

**Изучение пути биосинтеза полиаминов у высокоактивного штамма
Acremonium chrysogenum, продуцента цефалоспорина С.**

Научный руководитель – Жгун Александр Александрович

Нурева Гульгина Камилловна

Сотрудник

Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»

РАН», Москва, Россия

E-mail: nuraevagulgina@mail.ru

В результате многократного случайного мутагенеза для некоторых штаммов мицелиальных грибов значительно, в 100 и более раз, повышен выход целевых вторичных метаболитов, являющихся фармацевтически-важными соединениями, такими как, антибиотики, статины, иммунодепрессанты. При этом для многих полученных этим методом промышленных продуцентов достигнут некий технологический предел возможного увеличения; дальнейшие воздействия не приводят к ее увеличению. Недавно было показано, что добавление 5 мМ спермидина может повышать продукцию цефалоспорина С (цефС) у высокоактивного штамма *Acremonium chrysogenum* на 10-15% [1]. Также известно, что метаболизм полиаминов может быть взаимосвязан с биосинтезом вторичных метаболитов у мицелиальных грибов. В нашей работе использовали штаммы *A. chrysogenum* дикого типа (АТСС 11550) и полученный на его основе высокоактивный продуцент цефС (ВКМ F4081D). Методом разведения капель в агаре показали, что случайный мутагенез не затронул основные пути усвоения азота. Рост штаммов АТСС 11550 и ВКМ F4081D не меняется при добавлении к среде Чапека различных источников азота (NaNO₃, NH₄Cl, мочевины, L-аспарагин и L-глутамин) в диапазоне концентраций 5-50 мМ. Исходным субстратом для биосинтеза полиаминов у мицелиальных грибов служит L-аргинин. Эти результаты позволили нам перейти к следующему этапу работы, связанному с выяснением возможной взаимосвязи между повышением продукции цефС в штамме ВКМ F4081D при добавлении полиаминов [1]. Существуют два основных пути получения из L-аргинина путресцина: через синтез L-орнитина, в результате работы аргиназы и орнитин-декарбоксилазой (ODC) или через получение агматина, в результате работы аргинин-декарбоксилазы (ADC) и агмантазы. Методом разведения капель в агаре показали, что ингибитор ODC, α-дифторметилорнитин (DFMO), оказывает значительно более выраженное токсическое воздействие на штамм дикого типа, чем на высокоактивный штамм. Токсический эффект снимается добавлением 5 мМ спермидина, но не 1,3-диаминопропана. Такой же разностный эффект показали при воздействии другим ингибитором ODC, 1-аминоокси-3-аминопропаном (АРА). Для выявления вклада альтернативного пути через биосинтез полиаминов, через агматин, у исходного и высокоактивного штаммов, проводятся исследования со специфическими ингибиторами для ADC. Работа может позволить понять молекулярные основы увеличения суперпродукции цефС при экзогенном введении полиаминов, с дальнейшей целью направленного генно-инженерного воздействия для повышения продукции у высокоактивных грибных продуцентов.

Выражаем благодарность к.б.н. Жгуну Александру Александровичу за научное руководство этой работой.

Работа поддержана грантом РФФИ 19-04-01173.

Источники и литература

- 1) Жгун А.А., Калинин С.Г., Новак М.И., Домрачева А.Г., Петухов Д.В., Джавахия В.В., Эльдаров М.А. Б.Ю.Э. Влияние полиаминов на биосинтез антибиотика цефалоспорины С в штаммах *Streptomyces chrysogenum* // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2015. Vol. 14, № 3. Р. 47–54.