



Civitavecchia (Punta Pecoraro) - Fondale roccioso a circa 8 metri di profondità con ricca vegetazione di alghe rosse, brune e verdi. In primo piano, sulla sinistra della foto, l'alga rossa *Sphaerococcus coronopifolius*, sulla destra si osservano diversi talli di *Dictyota* spp.

Funghi marini, una grande risorsa ancora poco conosciuta

La micologia marina è una scienza relativamente recente e di grande interesse soprattutto per il contributo che offre al tema della biodiversità. Questo aspetto è intimamente collegato con il potenziale biotecnologico associato ai funghi marini. Le nuove molecole di derivazione "terrestre" che hanno sostenuto la ricerca farmacologica per tutto il secolo scorso, stanno infatti diminuendo e la ricerca di nuovi metaboliti bioattivi si è spostata verso il "mare".

In questo contesto, i funghi marini sono risultati degli ottimi produttori di un'ampia gamma di sostanze, spesso nuove per la scienza, dotate di interessanti proprietà farmacologiche.

* **Martina Braconcini**
** **Monica Fonck**
*,** **Marcella Pasqualetti**

Il mare rappresenta un'importante risorsa per l'uomo, a cui eroga moltissimi servizi ecosistemici sia diretti che indiretti. I servizi ecosistemici sono da intendersi come i "molteplici benefici forniti dagli ecosistemi al genere umano" [1]. Gli oceani svolgono un ruolo fondamentale nel controllo dei gas atmosferici, nella regolazione del clima, nei cicli biogeochimici di numerosi elementi; forniscono materie prime e nutrimento e sono inoltre importanti per molte attività ricreative e culturali. Il mare ospita una ricchissima comunità biotica che include animali, piante e alghe, ma anche moltissimi microorganismi: batteri, protozoi e funghi. Mentre abbiamo un certo grado di conoscenza nei confronti del mondo "macroscopico", poche persone realizzano la grande importanza del mondo "microscopico". In termini di diversità biologica i mari e gli oceani rappresentano una fonte pressoché "inesauribile" di microrganismi ancora sconosciuti e, tra questi, i funghi sono gli organismi che hanno ricevuto l'attenzione minore [2].

Isola del Giglio (Cala Cupa). Alcune fasi del campionamento di alghe epifite dai rizomi della fanerogama marina *Posidonia oceanica*.



I primi studi che parlano di funghi marini risalgono alla metà dell'Ottocento, quando furono descritte due nuove specie, *Phaeosphaeria typharum* e *Halotthia posidoniae*, isolate rispettivamente dalle porzioni sommerse di *Typha* sp. e dai rizomi di *Posidonia oceanica* [3]. Negli anni successivi le ricerche micologiche in mare o su substrati marini non hanno avuto un grande impulso e per circa 150 anni i funghi marini sono stati quasi completamente ignorati, ad eccezione di qualche sporadica segnalazione. Questo si deve non solo alle difficoltà tecniche legate alla raccolta dei campioni, ma anche alla diffusa convinzione che i funghi nel mare costituissero un aspetto marginale e che molto spesso la loro presenza fosse occasionale e legata a fenomeni di contaminazione terrestre. Solo nella seconda metà del secolo scorso alcuni ricercatori hanno iniziato a studiare in modo sistematico questi organismi e, sulla scorta dei primi risultati estremamente promettenti, un numero progressivamente crescente di micologi ha iniziato a rivolgere la sua attenzione al mare, portando alla nascita della micologia marina.

Nonostante negli ultimi anni

ci si sia resi conto che i funghi sono una componente essenziale dell'ecosistema marino e che svolgono un ruolo fondamentale in molti processi, che vanno dal mantenimento della fertilità delle acque fino al controllo e regolazione delle comunità fitoplanctoniche, la conoscenza della loro biodiversità ed ecologia, in particolare in relazione alle altre componenti biotiche del sistema, è ancora tutta da scoprire. In aggiunta, questi organismi si stanno rivelando estremamente interessanti per le loro potenzialità biotecnologiche e applicative e questo sicuramente ha contribuito ad accendere i "riflettori" della scienza sul mondo dei funghi marini [4].

Che cos'è un fungo marino?

Uno degli argomenti più controversi nell'ambito della micologia marina è stato per lungo tempo il riconoscimento stesso dell'esistenza di "funghi marini", tanto che nel VII International Marine and Freshwater Mycology Symposium di Hong Kong è stata posta al centro del dibattito la questione "*What is a marine fungus?*" [5].

Una delle prime definizioni di fungo marino era basata sul fatto che questi organismi fossero in grado di crescere e riprodursi

esclusivamente in acqua di mare [6]. Nel 1969, Tubaki propose una seconda definizione, includendo nei funghi marini tutti quegli organismi in grado di crescere e riprodursi sia in presenza che in assenza di sale [7]. Questa definizione, sebbene più ampia, risultò poco accurata, in quanto molti funghi, anche terrestri, sono in grado di crescere in un ampio range di salinità [8, 9]. Dieci anni dopo, Kohlmeyer e Kohlmeyer proposero di suddividere i funghi marini in due categorie, obbligati e facoltativi, sulla base della loro specificità in relazione all'habitat [10]. I funghi marini obbligati sono "quelli che crescono e si riproducono esclusivamente in ambiente marino"; mentre i facoltativi sono "quelli provenienti da ambienti d'acqua dolce o terrestre, in grado di crescere anche in ambiente marino". Questa distinzione è stata accettata in modo pressoché unanime da tutti i micologi marini per circa 35 anni, ma recentemente, anche sulla scorta delle nuove acquisizioni scientifiche, è stata considerata troppo restrittiva ed è stata proposta una nuova definizione.

Ad oggi sono riconosciuti come funghi marini tutti quegli organismi che:

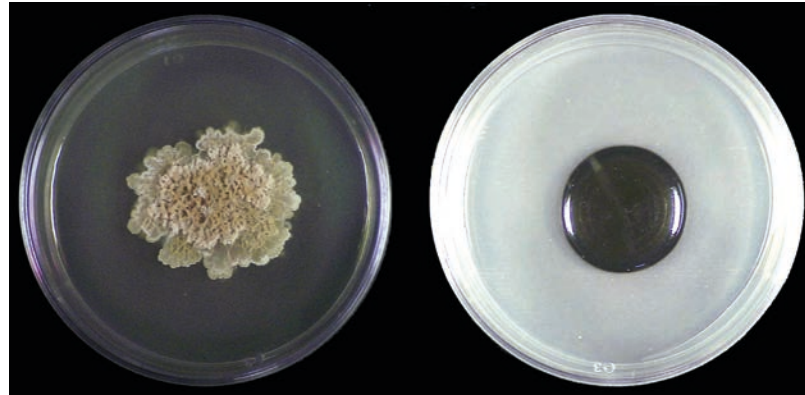
- sono in grado di crescere e/o riprodursi in ambiente marino;
- instaurano relazioni simbiotiche con altri organismi marini;
- presentano adattamenti ed evoluzioni a livello genetico o sono metabolicamente attivi in ambienti marini [11].

Sulla base di quanto detto appare evidente che l'attribuzione dello "status" di fungo marino non può prescindere da approfondite analisi fisiologiche, ecologiche e molecolari. Tutti i funghi isolati in mare, ma la cui natura "marina" non è certa, vengono indicati come *marine-derived*. Questo termine, ampiamente utilizzato in ambito biotecnologico, indica solo l'ori-

gine marina del substrato da cui è stato isolato l'organismo, ma non ha nessuna valenza ecologica e non dà nessuna indicazione sulla reale natura degli organismi [12].

Perché studiare i funghi marini? Biodiversità

Le stime relative al numero globale delle specie fungine attualmente presenti nel nostro pianeta sono piuttosto variabili e indicano un range che va da 2 a oltre 11 milioni di specie [13]. Ad oggi sono state formalmente descritte 156.286 specie [14] e, tra queste, solo una percentuale pari a 1,2% è associata ad ambienti marini (1.947 specie) [5]. Sulla base delle stime riportate e delle informazioni disponibili è piuttosto evidente che le conoscenze relative alla biodiversità fungina, e in particolare a quella marina, siano ancora piuttosto



Colonie pure, su substrato agarizzato, di due funghi marini isolati da un'ascidia: a sinistra *Ustilago maydis*; a destra *Neophaeothea triangularis*.

scarse. A sostegno di questa affermazione basti pensare che nuove entità tassonomiche vengono rilevate praticamente ogni qualvolta si affrontano ricerche micologiche in nuovi habitat marini o si esaminano nuovi substrati [15, 16]. Ad esempio, recenti ricerche condotte presso il nostro laboratorio di Ecologia dei Funghi Marini (DEB,

Università degli Studi della Tuscia) sul micobiota di alcuni animali marini presenti nel mar Tirreno hanno permesso di portare all'attenzione del mondo scientifico diversi nuovi *taxa* ancora sconosciuti. In particolare, sono stati individuati e isolati 8 nuovi generi e 11 nuove specie dalla medusa *Pelagia noctiluca* e dall'ascidia *Halocynthia papil-*



Foto di Derek Keats

Il mare ospita una ricchissima comunità biotica che include animali, piante e alghe, ma anche moltissimi microorganismi: batteri, protozoi e funghi.



Foto di ??????????

Civitavecchia (Punta Pecoraro) - Ricca comunità algale associata a un substrato roccioso; questo piccolo scoglio testimonia la grande diversificazione delle comunità algali associate ai substrati rocciosi.

losa, comunemente nota come patata di mare. Sulla base di queste ricerche è stato recentemente istituito il nuovo genere *Rambellisea* con le due specie *R. halocynthiae* e *R. gigliensis* (Fig. a pag. 53). Il nuovo genere è stato dedicato al nostro maestro, Prof. Angelo Rambelli, illustre micologo fondatore della "scuola di micologia" presso la Facoltà di Biologia dell'Università degli Studi della Tuscia [17].

Ecologia - È ormai assodato che i funghi sono parte integrante degli ecosistemi marini in cui svolgono un ruolo fondamentale come detritivori, al pari della controparte terrestre, operando la decomposizione della sostanza organica e il riciclo degli elementi minerali. Recenti studi hanno inoltre evidenziato che i funghi svolgono un ruolo in altri processi ecologici estremamente

importanti; tra i più rilevanti, la regolazione della composizione del fitoplancton e il contributo alla "pompa biologica del carbonio" [18, 19]. Quest'ultimo processo è responsabile del trasferimento e dello stoccaggio, nei fondali marini prima e nelle rocce sedimentarie poi, di enormi quantità di carbonio per periodi lunghissimi (centinaia e migliaia di anni). Il fenomeno riveste un'ampia rilevanza anche in considerazione del fatto che questo carbonio viene sottratto in ultima battuta dall'atmosfera e contribuisce in modo significativo al controllo della concentrazione dell'anidride carbonica. I funghi sono stati ritrovati in quasi tutti gli habitat marini fino ad ora esplorati, dalla superficie dell'oceano fino ai sedimenti dei mari profondi, in associazione a differenti substrati sia abiotici (es. sedimenti, plastiche e altro)

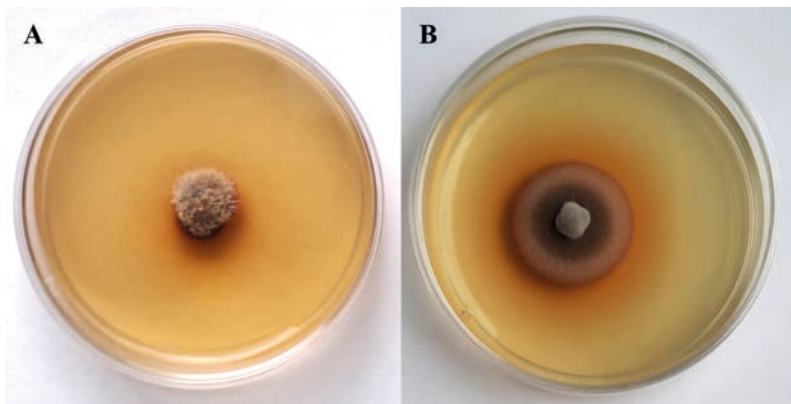
che biotici (es. piante, alghe e animali) e sono inoltre presenti in tutti i livelli trofici come saprotrofi, simbiotici o parassiti [20]. Recentemente un grande interesse è stato riservato allo studio di funghi bionti associati a piante, alghe e animali come coralli, spugne, ascidie e anemoni [21-23]. Per lungo tempo si è ritenuto che le interazioni tra i funghi e i loro ospiti fossero quasi esclusivamente di natura parassitaria e che avessero come unica conseguenza la comparsa di infezioni più o meno gravi [24]. Oggi sappiamo che questa visione è estremamente riduttiva: il microbiota è presente in organismi che non mostrano alcun segno di malattia e che si trovano in un ottimo stato di salute. Inoltre è stato ipotizzato che il microbiota possa fornire diversi vantaggi competitivi all'ospite, ad esempio mediante la produ-

zione di enzimi extracellulari e di metaboliti secondari bioattivi [25]. Questi composti ad attività antimicrobica potrebbero svolgere un importante ruolo funzionale nel mantenimento dello stato di salute dell'ospite, contrastando lo sviluppo dei patogeni e l'insorgenza di malattie. Tuttavia, la natura di queste particolari interazioni è ancora poco studiata e deve essere indagata a fondo prima di poterne comprendere l'esatta portata in termini ecologici.

Biotechnologia - Oltre al loro valore ecologico, i ceppi fungini di derivazione marina rappresentano una preziosa risorsa per potenziali applicazioni in differenti ambiti produttivi che vanno dall'industria farmaceutica fino alle nanotecnologie. Ciò è legato al fatto che queste specie presentano inusuali caratteristiche fisiologiche e biologiche, rispetto alle loro controparti terrestri, evolute probabilmente come adattamento alle specifiche condizioni dell'habitat marino (es. elevata salinità, pH basico, alta concentrazione di ioni ecc.) [26]. Enzimi prodotti da funghi marini, ad esempio, sono in grado di tollerare condizioni che, secondo una visione antropocentrica, potremmo definire "estreme". Diversi enzimi di derivazione marina preser-

vano la loro struttura e attività a basse temperature, pressione elevata e ad alte concentrazioni di sale [27]. Recentemente è stato studiato un ceppo marino di *Clonostachys rosea* in grado di produrre chitinasi attive in un range di pH che va da pH2 a pH13 [28]. In generale enzimi che presentano una stabilità e attività in un ampio range di condizioni chimico-fisiche risultano particolarmente idonei per l'applicazione in diversi settori industriali (agricolo, mangimistico, alimentare, delle bevande, farmaceutico, dei detersivi, del cuoio, tessile) e rappresentano quindi una preziosa alternativa agli ordinari processi produttivi [29].

In aggiunta ai numerosi enzimi di grande interesse biotecnologico, i funghi marini e *marine-derived* producono un'ampia gamma di metaboliti secondari, spesso nuovi per la scienza. Il numero di nuove molecole di derivazione marina che vengono annualmente descritte è in costante aumento e, ad oggi, sono stati individuati oltre 3500 metaboliti derivati da funghi marini, molti dei quali non ancora indagati per le loro potenziali applicazioni [30, 31]. L'identificazione di nuove e inusuali strutture rappresenta la base di partenza per la chemiosintesi di nuove molecole di interesse.



Funghi marini isolati dall'ascidia *Halocynthia papillosa*: (A) *Rambellisea gigliensis*; (B) *Rambellisea halocynthiae*.

La bellezza dell'igiene naturale



Prenditi cura di loro grazie a materie prime selezionate di altissima qualità.

Scopri i nostri prodotti a uso esterno per l'igiene e la bellezza di cani e gatti.

GreenVet®
fitoterapia veterinaria

PER UNA CONSULENZA GRATUITA

CHIAMA ORA
0543 705152

Scopri di più su
www.greenvet.com
info@greenvet.com



La micologia marina è una scienza relativamente recente e di grande interesse soprattutto per il contributo che offre, in termini ecologici, al tema della biodiversità.

Tra i principali metaboliti secondari isolati da funghi marini troviamo polichetidi, alcaloidi, terpenoidi e peptidi [32]. Molti di questi nuovi metaboliti marini risultano bioattivi nei confronti di batteri, virus, funghi, protozoi, linee cellulari tumorali e sono attenzionati per lo studio di nuove formulazioni farmaceutiche [33]. Il primo prodotto commercializzato derivato da un fungo marino è la cefalosporina C isolata da *Cephalosporium acremonium* (oggi *Acremonium chrysogenum*) [27]. La scoperta di questa molecola è avvenuta grazie all'intuizione di un farmacologo sardo, il Dottor Brotzu, che nel 1943 osservò nella popolazione di Cagliari una bassa incidenza di infezioni (es. *Salmonella* spp.). Questo dato appariva anomalo, considerando che i cittadini utilizzavano l'area del porto, che riceveva gli scarichi fognari della città, sia per la balneazione che per la raccolta di cozze, che venivano consumate crude. Analisi condotte su queste acque gli consentirono di individuare la presenza di un fungo marino in grado di

ridurre efficacemente la crescita batterica, tuttavia, il principio attivo fu caratterizzato solo nel 1987 da Edward Abraham [34]. La cefalosporina C è un importante antibiotico appartenente alla famiglia dei β -lattamici, che agisce bloccando la sintesi della parete batterica e ha un'azione battericida ad ampio spettro. Molte altre molecole ad attività antibiotica sono state descritte negli anni successivi.

Considerando le altre attività biologiche, una grande attenzione deve essere data a un gruppo di composti che sono risultati particolarmente promettenti come agenti antitumorali [33]. Ad esempio, la fenilaistina, isolata da un ceppo marino di *Aspergillus ustus* negli anni Novanta, è in grado di agire sulla polimerizzazione della tubulina e ha portato allo sviluppo del farmaco antitumorale Plinabulin. Questo composto, attualmente in fase 3 di sperimentazione, viene utilizzato per il trattamento dei tumori solidi e linfomi [30, 35, 36]. Il Bostrycin è un altro composto di derivazione marina prodotto da una specie di *Nigrospora*, endofita nelle mangrovie. Il Bostrycin e i suoi analoghi sintetici hanno una potente attività contro cellule tumorali radioresistenti [37]. Troviamo inoltre composti derivati da funghi marini con interessanti attività antivirale. La stachibotrina D, prodotta dal ceppo marino *Stachybotrys chartarum* MXH-X73, è risultata in grado di inibire la replicazione dell'HIV-1 attraverso il blocco della trascrittasi inversa senza mostrare alcuna citotossicità [38].

Quanto riportato rappresenta solamente un piccolo esempio dell'enorme potenziale associato ai metaboliti estratti dai funghi marini; molte altre molecole dotate di attività antiplasmodiale, antinfiammatoria, nematocida, antiangiogenetiche

sono state già isolate e sono sotto studio per la produzione di nuovi farmaci [30].

Sulla scorta di quanto precedentemente riportato e del fatto che nuove specie e molecole vengono continuamente scoperte, la ricerca in questo ambito appare estremamente promettente e potrebbe potenzialmente portare alla scoperta di diversi composti utili, fornendo ad esempio soluzioni per contrastare malattie causate da patogeni emergenti o resistenti a diversi farmaci.

Conclusioni

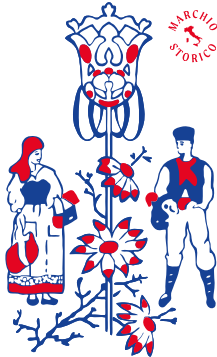
La micologia marina è una scienza relativamente recente e di grande interesse soprattutto per il contributo che offre, in termini ecologici, al tema della biodiversità. A testimonianza di questa affermazione, diverse campagne di isolamento effettuate in ambiente marino portano continuamente alla scoperta di nuovi generi e nuove specie. Questo aspetto è intimamente collegato con il potenziale biotecnologico associato ai funghi marini. Le nuove molecole di derivazione "terrestre", che hanno sostenuto la ricerca farmacologica per tutto il secolo scorso, stanno diminuendo e la ricerca di nuovi metaboliti bioattivi si è spostata verso il "mare". In questo contesto, i funghi marini sono risultati degli ottimi produttori di un'ampia gamma di sostanze (spesso nuove per la scienza), dotate di interessanti proprietà farmacologiche. Alcune di queste molecole potrebbero fornirci, in un futuro prossimo, gli strumenti per contrastare importanti emergenze sanitarie come, ad esempio, le superinfezioni batteriche a carico di microrganismi multi-resistenti.

* **Laboratorio di Ecologia dei Funghi Marini (CONISMA), Dipartimento di Scienze Ecologiche e Biologiche (DEB) Università degli Studi della Tuscia**

**** Orto Botanico "Angelo Rambelli",
Università degli Studi della Tuscia**

Bibliografia

- 1 - Millennium ecosystem assessment, M.E.A. (2005). *Ecosystems and human well-being* (Vol. 5). Washington, DC: Island press.
- 2 - Trincone A. "Marine biocatalysts: enzymatic features and applications". *Marine drugs*, 2011, 9, 478-499.
- 3 - Raghukumar S. *Fungi in coastal and oceanic marine ecosystems* (Vol. 378). New York, NY, USA: Springer, 2017.
- 4 - Eberle U. "The fascinating world of marine fungi: Emergence of a new research field". *BioScience*, 2023, 73, 617-622.
- 5 - Jones EBG; Pang KL; Abdel-Wahab MA; et al. "An online resource for marine fungi". *Fungal Diversity*, 2019, 96, 347-433.
- 6 - Johnson TW; Sparrow FK. *Fungi in oceans and estuaries*. J. Cramer (ed). Germany, 1961.
- 7 - Tubaki K. "Studies on the Japanese marine fungi: lignicolous group (III), algicolous group and a general consideration". *IFO Research Communication*, 1969, 4, 12-41.
- 8 - Leaño EM; Vrijmoed LLP; Jones EBG. "Physiological studies on *Halophytophthora vesicula* (straminipilous fungi) isolated from fallen mangrove leaves from Mai Po, Hong Kong". *Botanica marina*, 1998, 41, 411-420.
- 9 - Nakagiri A; Ito T; Manoch L; Tanticharoen M. "A new *Halophytophthora* species, *H. porrigovesica*, from subtropical and tropical mangroves". *Mycoscience*, 2001, 42, 33-41.
- 10 - Kohlmeyer J; Kohlmeyer E. *Marine Mycology: The Higher Fungi*. Academic Press, NY, 1979.
- 11 - Pang KL; Overy DP; Jones EG; et al. "'Marine fungi' and 'marine-derived fungi' in natural product chemistry research: toward a new consensual definition". *Fungal Biology*, 2016, 30, 163-175.
- 12 - Pasqualetti M; Giovannini V; Barghini P; et al. "Diversity and ecology of culturable marine fungi associated with *Posidonia oceanica* leaves and their epiphytic algae *Dictyota dichotoma* and *Sphaerococcus coronopifolius*". *Fungal Ecology*, 2020, 44, 100906.
- 13 - Phukhamsakda C; Nilsson RH; Bhunjun CS; et al. "The numbers of fungi: Contributions from traditional taxonomic studies and challenges of metabarcoding". *Fungal Diversity*, 2022, 114, 327-386.
- 14 - www.speciesfungorum.org/
- 15 - Poli A; Bovio E; Ranieri L; et al. "News from the sea: a new genus and seven new species in the Pleosporalean families Roussoellaceae and Thyridariaceae". *Diversity*, 2020, 12, 144.
- 16 - Nguyen VD; Pham TT. "*Penicillium vietnamense* sp. nov., the first novel marine fungi species described from Vietnam with a unique conidiophore structure and molecular phylogeny of *Penicillium* section Charlesia". *Mycobiology*, 2022, 50, 155-165.
- 17 - Braconcini M; Gorrasi S; Fenice M; et al. "*Rambellisea gigliensis* and *Rambellisea halocynthiae*, gen. et spp. nov. (Lulworthiaceae) from the marine tu-



A. MINARDI & FIGLI
S.R.L.



Via Boncellino 32 - 48012 Bagnacavallo (Ra)

**90 anni di esperienza
nella lavorazione e nel commercio all'ingrosso
delle piante officinali**

Tel. (0545) 61460 – Fax (0545) 60686 – <http://www.minardierbe.it> – e-mail: info@minardierbe.it



Foto di piglicker

L'attribuzione dello "status" di fungo marino non può prescindere da approfondite analisi fisiologiche, ecologiche e molecolari.

- nicate *Halocynthia papillosa*". *Journal of Fungi*, 2024, 10, 127.
- 18 - Amend A; Burgaud G; Cunliffe M; *et al.* "Fungi in the Marine Environment: Open Questions and Unsolved Problems". *ASM Journals*, 2019, 10, 2.
- 19 - Grossart HP; Van den Wyngaert S; Kagami M; *et al.* "Fungi in aquatic ecosystems". *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17, 339-354.
- 20 - Gladfelter AS; James TY; Amend AS. "Marine fungi". *Current Biology*, 2019, 29, 191-195.
- 21 - Bovio E; Garzoli L; Poli A; *et al.* "Marine fungi from the sponge *Grantia compressa*: biodiversity, chemodiversity, and biotechnological potential". *Marine Drugs*, 2019, 17, 220.
- 22 - Dou X; Dong B. "Origins and bioactivities of natural compounds derived from marine ascidians and their symbionts". *Marine Drugs*, 2019, 17, 670.
- 23 - Marchese P; Garzoli L; Gnani G; *et al.* "Diversity and bioactivity of fungi associated with the marine sea cucumber *Holothuria poli*: disclosing the strains potential for biomedical applications". *Journal of Applied Microbiology*, 2020, 129, 612-625.
- 24 - Yarden O. "Fungal association with sessile marine invertebrates". *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5, 228.
- 25 - Raghukumar C; Ravindran J. "Fungi and their role in corals and coral reef ecosystems". In *Biology of marine fungi*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012.
- 26 - Rotter A; Barbier M; Bertoni F; *et al.* "The essentials of marine biotechnology". *Frontiers in Marine Science*, 2021, 8, 158.
- 27 - Nicoletti R; Andolfi A. "The marine-derived filamentous fungi in biotechnology". *Grand Challenges in Marine Biotechnology*, 2018, 157-189.
- 28 - Pasqualetti M; Gorrasi S; Giovannini V; *et al.* "Polyextremophilic chitinolytic activity by a marine strain (IG119) of *Clonostachys rosea*". *Molecules*, 2022, 27, 688.
- 29 - Kour D; Rana KL; Kaur T; *et al.* "Extremophiles for hydrolytic enzymes productions: biodiversity and potential biotechnological applications". *Bioprocessing for Biomolecules Production*, 2019, 321-372.
- 30 - Papon N; Copp BR; Courdavault, V. "Marine drugs: Biology, pipelines, current and future prospects for production". *Biotechnology Advances*, 2022, 54, 107871.
- 31 - Gonçalves MF; Esteves AC; Alves A. "Marine fungi: Opportunities and challenges". *Encyclopedia*, 2022, 2, 559-577.
- 32 - Kamat S; Kumar S; Philip S; *et al.* "Secondary metabolites from marine fungi: current status and application". In *Microbial Biomolecules* (pp. 181-209). Academic Press, 2023.
- 33 - Gomes NG; Lefranc F; Kijjoo A; *et al.* "Can some marine-derived fungal metabolites become actual anticancer agents?" *Marine Drugs*, 2015, 13, 3950-3991.
- 34 - Abraham EP. "Cephalosporins 1945-1986". *Drugs*, 1987, 34, 1-14.
- 35 - Kanoh K; Kohno S; Asari T; *et al.* "(-)-Phenylahistin: a new mammalian cell cycle inhibitor produced by *Aspergillus ustus*". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1997, 7, 2847-2852.
- 36 - Kanoh K; Kohno S; Katada J; *et al.* "(-)-Phenylahistin arrests cells in mitosis by inhibiting tubulin polymerization". *The Journal of Antibiotics*, 1999, 52, 134-141.
- 37 - Chen J; Li H; Zhao Z; *et al.* "Diterpenes from the marine algae of the genus *Dictyota*". *Marine Drugs*. 2018, 16, 159.
- 38 - Ma X; Li L; Zhu T; *et al.* "Phenylspirodrimanes with anti-HIV activity from the sponge-derived fungus *Stachybotrys chartarum* MXH-X73". *Journal of Natural Products*, 2013, 76, 2298-2306.