



УДК 579.873.017+577.1.02:577.19

БИОАКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МОРСКИХ АКТИНОМИЦЕТОВ

© 1995 г. В. В. Михайлов, Т. А. Кузнецова, Г. Б. Еляков

Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток, 690022

Поступила в редакцию 01.02.94 г. После доработки 30.05.94 г.

Приведены литературные данные в пользу гипотезы морского, а не почвенного происхождения большей части комплекса морских актиномицетов. Описаны биоактивные соединения, продуцируемые морскими актиномицетами: бензантрахиноновый антибиотик из *Chainia purpurogena*, истамицины, аплазмомицины, альтемицидин, новые феназиновые эфиры, C₁₃-бутанолид, маринон и дебромомаринон, пальмиромицин, ураучимицины и некоторые другие вещества. Высказаны соображения о перспективах морской биотехнологии и микробиологии на основе фундаментальных исследований биологии бактерий-продуцентов в коллекциях морских микроорганизмов.

Ключевые слова: морские бактерии, актиномицеты, биологически активные соединения.

“Актиномицеты есть бактерии, которые на свойственной прокариотам ультраструктурной и химической основе реализуют мицелиальный план организации...” [1]. Представители порядка Actinomycetales привлекают пристальное внимание исследователей. В первую очередь это связано с тем беспрецедентным количеством разнообразных антибиотиков, которые эти бактерии синтезируют (особенно виды рода *Streptomyces*). По мнению ряда авторов [2 - 8], актиномицеты, выделенные из морской воды и донных отложений, обычно мало отличаются от почвенных и являются “пришельцами” с суши. Основные аргументы в пользу такого мнения: в придонных осадках на значительной глубине и при большой удаленности от берега нередко обнаруживаются споры термофильных актиномицетов, которые не способны прорасти в условиях относительно низких температур океана; представители ряда родов мезофильных актиномицетов также обнаруживаются в виде спор и других покоящихся структур; выделенные из морской среды актиномицеты принадлежат к различным видам родов *Rhodococcus*, *Micromonospora*, *Nocardia*, *Oerskovia*, *Streptomyces*, представители которых широко распространены в почвах.

Ряд других исследователей, в том числе и мы, придерживаются противоположной точки зрения, в обоснование которой можно привести следующие факты. Бактерии актиномицетной линии всегда могут быть выделены из морских осадков [9, 10]. Нередко можно выделить из морской среды бактерии, относящиеся к нокардиям и родококкам. Описан вид *Nocardia marina* [11]. Два вида родококков, *Rhodococcus marinonascens* [12] и *R. maris* [13], можно считать морскими. Штаммы последних двух видов и вида *R. rhodochrous* часто можно выделить из морского грунта [14 - 16]. Иногда из морской среды выделяют микобактерии, в частности *Mycobacterium marinum* [17].

Из образцов морской воды и с поверхности кожи рыб могут быть изолированы коринеформные бактерии [18]. Описан облигатно галофильный актиномицет *Actinopolyspora halophila* [19].

В ряде работ имеются сообщения о том, что актиномицеты, полученные из морской среды, фенотипически отличаются от микроорганизмов суши тех же географических районов, в частности, большей гало- и баротолерантностью [20 - 22], способностью гидролизовать агар-агар, альгинаты, ламинарин, хитин [23, 24]. На основании подобных фактов можно заключить, что представители актиномицетов могут заселять морские субстраты и являться активными членами комплекса микроорганизмов [25 - 38]. Последняя большая экспериментальная работа по этому поводу была опубликована Енсенем, Дуайтом и Феникалом (Scripps Institution of Oceanography) [39]; они полагают, что актиномицеты в морских местообитаниях не наземного происхождения (стоки рек, золотый перенос), а автохтонны. В пользу этой же гипотезы говорит факт обнаружения у актиномицетов, выделенных из морской среды, способности синтезировать антибиотики и другие биоактивные метаболиты, не обнаруженные у наземных прокариот. Возможно, существуют и эврибионтные виды (штаммы).

Последнее десятилетие ознаменовалось интенсивными поисками продуцентов физиологически активных веществ среди морских гетеротрофных микроорганизмов, в том числе актиномицетов. Результаты этих поисков показали, что морские бактерии синтезируют соединения, обладающие необычной химической структурой и биологической активностью и не обнаруживаемые у наземных прокариот, несмотря на более чем 60-летнюю историю таких исследований [40 - 43].

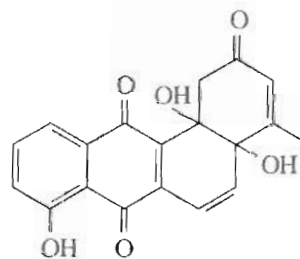
Первым продемонстрировал антагонистические свойства морских бактерий (против *Bacillus*

anthracis и *Vibrio cholerae*) Де Гиакса в 1898 г. [18]. Только в 40-е годы нашего века американский микробиолог Зобелл, который обосновал существование именно морских бактерий и предложил критерии их автохтонности, вернулся к этому вопросу [44, 45]. Из коллекции Зобелла было отобрано 58 штаммов, у которых были изучены антагонистические свойства против патогенных бактериальных тест-культур. Современный таксономический статус некоторых из них сейчас неизвестен, но в основном продуцентами антибактериальных веществ были грамположительные бактерии родов *Actinomyces*, *Bacillus*, *Micrococcus*.

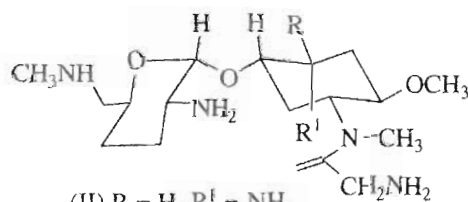
Десятилетие спустя были исследованы актиномицеты, выделенные из прибрежных морских отложений Флориды [31]. Около 50% штаммов актиномицетов проявляли антагонизм по отношению к грамположительным (в основном) и грамотрицательным тест-культурам. В этом и некоторых других случаях химическая природа активных веществ не была изучена.

Пионерными в области изучения биоактивных соединений морских актиномицетов из морских осадков были работы японских исследователей из Института микробной химии в Токио под руководством И. Оками. В 1975 г. из образцов ила за-

лива Сагами они выделили штамм *Chainia purpurogena*, который синтезировал бензантрахиноновый антибиотик (I), являющийся интересной модификацией хорошо известных антибиотиков-антрахинонов [46]. Хинон (I) селективно ингибировал развитие грамположительных бактерий при минимальной концентрации (МИК) 1 - 2 мкг/мл. Соединение (I) было также активно *in vivo* против карциномы Эрлиха у мышей и инактивировало дофамин-β-гидроксилазу на 65% в концентрации 0.1 мкг/мл. Интересно, что бактерия синтезировала антибиотик только при наличии в питательной среде специфического японского пищевого продукта "кобу ча", представляющего собой высушенную и протертую в пудру бурую водоросль ламинарию. Это показывает, что морские микроорганизмы могут иметь специфические трофические адаптации именно к морским питательным веществам, что важно для будущих исследований в области разработки селективных сред и условий культивирования облигатно морских микроорганизмов. Следует особо отметить, что это была первая работа, в которой описано выделение и установление химической структуры антибиотика из морской бактерии порядка *Actinomycetales*.



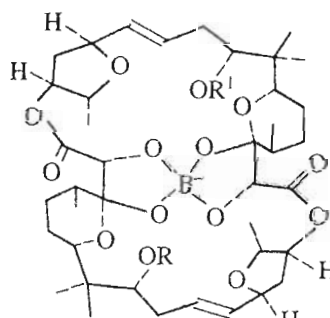
(I)

(II) R = H, R' = NH₂(III) R = NH₂, R' = H

Аминогликозидные антибиотики истамицины А и В (II, III) были получены из морского штамма *Streptomyces tenjimariensis* sp. nov., выделенного из ила залива Сагами в 1978 г. [40, 47]. Среди аминогликозидов многие широко применяются в медицине (например, стрептомицин, гентамицин, канамицин, неомицин). Однако эффективность некоторых из них в последнее время снизилась из-за появления резистентных штаммов патогенных бактерий. Истамицины имеют МИК (*in vitro*) 0.1 - 3.0 мкг/мл против некоторых видов *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Corynebacterium* и *Escherichia*; менее активны против видов *Pseudomonas*, *Klebsiella* и *Serratia*. Важно, что эти вещества действуют на некоторые штаммы патогенов, резистентные к другим аминогликозидным антибиотикам. Истамицины близки по строению к фортимицину и спорарицину, выделенным из почвенных актиномицетов. Показано, что гены истамицинов расположены в плазидах.

Китайские исследователи описали два новых морских подвида актиномицетов, *Streptomyces rutgersensis* subsp. *gulangyuensis* n. subsp. и *Microtetrastora viridis* subsp. *xiamenensis* n. subsp., и сообщили, что первый из них синтезирует новый аминогликозидный антибиотик миносаминомицин [48 - 50].

Более интересными и необычными антибиотиками оказались борсодержащие соединения аплазмомицины А, В и С (IV, V, VI) [40, 51, 52].

M⁺

(IV) R = R' = H

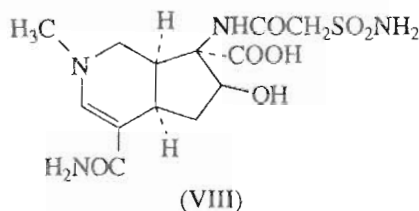
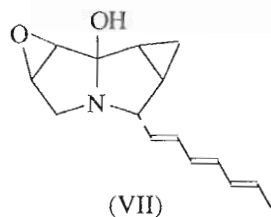
(V) R = H, R' = Ac

(VI) R = R' = Ac

M – металл

Культура *Streptomyces griseus* из ила залива Сагами синтезировала аплазмомидины в присутствии "кобу ча" или в средах с очень низкими концентрациями органических питательных веществ. Эти антибиотики ингибировали рост и развитие грамположительных бактерий (МИК от 0.8 до 3.0 мкг/мл) и были эффективны как антималярийные агенты, ингибирующие *in vivo* (у мышей) развитие *Plasmodium berghei*. Структура аплазмомидина А была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа. Антибиотик имеет сходство с боромидином – ионофором, синте-

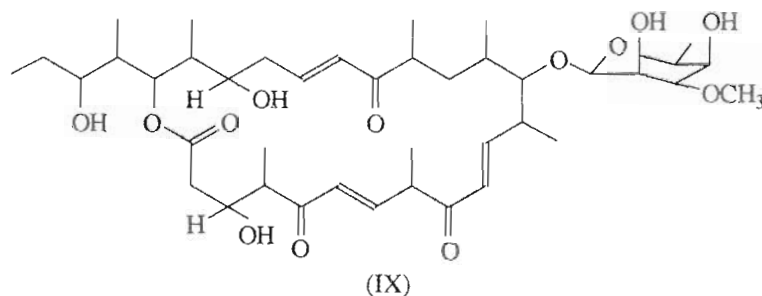
зируемым почвенным актиномицетом. Недавно из осадочного песка близ побережья Калифорнии был выделен актиномицет, синтезирующий аплазмомидин С. Структура его была установлена с помощью ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа [53]. Японские исследователи слили протопласты истамицинпродуцирующего штамма *S. tenjimariensis* SS-939 с *S. griseus* SS-20, синтезирующим аплазмомидины, и получили новый клон, SK2-52, продуцирующий новый антибиотик индолизомидин (VII) [52].



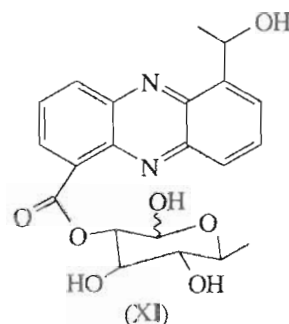
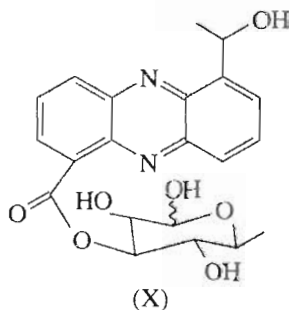
Из морских осадков того же залива Сагами был выделен штамм *Streptomyces sioyaensis* SA-1758 [54, 55], который синтезировал структурно новый алкалоид альтемицидин (VIII), активный против клеток лейкоза L 1210, клеточной линии ИМС карциномы, ряда микроорганизмов и не

обладающий заметной токсичностью.

Исследователи группы Феникала выделили мадурамицет из осадков залива Бодега (Калифорния), который продуцировал новый макролид – мадуриол (IX) [56]. Биологическая активность этого соединения пока не изучена.



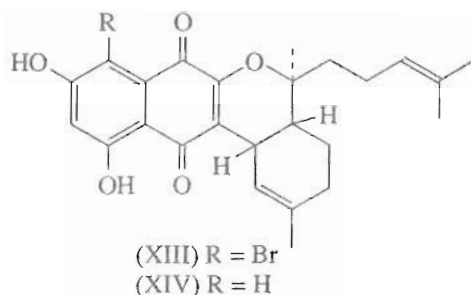
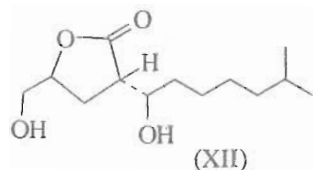
Из ила залива Бодега та же группа исследователей выделила штамм *Streptomyces* sp., продуцирующий α- и β-аномеры новых феназиновых эфиров (X, XI), содержащих L-хинозосу. Эти метаболиты имели антибиотическую активность против ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий (МИК 1 - 4 мкг/мл), а также цитотоксическую активность *in vitro* по отношению к раковым клеткам человека [57].



Из грунта (глубина 80 м) в районе Багамских островов был выделен неидентифицированный актиномицет, синтезирующий новый C₁₃-бутанолид (XII) [58]. Бутанолиды известны как сигнальные вещества, инициирующие и регулирующие синтез вторичных метаболитов [43].

Новые соединения – маринон (XIII) и дебромомаринон (XIV) получены из актиномицета

CNB-632 (вероятно, *Streptomyces* sp.), выделенно-го из ила эстуария реки (Калифорния). Эти соединения с МИК 1 - 2 мкг/мл активны против бактерий родов *Bacillus* и *Staphylococcus* [59].

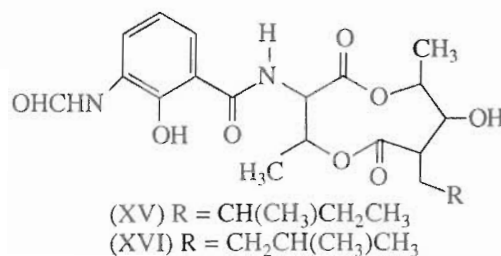


Нами в 11-м экспедиционном рейсе на НИС "Академик Опарин" была собрана коллекция штаммов морских актиномицетов из различных морских источников. Показано, что среди них есть продуценты антимикробных соединений, цитотоксинов, ингибирующих биосинтез ДНК в культуре опухолевых клеток карциномы Эрлиха, ингибиторов вирусной обратной транскриптазы и тимидинкиназы. Продолжение исследований морских актиномицетов было связано с выделением нами штамма *Streptomyces pluricolorscens* КММ А1 из кораллового песка у острова Пальмира (архипелаг Лайн, США). Этот актиномицет синтезировал новый белковый антибиотик – пальмиромицин, ингибирующий развитие *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* в концентрации 0.1 мкг/мл [60]. Штамм хранится в Коллекции морских микроорганизмов (КММ) ТИБОУ ДВО РАН во Владивостоке.

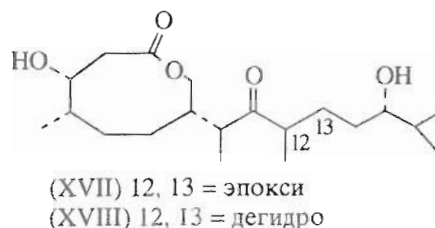
Японскими исследователями был проведен поиск среди морских гетеротрофных бактерий – продуцентов ингибиторов α -амилаз [61]. Из 5100 штаммов только один актиномицет синтезировал нужный ингибитор. Интерес к ингибиторам амилаз возник из-за необходимости контролировать некоторые углеводзависимые заболевания (диабет, гипергликемию), и, как показали проведенные исследования, актиномицеты могут быть перспективными источниками таких соединений.

Актиномицеты редко ассоциированы с морскими беспозвоночными, но не так давно японские исследователи выделили два новых антицидиновых антибиотика – ураучмицины (XV) и (XVI) из неидентифицированного штамма актиномицета, который в свою очередь был изолирован из

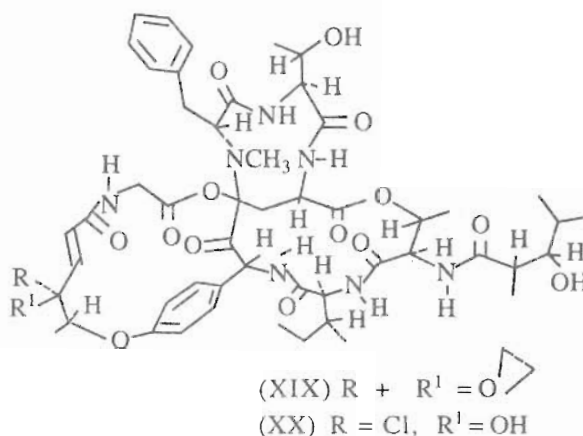
неидентифицированной губки, обитающей у берегов Японии [62].



Группа Феникала выделила с поверхности горгонарии *Pacificorgia* sp. (Калифорнийский залив) штамм актиномицета, который синтезировал серию ранее не описанных метаболитов с цитотоксическими и антибиотическими свойствами [63]. Два из них были 20-гидроксипроизводным олигомицина А и 5-дезоксипроизводным энтероциана. Кроме них были идентифицированы два антибиотика – окталактины А (XVII) и В (XVIII), принадлежащие к новому структурному классу природных веществ.



С поверхности неидентифицированной медузы (побережье островов Флорида Киз) был выделен штамм *Streptomyces* sp. CNB-091, продуцирующий новые бициклические депсипептиды – салинамиды А (XIX) и В (XX) с высокой антибиотической активностью [43].



Рассматривая термин "актиномицеты" sensu lato, можно отметить также синтез суругатоксинов [64, 65] коринеформными бактериями, обитающими в моллюске *Babylonia japonica*, что является причиной токсичности этих животных при употреблении в пищу.

Еще Ваксман, Гаузе и Красильников вели дискуссию о значении антибиотика для организма продуцента. Согласно Ваксману и его последователям, антибиотики скорее всего не играют значимой роли ни в процессе жизнедеятельности продуцента, ни в природных процессах. По другой гипотезе (Гаузе, Красильников), образование антибиотиков следует рассматривать как закономерно закрепленную особенность обмена, позволяющую продуценту выживать в природном местобитании. Эта дискуссия продолжается и сейчас, но появляется все больше фактов в пользу второй гипотезы, т.е. в пользу экологической роли антибиотиков, сторонниками которой являемся и мы.

Морская биотехнология развивается сейчас быстрыми темпами. Морская микробиология и химия морских природных соединений являются базисом для такого развития. Появилась новая отрасль науки – медицинская морская микробиология. Однако успех на этом пути может быть достигнут только при фундаментальном изучении биологии морских микроорганизмов, в том числе актиномицетов, ведь только 5% или менее из всего комплекса морских микроорганизмов могут расти в “стандартных” лабораторных условиях. Первостепенную роль в этих фундаментальных исследованиях должны играть коллекции культур морских микроорганизмов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Калакуцкий Л.В., Азре Н.С.* Развитие актиномицетов. М.: Наука, 1977.
2. *Goodfellow M., Haynes J.A.* // Biological, Biochemical, and Biomedical Aspects of Actinomycetes / Eds Ortiz-Ortiz L., Bojalil L.F., Yakoleff V. Orlando, Fl.: Acad. Press, Inc., 1984. P. 453 - 472.
3. *Красс А.Е.* Микробиологическая океанография. М.: Наука, 1976.
4. *Diwany D.L., Cross T.* // Zbl. Bakteriол., Parasitenk., Infektionskrankh. und Hyg. 1978. A. I. Suppl. 6. P. 156 - 160.
5. *Cross T., Attwell R.W.* // Spore Research / Eds Barker A.M., Coud G.W., Wolf J. London: Acad. Press, 1973. P. 11 - 20.
6. *Goodfellow M., Haynes J.A.* Ecology of Streptomycetes. Frontiers Appl. Microbiol. 1986. V. II. P. 97 - 125.
7. *Goodfellow M., Williams S.T.* // Ann. Rev. Microbiol. 1983. V. 37. P. 189 - 216.
8. *Okami Y., Okazaki T.* // J. Antibiot. 1974. V. 27. P. 240 - 247.
9. *Cross T.* // The Prokaryotes / Eds Starr M., Stolp H., Truper H., Balows A., Schlegel G. Berlin: Springer Verlag, 1981. V. II. P. 2091 - 2102.
10. *Kutzner H.J.* // The Prokaryotes / Eds Starr M. et al. B.: Springer Verlag, 1981. V. II. P. 2028 - 2090.
11. *Goodfellow M., Minnikin D.E.* // The Prokaryotes / Eds Starr M. et al. B.: Springer Verlag, 1981. V. II. P. 2016 - 2027.
12. *Helmke E., Weyland H.* // Int. J. Syst. Bacteriol. 1984. V. 34. P. 127 - 138.
13. *Nesterenko G.A., Nogina T.M., Kasumova S.A., Kvasnikov E.J., Batrakov S.G.* // Int. J. Syst. Bacteriol. 1982. V. 32. P. 1 - 14.
14. *Weyland H.* // Nature. 1969. V. 223. P. 858.
15. *Weyland H.* // Zbl. Bakteriол., Parasitenk., Infektionskrankh. und Hyg. 1981. Suppl. 11. S. 185 - 193.
16. *Weyland H.* // Zbl. Bakteriол., Parasitenk., Infektionskrankh. und Hyg. 1981. Suppl. 11. S. 309 - 314.
17. *Wayne L.G., Kubica G.P.* // Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / Eds Sneath P., Mair N., Shage M., Holt J. Baltimore; London; Los Angeles; Sydney, 1986. V. 2. P. 1445 - 1446.
18. *Austin B.* Marine Microbiology. Cambridge Univ. Press, 1988. P. 222.
19. *Преображенская Т.П., Азре Н.С., Калакуцкий Л.В.* // Успехи микробиол. 1976. Т. 11. С. 84 - 95.
20. *Imada C., Kurasawa S., Okami Y.* // Trends in Actinomycetology in Japan. / Ed. Koyama Y. Tokyo: Soc. for Actinomycetes, 1989. P. 61 - 64.
21. *Helmke E.* // Zbl. Bakteriол., Parasitenk., Infektionskrankh. und Hyg. 1981. A. I. Suppl. 2. P. 321 - 327.
22. *Watson E.T., Williams S.T.* // Soil Biol. Biochem. 1974. V. 6. P. 43 - 52.
23. *Humm H.J., Shepard K.S.* // Duke Univ. Mar. St. Bull. 1946. V. 3. P. 76 - 80.
24. *Seibert G., Schwartz W.* // Arch. Hydrobiol. 1956. V. 52. P. 321 - 366.
25. *Barcina I., Iriberry J., Egea L.* // Syst. Appl. Microbiol. 1987. V. 10. P. 85 - 91.
26. *Cross T.* // Dev. Ind. Microbiol. 1982. V. 23. P. 1 - 18.
27. *ZoBell C.E.* Marine Microbiology. Waltham. Mass.: Chronica Botanica Co., 1946.
28. *Okami Y.* // J. Marine Biotechnol. 1993. V.1. № 2. P. 59 - 65.
29. *Weyland H., Ruger H.-J., Schwarz H.* // Veroefflichungen Inst. Meeresforsch. Bremerhaven. 1970. V. 12. P. 269 - 296.
30. *Pisano M.A., Sommer M.J., Lopez M.M.* // Appl. Microbiol. Biotechnol. 1986. V. 25. P. 285 - 288.
31. *Grein A., Meyers S.P.* // J. Bacteriol. 1958. V. 76. P. 457 - 463.
32. *Okami Y., Okazaki T.* // J. Antibiot. 1978. V. 25. P. 456 - 460.
33. *Kuster E., Neumeier W.* // Zbl. Bakteriол., Parasitenk., Infektionskrankh. und Hyg. 1981. Suppl. 11. S. 315 - 319.
34. *Okami Y., Okazaki T.* // Nocardia and Streptomycetes / Eds Mordarski M., Kurylowicz W., Leljaszewicz W. Stuttgart: Gustav Fischer Verl., 1978. P. 145 - 151.
35. *Okazaki T., Okami Y.* // J. Ferment. Technol. 1975. V. 53. P. 838 - 840.
36. *Tresner H.D., Hayes J.A., Bakus E.J.* // Appl. Microbiol. 1968. V. 16. P. 1134 - 1136.
37. *Walker J.P., Colwell R.R.* // Mar. Biol. 1975. V. 30. P. 193 - 201.
38. *Weyland H., Helmke E.* // The Biology of Actinomycetes. Proc. 7th Int. Symp. Biol. Actinomycetes / Eds Okami Y., Beppu T., Ogawara H. Tokyo: Japan Sci. Soc. Press, 1988. P. 294 - 299.

39. Jensen P.R., Dwight R., Fenical W. // *Appl. Environ. Microbiol.* 1991. V. 57. № 4. P. 1102 - 1108.
40. Okami Y. // *Microb. Ecol.* 1986. V. 12. P. 65 - 78.
41. Austin B. // *J. Appl. Bacteriol.* 1989. V. 67. P. 461 - 470.
42. Fenical W., Jensen P.R. // *Marine Biotechnology. V. 1: Pharmaceutical and Bioactive Natural Products / Eds Attaway D.H., Zaborsky O.R. N.Y.: Plenum Press, 1992. P. 419 - 457.*
43. Fenical W. // *Chem. Rev.* 1993. V. 93. № 5. P. 1673 - 1683.
44. Zobell C.E., Upham H.C. // *Bull. Scripps. Inst. Oceanogr.* 1944. V. 5. P. 239 - 292.
45. Rosenfeld W.D., Zobell C.E. // *J. Bacteriol.* 1947. V. 54. P. 393 - 398.
46. Kitahara T., Naganawa H., Okazaki T., Okami Y., Umezawa H. // *J. Antibiot.* 1975. V. 28. P. 280 - 285.
47. Hotta K., Yoshida M., Hamada M., Okami Y. // *J. Antibiot.* 1980. V. 33. P. 1515.
48. Guo-zhen S., Wei-zhen H., Tian-cai L. // *Acta Microbiol. Sinica.* 1989. V. 29. № 3. P. 223 - 227.
49. Guo-zhen S., Wei-zhen H., Tian-cai L. // *Acta Microbiol. Sinica.* 1989. V. 29. № 6. P. 460 - 463.
50. Wei-zhen H., Guo-cheng S., Tian-cai L., Jin-rui F. // *Acta Him. Sinica.* 1988. V. 13. № 4. P. 277 - 280.
51. Okami Y., Okazaki T., Kitahara T., Umezawa H. // *J. Antibiot.* 1976. V. 29. P. 1019 - 1025.
52. Okami Y. // *Horizons on Antibiotic Research. Japan Antibiot. Res. Ass., 1988. P. 213 - 227.*
53. Stout T.Y., Clardy J., Pathirana I.C., Fenical W. // *Tetrahedron.* 1991. V. 47. P. 3511 - 3514.
54. Takahashi A., Kurosawa S., Ikeda D., Okami Y., Takeuchi T. // *J. Antibiot.* 1989. V. 42. P. 1556 - 1561.
55. Takahashi A., Ikeda D., Nakamura N., Naganawa H., Kurosawa S.M., Takami Y., Takeuchi T., Iitaka Y. // *J. Antibiot.* 1989. V. 42. P. 1562 - 1566.
56. Pathirana C., Tapiolas D.M., Jensen P.R., Dwight R., Fenical W. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 21. P. 2323 - 2326.
57. Pathirana C., Jensen P.R., Dwight R., Fenical W. // *J. Org. Chem.* 1992. V. 57. P. 740 - 742.
58. Pathirana C., Dwight R., Jensen P.R., Fenical W., Delgado A., Brinen L.S., Clardy J. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. P. 7001 - 7003.
59. Pathirana C., Jensen P.R., Fenical W. // *Tetrahedron Lett.* 1993. V. 33. P. 7667 - 7668.
60. Мальцев И.И., Кузнецова Т.А., Михайлов В.В., Еляков Г.Б. // *Химия природ. соединений.* 1991. № 2. С. 298 - 299.
61. Imada C., Simidu U., Taga N. // *Bull. Jap. Soc. Sci. Fisch.* 1985. V. 51. P. 799 - 803.
62. Imamura N., Adachi K., Sano H. // *Prog. Abstr. Second Inter. Marine Biotech. Conf. Baltimore, MA, U.S.A. / Soc. Indust. Microbiol. U.S.A., 1991. P. 80.*
63. Tapiolas D.M., Roman M., Fenical W., Stout T.J., Clardy J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1991. V. 113. P. 4682 - 4683.
64. Kosuge T., Zenda H., Ochiai A., Masaki N., Noguchi N., Kimura S., Narita H. // *Tetrahedron Lett.* 1972. V. 15. P. 2545 - 2548.
65. Kosuge T., Tsuji K., Harai K., Fukuyama T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1985. V. 33. P. 3059 - 3061.

Bioactive Compounds from Marine Actinomycetes

V. V. Mikhailov, T. A. Kuznetsova, and G. B. Elyakov

*Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far-East Division,
Russian Academy of Sciences, 690022 Vladivostok*

Abstract – Studies of the origin of bioactive metabolites of marine actinomycetes are reviewed. Structures and properties of new metabolites from indigenous marine bacteria from Actinomycetales order, such as a benzanthraquinone antibiotic from a strain of the *Chainia purpurigena*, istamycins, aplasmomycins, altemicidin, new phenazine esters, C₁₃-butanolide, marinone and debromomarinone, palmyromycin, urauchimicins and some others compounds are presented. Prospects of marine biotechnology and microbiology (with considerable emphasis on the development of the basis biology of marine microorganisms in cultures collection) are discussed.

Key words: marine bacteria, actinomycetes, biologically active compounds.