научных изданиях и выполнялась совместно с учеными из других институтов страны (в особенности ИОХ и ИБХ им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Федерального центра биоразнообразия биоты Восточной Азии и Института эпидемиологии и микробиологии им Г.П. Сомова ДВО РАН), а также совместно с зарубежными учеными. Это свидетельствует о том, какую важную роль играет сейчас научное сотрудничество, позволяющее, используя взаимные возможности, выполнять исследования на высоком научном уровне. Мы благодарны всем нашим коллегам за взаимодействие и смотрим в будущее с оптимизмом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Guzii A. G., Makarieva T. N., Denisenko V. A., Gerasimenko A. V., Udovenko A. A., Popov R. S., Dmitrenok P. S., Golotin V. A., Fedorov S. N., Grebnev B. B., Stonik V. A. Guitarrins A–E and aluminumguitarrin A: 5-azaindoles from the Northwestern Pacific marine sponge *Guitarra fimbriata* // Journal of Natural Products. 2019. Vol. 82, N6. P. 1704–1709. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00334>.
2. Kolesnikova S. A., Lyakhova E. G., Kalinovsky A. I., Berdyshev D. V., Pisyagin E. A., Popov R. S., Grebnev B. B., Makarieva T. N., Minh C. V., Stonik V. A. Cyclobutastellettolides A and B, C19 norterpenoids

from a *Stelletta* sp. marine sponge // Journal of Natural Products. 2019. Vol. 82, N11. P. 3196–3200. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b00824.

3. Makarieva T.N., Ivanchina N.V., Dmitrenok P.S., Guzii A.G., Stonik V.A., Dalisay D.S., Molinski T.F. Oceanalin B, a hybrid α , ω -bifunctionalized sphingoid tetrahydroisoquinoline β -glycoside from the marine sponge *Oceanapia* sp. // Marine Drugs. 2021. Vol. 19, N11. Art. 635. <https://doi.org/10.3390/md19110635>.

4. Makarieva T.N., Romanenko L.A., Mineev K.S., Shubina L.K., Guglya E.B., Kalinovskaya N.I., Ivanchina N.V., Guzii A.G., Belozerovaly O.A., Kovalchuk S.I., Popov R.S., Denisenko V.A., Mikhailov V.V., Babenko V.V., Iliina E.N., Malakhova M.V., Terekhov S.S., Kudzhaev A.M., Dmitrenok P.S., Yampolsky I.V., Stonik V.A. Streptocinnamides A and B, depsipeptides from *Streptomyces* sp. KMM 9044 // Organic Letters. 2022. Vol. 24, N27. P. 4892–4895. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01714>.

5. Mishchenko N.P., Krylova N.V., Iunikhina O.V., Vasileva E.A., Likhatskaya G.N., Pisyagin E.A., Tarbeeva D.V., Dmitrenok P.S., Fedoreyev S.A. Antiviral potential of sea urchin aminated spinochromes against Herpes simplex virus type 1 // Marine Drugs. 2020. Vol. 18, N11. Art. 550. <https://doi.org/10.3390/md18110550>.

6. Tarbeeva D.V., Pisyagin E.A., Menchinskaya E.S., Berdyshev D.V., Kalinovskiy A.I., Grigorochuk V.P., Mishchenko N.P., Aminin D.L., Fedoreyev S.A. Polyphenolic compounds from *Lespedeza bicolor* protect neuronal cells from oxidative stress // Antioxidants. 2022. Vol. 11, N4. Art. 709. <https://doi.org/10.3390/antiox11040709>.

7. Vasileva E.A., Mishchenko N.P., Tran V.T.T., Vo H.M.N., Fedoreyev S.A. Spinochrome identification and quantification in Pacific sea urchin shells, coelomic fluid and eggs using HPLC-DAD-MS // Marine Drugs. 2021. Vol. 19, N1. Art. 21. <https://doi.org/10.3390/md19010021>.

8. Girich E.V., Rasin A.B., Popov R.S., Yurchenko E.A., Chingizova E.A., Trinh P.T.H., Ngoc N.T.D., Pivkin M.V., Zhuravleva O.I., Yurchenko A.N. New tripeptide derivatives asperriptides A–C from Vietnamese mangrove-derived fungus *Aspergillus terreus* LM.5.2 // Marine Drugs. 2022. Vol. 20, N1. Art. 77. <https://doi.org/10.3390/md20010077>.

9. Zhuravleva O.I., Oleinikova G.K., Antonov A.S., Kirichuk N.N., Pelageev D.N., Rasin A.B., Menshov A.S., Popov R.S., Kim N. Yu., Chingizova E.A., Chingizov A.R., Volchkova O.O., von Amsberg G., Dyshlovoy S.A., Yurchenko E.A., Guzhova I.V., Yurchenko A.N. New antibacterial chloro-containing polyketides from the alga-derived fungus *Asteromyces cruciatus* KMM 4696 // Journal of Fungi. 2022. Vol. 8, N5. Art. 454. <https://doi.org/10.3390/jof8050454>.

10. Smetanina O.F., Yurchenko A.N., Ivanets E.V., Trinh P.T.H., Antonov A.S., Dyshlovoy S.A., von Amsberg G., Kim N. Yu., Chingizova E.A., Pisyagin E.A., Menchinskaya E.S., Yurchenko E.A., Van T.T.T., Afiyatulloev S.S. Biologically active echinulin-related indole-diketopiperazines from the marine sediment-derived fungus *Aspergillus niveoglauca* // Molecules. 2020. Vol. 25, N1. Art. 61. <https://doi.org/10.3390/molecules25010061>.

11. Leshchenko E.V., Antonov A.S., Dyshlovoy S.A., Berdyshev D.V., Hauschild J., Zhuravleva O.I., Borkunov G.V., Menshov A.S., Kirichuk N.N., Popov R.S., Gerasimenko A.V., Udovenko A.A., Graefen M., Bokemeyer C., von Amsberg G., Yurchenko A.N. Meroantartines A–C, meroterpenoids with rearranged skeletons from the alga-derived fungus *Penicillium antarcticum* KMM 4685 with potent p-glycoprotein inhibitory activity // Journal of Natural Products. 2022. Vol. 85, N12. P. 2746–2752. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c00677>.

12. Kokoulin M.S., Kuzmich A.S., Romanenko L.A., Chikalovets I.V. Sulfated capsular polysaccharide from the marine bacterium *Kangiella japonica* inhibits T-47D cells growth *in vitro* // Carbohydrate Polymers. 2022. Vol. 290. Art. 119477. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119477>.

13. Kokoulin M.S., Sigida E.N., Kuzmich A.S., Ibrahim I.M., Fedonenko Yu.P., Konnova S.A. Structure and antiproliferative activity of the polysaccharide from *Halomonas aquamarina* related to *Cobetia pacifica* // Carbohydrate Polymers. 2022. Vol. 298. Art. 120125. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120125>.

14. Yermak I.M., Gorbach V.I., Glazunov V.P., Kravchenko A.O., Mishchenko N.P., Pimenova E.A., Davydova V.N. Liposomal form of the echinochrome-carrageenan complex // Marine Drugs. 2018. Vol. 16, N9. Art. 324. <https://doi.org/10.3390/md16090324>.

15. Sergeev A.A., Naberezhnykh G.A., Khomenko V.A., Amosov A.V., Nepomnyaschiy A.V., Solov'eva T.F., Chistyulin D.K., Tutov M.V., Kulchin Yu.N., Novikova O.D. *In situ*-synthesized cadmium sulfide quantum dots in pore-forming protein and polysaccharide matrices for optical biosensing applications // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2022. Vol. 217. Art. 112607. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112607>.

16. Sintsova O., Gladkikh I., Kalinovskii A., Zelepuga E., Monastyrnaya M., Kim N., Shevchenko L., Peigneur S., Tytgat J., Kozlovskaya E., Leychenko E. Magnificamide, a β -defensin-like peptide from the mucus of the sea anemone *Heteractis magnifica*, is a strong inhibitor of mammalian α -amylases // Marine Drugs. 2019. Vol. 17, N10. Art. 542. <https://doi.org/10.3390/md17100542>.

17. Kalina R.S., Koshelev S.G., Zelepuga E.A., Kim N. Yu., Kozlov S.A., Kozlovskaya E.P., Monastyrnaya M.M., Gladkikh I.N. APETx-like peptides from the sea anemone *Heteractis crispa*, diverse in their effect on ASIC1a and ASIC3 ion channels // *Toxins*. 2020. Vol. 12, N4. Art. 266. <https://doi.org/10.3390/toxins12040266>.
18. Kalina R.S., Peigneur S., Zelepuga E.A., Dmitrenok P.S., Kvetkina A.N., Kim N.Y., Leychenko E.V., Tytgat J., Kozlovskaya E.P., Monastyrnaya M.M., Gladkikh I.N. New insights into the type II toxins from the sea anemone *Heteractis crispa* // *Toxins*. 2020. Vol. 12, N1. Art. 44. <https://doi.org/10.3390/toxins12010044>.
19. Zelepuga E.A., Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinin V.I. Structure-activity relationships of holothuroid's triterpene glycosides and some in silico insights obtained by molecular dynamics study on the mechanisms of their membranolytic action // *Marine Drugs*. 2021. Vol. 19, N11. Art. 604. <https://doi.org/10.3390/md19110604>.
20. Silchenko A.S., Rasin A.B., Zueva A.O., Kusaykin M.I., Zvyagintseva T.N., Rubtsov N.K., Ermakova S.P. Discovery of a fucoidan endo-4O-sulfatase: Regioselective 4O-desulfation of fucoidans and its effect on anticancer activity *in vitro* // *Carbohydrate Polymers*. 2021. Vol. 271. Art. 118449. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118449>.
21. Zueva A.O., Silchenko A.S., Rasin A.B., Malyarenko O.S., Kusaykin M.I., Kalinovskiy A.I., Ermakova S.P. Production of high- and low-molecular weight fucoidan fragments with defined sulfation patterns and heightened *in vitro* anticancer activity against TNBC cells using novel endo-fucanases of the GH107 family // *Carbohydrate Polymers*. 2023. Vol. 318. Art. 121128. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121128>.
22. Malyarenko O.S., Usoltseva R.V., Silchenko A.S., Ermakova S.P. Aminated laminaran from brown alga *Saccharina cichorioides*: synthesis, structure, anticancer, and radiosensitizing potential *in vitro* // *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 250. Art. 117007. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117007>.
23. Chernysheva N., Bystritskaya E., Likhatskaya G., Nedashkovskaya O., Isaeva M. Genome-wide analysis of PL7 alginate lyases in the genus *Zobellia* // *Molecules*. 2021. Vol. 26, N8. Art. 2387. <https://doi.org/10.3390/molecules26082387>.
24. Balabanova L., Shkryl Yu., Slepchenko L., Cheraneva D., Podvolotskaya A., Bakunina I., Nedashkovskaya O., Son O., Tekutyeva L. Genomic features of a food-derived *Pseudomonas aeruginosa* strain PAEM and biofilm-associated gene expression under a marine bacterial α -galactosidase // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, N20. Art. 7666. <https://doi.org/10.3390/ijms21207666>.
25. Dyshlovoy S.A., Pelageev D.N., Hauschild J., Borisova K.L., Kaune M., Krisp C., Venz S., Sabutskii Yu.E., Khmelevskaya E.A., Busenbender T., Denisenko V.A., Pokhilo N.D., Atopkina L.N., Graefen M., Schluter H., Stonik V.A., Bokemeyer C., Anufriev V. Ph., von Amsberg G. Successful targeting of the Warburg effect in prostate cancer by glucose-conjugated 1,4-naphthoquinones // *Cancers*. 2019. Vol. 11, N11. Art. 1690. <https://doi.org/10.3390/cancers11111690>.
26. Dyshlovoy S.A., Pelageev D.N., Jakob L.S., Borisova K.L., Hauschild J., Busenbender T., Kaune M., Khmelevskaya E.A., Graefen M., Bokemeyer C., Anufriev V. Ph., von Amsberg G. Activity of new synthetic (2-chloroethylthio)-1,4-naphthoquinones in prostate cancer cells // *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14, N10. Art. 949. <https://doi.org/10.3390/ph14100949>.
27. Menchinskaya E., Chingizova E., Pisyagin E., Likhatskaya G., Sabutskii Yu., Pelageev D., Polonik S., Aminin D. Neuroprotective effect of 1,4-naphthoquinones in an *in vitro* model of paraquat and 6-OHDA-induced neurotoxicity // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, N18. Art. 9933. <https://doi.org/10.3390/ijms22189933>.
28. Menchinskaya E., Gorpenchenko T., Silchenko A., Avilov S., Aminin D. Modulation of doxorubicin intracellular accumulation and anticancer activity by triterpene glycoside cucumarioside A₂-2 // *Marine Drugs*. 2019. Vol. 17, N11. Art. 597. <https://doi.org/10.3390/md17110597>.
29. Nedashkovskaya O.I., Kim S.-G., Balabanova L.A., Zhukova N.V., Son O.M., Tekutyeva L.A., Mikhailov V.V. Genome-based classification of strain 16-SW-7, a marine bacterium capable of converting B red blood cells, as *Pseudoalteromonas distincta* and proposal to reclassify *Pseudoalteromonas paragorgicola* as a later heterotypic synonym of *Pseudoalteromonas distincta* // *Frontiers in Microbiology*. 2021. Vol. 12. Art. 809431. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.809431>.
30. Romanenko L., Otstavnykh N., Tanaka N., Kurilenko V., Svetashev V., Tekutyeva L., Mikhailov V., Isaeva M. Characterization and genomic analysis of *Ferrelhizobium litorale* gen. nov., sp. nov., isolated from the sandy sediments of the Sea of Japan seashore // *Microorganisms*. 2023. Vol. 11, N10. Art. 2385. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102385>.
31. Мягчилов А.В., Соколова Л.И., Горовой П.Г., Кечайкин А.А. Особенности состава флавоноидов в серпухе венценосной (*Serratula coronata* L.S.L.) Сибири и Дальнего Востока России // *Химия растительного сырья*. 2020. № 2. С. 171–179. <https://doi.org/10.14258/jcrpm.2020026663>.
32. Sintsova O., Popkova D., Kalinovskii A., Rasin A., Borozdina N., Shaykhutdinova E., Klimovich A., Menshov A., Kim N., Anastyuk S., Kusaykin M., Dyachenko I., Gladkikh I., Leychenko E. Control of postprandial hyperglycemia by oral administration of the sea anemone mucus-derived α -amylase inhibitor

(magnificamide) // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2023. Vol. 168. Art. 115743. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115743>.

33. Kalina R.S., Kasheverov I.E., Koshelev S.G., Sintsova O.V., Peigneur S., Pinheiro-Junior E.L., Popov R.S., Chausova V.E., Monastyrnaya M.M., Dmitrenok P.S., Isaeva M.P., Tytgat J., Kozlov S.A., Kozlovskaya E.P., Leychenko E.V., Gladkikh I.N. Nicotinic acetylcholine receptors are novel targets of APETx-like toxins from the sea anemone *Heteractis magnifica* // *Toxins*. 2022. Vol. 14, N10. Art. 697. <https://doi.org/10.3390/toxins14100697>.

34. Kozlovskaya E.P., Popov A.M., Styshova O.N., Vakhrushev A.I., Rutckova T.A., Podvolotskaya A.B., Tekutyeva L.A. Comparative study of the pharmacological properties of luteolin and its 7,3'-disulfate // *Marine Drugs*. 2022. Vol. 20, N7. Art. 426. <https://doi.org/10.3390/md20070426>.

REFERENCES

1. Guzii A.G., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Gerasimenko A.V., Udovenko A.A., Popov R.S., Dmitrenok P.S., Golotin V.A., Fedorov S.N., Grebnev B.B., Stonik V.A. Guitarrins A–E and aluminumguitarrin A: 5-azaindoles from the Northwestern Pacific marine sponge *Guitarra fimbriata*. *Journal of Natural Products*. 2019;82(6):1704–1709. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00334>.

2. Kolesnikova S.A., Lyakhova E.G., Kalinovskiy A.I., Berdyshev D.V., Pisyagin E.A., Popov R.S., Grebnev B.B., Makarieva T.N., Minh C.V., Stonik V.A. Cyclobutastellettolides A and B, C19 norterpenoids from a *Stelletta* sp. marine sponge. *Journal of Natural Products*. 2019;82(11):3196–3200. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b00824.

3. Makarieva T.N., Ivanchina N.V., Dmitrenok P.S., Guzii A.G., Stonik V.A., Dalisay D.S., Molinski T.F. Oceanalin B, a hybrid α , ω -bifunctionalized sphingoid tetrahydroisoquinoline β -glycoside from the marine sponge *Oceanapia* sp. *Marine Drugs*. 2021;19(11):635. <https://doi.org/10.3390/md19110635>.

4. Makarieva T.N., Romanenko L.A., Mineev K.S., Shubina L.K., Guglya E.B., Kalinovskaya N.I., Ivanchina N.V., Guzii A.G., Belozerova O.A., Kovalchuk S.I., Popov R.S., Denisenko V.A., Mikhailov V.V., Babenko V.V., Ilina E.N., Malakhova M.V., Terekhov S.S., Kudzhaev A.M., Dmitrenok P.S., Yampolsky I.V., Stonik V.A. Streptocinnamides A and B, depsipeptides from *Streptomyces* sp. KMM 9044. *Organic Letters*. 2022;24(27):4892–4895. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01714>.

5. Mishchenko N.P., Krylova N.V., Iunikhina O.V., Vasileva E.A., Likhatskaya G.N., Pisyagin E.A., Tarbeeva D.V., Dmitrenok P.S., Fedoreyev S.A. Antiviral potential of sea urchin aminated spinochromes against Herpes simplex virus type 1. *Marine Drugs*. 2020;18(11):550. <https://doi.org/10.3390/md18110550>.

6. Tarbeeva D.V., Pisyagin E.A., Menchinskaya E.S., Berdyshev D.V., Kalinovskiy A.I., Grigorochuk V.P., Mishchenko N.P., Aminin D.L., Fedoreyev S.A. Polyphenolic compounds from *Lespedeza bicolor* protect neuronal cells from oxidative stress. *Antioxidants*. 2022;11(4):709. <https://doi.org/10.3390/antiox11040709>.

7. Vasileva E.A., Mishchenko N.P., Tran V.T.T., Vo H.M.N., Fedoreyev S.A. Spinochrome identification and quantification in Pacific sea urchin shells, coelomic fluid and eggs using HPLC-DAD-MS. *Marine Drugs*. 2021;19(1):21. <https://doi.org/10.3390/md19010021>.

8. Girich E.V., Rasin A.B., Popov R.S., Yurchenko E.A., Chingizova E.A., Trinh P.T.H., Ngoc N.T.D., Pivkin M.V., Zhuravleva O.I., Yurchenko A.N. New tripeptide derivatives asperripeptides A–C from Vietnamese mangrove-derived fungus *Aspergillus terreus* LM.5.2. *Marine Drugs*. 2022;20(1):77. <https://doi.org/10.3390/md20010077>.

9. Zhuravleva O.I., Oleinikova G.K., Antonov A.S., Kirichuk N.N., Pelageev D.N., Rasin A.B., Menshov A.S., Popov R.S., Kim N. Yu., Chingizova E.A., Chingizov A.R., Volchkova O.O., von Amsberg G., Dyshlovoy S.A., Yurchenko E.A., Guzhova I.V., Yurchenko A.N. New antibacterial chloro-containing polyketides from the alga-derived fungus *Asteromyces cruciatus* KMM 4696. *Journal of Fungi*. 2022;8(5):454. <https://doi.org/10.3390/jof8050454>.

10. Smetanina O.F., Yurchenko A.N., Ivanets E.V., Trinh P.T.H., Antonov A.S., Dyshlovoy S.A., von Amsberg G., Kim N. Yu., Chingizova E.A., Pisyagin E.A., Menchinskaya E.S., Yurchenko E.A., Van T.T.T., Afiyatullof S.S. Biologically active echinulin-related indole-diketopiperazines from the marine sediment-derived fungus *Aspergillus niveoglaucus*. *Molecules*. 2020;25(1):61. <https://doi.org/10.3390/molecules25010061>.

11. Leshchenko E.V., Antonov A.S., Dyshlovoy S.A., Berdyshev D.V., Hauschild J., Zhuravleva O.I., Borkunov G.V., Menshov A.S., Kirichuk N.N., Popov R.S., Gerasimenko A.V., Udovenko A.A., Graefen M., Bokemeyer C., von Amsberg G., Yurchenko A.N. Meroantartines A–C, meroterpenoids with rearranged skeletons from the alga-derived fungus *Penicillium antarcticum* KMM 4685 with potent p-glycoprotein inhibitory activity. *Journal of Natural Products*. 2022;85(12):2746–2752. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c00677>.

12. Kokoulin M.S., Kuzmich A.S., Romanenko L.A., Chikalovets I.V. Sulfated capsular polysaccharide from the marine bacterium *Kangiella japonica* inhibits T-47D cells growth *in vitro*. *Carbohydrate Polymers*. 2022; 290:119477. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119477>.
13. Kokoulin M.S., Sigida E.N., Kuzmich A.S., Ibrahim I.M., Fedonenko Yu.P., Konnova S.A. Structure and antiproliferative activity of the polysaccharide from *Halomonas aquamarina* related to *Cobetia pacifica*. *Carbohydrate Polymers*. 2022; 298:120125. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120125>.
14. Yermak I.M., Gorbach V.I., Glazunov V.P., Kravchenko A.O., Mishchenko N.P., Pimenova E.A., Davydova V.N. Liposomal form of the echinochrome-carrageenan complex. *Marine Drugs*. 2018;16(9):324. <https://doi.org/10.3390/md16090324>.
15. Sergeev A.A., Naberezhnykh G.A., Khomenko V.A., Amosov A.V., Nepomnyaschiy A.V., Solov'eva T.F., Chistyulin D.K., Tutov M.V., Kulchin Yu.N., Novikova O.D. *In situ*-synthesized cadmium sulfide quantum dots in pore-forming protein and polysaccharide matrices for optical biosensing applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2022; 217:112607. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112607>.
16. Sintsova O., Gladkikh I., Kalinovskii A., Zelepuga E., Monastyrnaya M., Kim N., Shevchenko L., Peigneur S., Tytgat J., Kozlovskaya E., Leychenko E. Magnificamide, a β -defensin-like peptide from the mucus of the sea anemone *Heteractis magnifica*, is a strong inhibitor of mammalian α -amylases. *Marine Drugs*. 2019;17(10):542. <https://doi.org/10.3390/md17100542>.
17. Kalina R.S., Koshelev S.G., Zelepuga E.A., Kim N. Yu., Kozlov S.A., Kozlovskaya E.P., Monastyrnaya M.M., Gladkikh I.N. APETx-like peptides from the sea anemone *Heteractis crispata*, diverse in their effect on ASIC1a and ASIC3 ion channels. *Toxins*. 2020;12(4):266. <https://doi.org/10.3390/toxins12040266>.
18. Kalina R.S., Peigneur S., Zelepuga E.A., Dmitrenok P.S., Kvetkina A.N., Kim N.Y., Leychenko E.V., Tytgat J., Kozlovskaya E.P., Monastyrnaya M.M., Gladkikh I.N. New insights into the type II toxins from the sea anemone *Heteractis crispata*. *Toxins*. 2020;12(1):44. <https://doi.org/10.3390/toxins12010044>.
19. Zelepuga E.A., Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinin V.I. Structure-activity relationships of holothurid's triterpene glycosides and some *in silico* insights obtained by molecular dynamics study on the mechanisms of their membranolytic action. *Marine Drugs*. 2021;19(11):604. <https://doi.org/10.3390/md19110604>.
20. Silchenko A.S., Rasin A.B., Zueva A.O., Kusaykin M.I., Zvyagintseva T.N., Rubtsov N.K., Ermakova S.P. Discovery of a fucoidan endo-4O-sulfatase: Regioselective 4O-desulfation of fucoidans and its effect on anticancer activity *in vitro*. *Carbohydrate Polymers*. 2021; 271:118449. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118449>.
21. Zueva A.O., Silchenko A.S., Rasin A.B., Malyarenko O.S., Kusaykin M.I., Kalinovskiy A.I., Ermakova S.P. Production of high- and low-molecular weight fucoidan fragments with defined sulfation patterns and heightened *in vitro* anticancer activity against TNBC cells using novel endo-fucanases of the GH107 family. *Carbohydrate Polymers*. 2023; 318:121128. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121128>.
22. Malyarenko O.S., Usoltseva R.V., Silchenko A.S., Ermakova S.P. Aminated laminaran from brown alga *Saccharina cichorioides*: synthesis, structure, anticancer, and radiosensitizing potential *in vitro*. *Carbohydrate Polymers*. 2020; 250:117007. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117007>.
23. Chernysheva N., Bystritskaya E., Likhatskaya G., Nedashkovskaya O., Isaeva M. Genome-wide analysis of PL7 alginate lyases in the genus *Zobellia*. *Molecules*. 2021;26(8):2387. <https://doi.org/10.3390/molecules26082387>.
24. Balabanova L., Shkryl Yu., Slepchenko L., Cheraneva D., Podvolotskaya A., Bakunina I., Nedashkovskaya O., Son O., Tekutyeva L. Genomic features of a food-derived *Pseudomonas aeruginosa* strain PAEM and biofilm-associated gene expression under a marine bacterial α -galactosidase. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):7666. <https://doi.org/10.3390/ijms21207666>.
25. Dyshlovoy S.A., Pelageev D.N., Hauschild J., Borisova K.L., Kaune M., Krisp C., Venz S., Sabutskii Yu.E., Khmelevskaya E.A., Busenbender T., Denisenko V.A., Pokhilo N.D., Atopkina L.N., Graefen M., Schluter H., Stonik V.A., Bokemeyer C., Anufriev V. Ph., von Amsberg G. Successful targeting of the Warburg effect in prostate cancer by glucose-conjugated 1,4-naphthoquinones. *Cancers*. 2019;11(11):1690. <https://doi.org/10.3390/cancers11111690>.
26. Dyshlovoy S.A., Pelageev D.N., Jakob L.S., Borisova K.L., Hauschild J., Busenbender T., Kaune M., Khmelevskaya E.A., Graefen M., Bokemeyer C., Anufriev V. Ph., von Amsberg G. Activity of new synthetic (2-chloroethylthio)-1,4-naphthoquinones in prostate cancer cells. *Pharmaceuticals*. 2021;14(10):949. <https://doi.org/10.3390/ph14100949>.
27. Menchinskaya E., Chingizova E., Pisyagin E., Likhatskaya G., Sabutski Yu., Pelageev D., Polonik S., Aminin D. Neuroprotective effect of 1,4-naphthoquinones in an *in vitro* model of paraquat and 6-OHDA-induced neurotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):9933. <https://doi.org/10.3390/ijms22189933>.
28. Menchinskaya E., Gorpenchenko T., Silchenko A., Avilov S., Aminin D. Modulation of doxorubicin intracellular accumulation and anticancer activity by triterpene glycoside cucumarioside A₂-2. *Marine Drugs*. 2019;17(11):597. <https://doi.org/10.3390/md17110597>.

29. Nedashkovkaya O.I., Kim S.-G., Balabanova L.A., Zhukova N.V., Son O.M., Tekutyeva L.A., Mikhailov V.V. Genome-based classification of strain 16-SW-7, a marine bacterium capable of converting B red blood cells, as *Pseudoalteromonas distincta* and proposal to reclassify *Pseudoalteromonas paragorgicola* as a later heterotypic synonym of *Pseudoalteromonas distincta*. *Frontiers in Microbiology*. 2021; 12:809431. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.809431>.
30. Romanenko L., Otstavnykh N., Tanaka N., Kurilenko V., Svetashev V., Tekutyeva L., Mikhailov V., Isaeva M. Characterization and genomic analysis of *Ferrihizobium litorale* gen. nov., sp. nov., isolated from the sandy sediments of the Sea of Japan seashore. *Microorganisms*. 2023;11(10):2385. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102385>.
31. Myagchilov A.V., Sokolova L.I., Gorovoi P.G., Kechaikin A.A. Osobennosti sostava flavonoidov v serpukhe ventsenosnoi (*Serratula coronata* L.S.L.) Sibiri i Dal'nego Vostoka Rossii = [Features of the composition of flavonoids in the crowned saw-wort (*Serratula coronata* L.s.l.) Siberia and the Far east of Russia]. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2020;(2):171–179. (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.2020026663>.
32. Sintsova O., Popkova D., Kalinovskii A., Rasin A., Borzdina N., Shaykhutdinova E., Klimovich A., Menshov A., Kim N., Anastyuk S., Kusaykin M., Dyachenko I., Gladkikh I., Leychenko E. Control of postprandial hyperglycemia by oral administration of the sea anemone mucus-derived α -amylase inhibitor (magnificamide). *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2023; 168:115743. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115743>.
33. Kalina R.S., Kasheverov I.E., Koshelev S.G., Sintsova O.V., Peigneur S., Pinheiro-Junior E.L., Popov R.S., Chausova V.E., Monastyrnaya M.M., Dmitrenok P.S., Isaeva M.P., Tytgat J., Kozlov S.A., Kozlovskaya E.P., Leychenko E.V., Gladkikh I.N. Nicotinic acetylcholine receptors are novel targets of APETx-like toxins from the sea anemone *Heteractis magnifica*. *Toxins*. 2022;14(10):697. <https://doi.org/10.3390/toxins14100697>.
34. Kozlovskaya E.P., Popov A.M., Styshova O.N., Vakhrushev A.I., Rutckova T.A., Podvolotskaya A.B., Tekutyeva L.A. Comparative study of the pharmacological properties of luteolin and its 7,3'-disulfate. *Marine Drugs*. 2022;20(7): <https://doi.org/10.3390/toxins14100697426>. <https://doi.org/10.3390/md20070426>.