

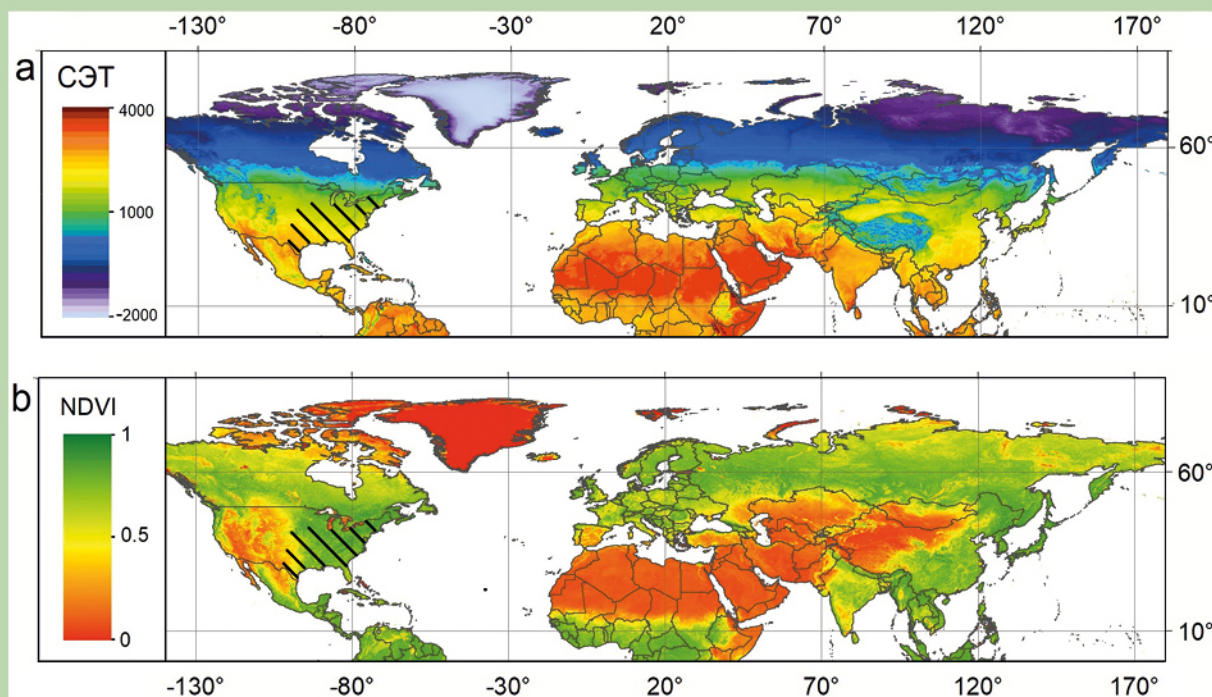


ISSN 1727-1320 (Print),
ISSN 2308-6459 (Online)

ВЕСТНИК ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ

PLANT PROTECTION NEWS

2021 TOM VOLUME 104 ВЫПУСК ISSUE 1



Санкт-Петербург
St. Petersburg, Russia

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПОИСКУ МЕТАБОЛИТОВ ГРИБОВ ДЛЯ БОРЬБЫ С ВРЕДНЫМИ ЧЛЕНИСТОНОГИМИ

А.О. Берестецкий^{1*}, Г.Р. Леднев¹, Ц. Ху²

¹Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений, Санкт-Петербург

²Южно-китайский сельскохозяйственный университет, Гуаньчжоу, КНР

* ответственный за переписку, e-mail: aberestetskiy@vizr.spb.ru

Биорациональные инсектициды (например, авермектины, спиносины, азадирахтин, афидопиропен, пирипиропен А) – средства борьбы с вредными членистоногими на основе природных соединений получают все более широкое применение в сельском хозяйстве. В обзоре рассмотрены современные подходы (экологические, геномные и биотехнологические), перспективные для поиска новых соединений с инсектицидными свойствами (энтомотоксическими, антифидантными и гормональными), образуемых грибами различных экологических групп (энтомопатогенами, почвенными сапротрофами, эндофитами, фитопатогенами и макромицетами). Анализ литературы показал, что у энтомопатогенных грибов инсектицидные метаболиты исследованы недостаточно, а те, что изучены, в своем большинстве сильную инсектицидную активность не проявляют. Наибольшее количество веществ с инсектицидными свойствами выявлено у почвенных грибов из родов *Aspergillus* и *Penicillium*. Метаболиты с инсектицидным и антифидантным действием выявлены также у эндофитных и фитопатогенных грибов. Отмечена низкая чувствительность вредителей запасов, в частности, зерна к микотоксинам. Шляпочные базидиомицеты могут являться перспективными продуцентами антифидантных соединений и инсектицидных белков. Расширить число веществ с инсектицидными свойствами, выявленных у грибов, можно не только за счет увеличения объемов скрининга, но также и путем использования различных биотестов и видов тестируемых насекомых. Более полно реализовать биосинтетический потенциал перспективных штаммов позволяет анализ их геномов на предмет наличия в них генов секретируемых белков и кластеров генов вторичных метаболитов с последующей их активацией различными методами. Для повышения эффективности этих работ необходимо использование высокопродуктивных методик экстракции метаболитов микромицетов и их анализа методами хроматографии и масс-спектрометрии. Инсектицидные белки, выявленные у грибов, могут быть в перспективе использованы в технологиях создания трансгенных сортов растений, устойчивых к вредителям, или гипервирулентных биоинсектицидов.

Ключевые слова: природные соединения, инсектициды, микроинсектициды, инсектицидная активность, грибы, энтомопатогены, эндофиты, фитопатогены

Поступила в редакцию: 22.01.2021

Принята к печати: 17.03.2021

Введение

Уже несколько десятилетий ведутся поиски экологически безопасных методов борьбы с вредными насекомыми, которые бы позволили снизить интенсивность применения химических инсектицидов в связи с их побочными эффектами и загрязнением окружающей среды. Среди традиционных – это создание устойчивых сортов, включая трансгенные, и совершенствование агротехнических приемов, особенно тех, которые поддерживают оптимальное состояние почвенных ценозов (Zehnder et al., 2007). Все большее признание и распространение, особенно в органическом земледелии, получает биологический метод борьбы с насекомыми-вредителями на основе использования их естественных врагов – паразитов, хищников, а также возбудителей заболеваний (вирусных, бактериальных, нематодных и грибных) (Rebek et al., 2012).

Еще одну альтернативу химическим пестицидам для борьбы с вредными членистоногими представляют препараты на основе природных соединений, которые относят к одной из групп биорациональных инсектицидов (Берестецкий, 2017; Rosell et al., 2008; Horowitz et al., 2009; Haddi et al., 2020). В таблице 1 суммированы возможности применения веществ природного происхождения для разработки таких препаратов, включающих не только, собственно, энтомотоксичные соединения (Yu, 2014), но и регуляторы роста насекомых (Smaghe et al., 2019), а также антифиданты (Isman, 2002). Определенный интерес представляют инсектицидные белки, которые можно использовать для создания трансгенных штаммов энтомопатогенов (Lovett, St Leger, 2018) или сортов культурных растений (Nelson, Alves, 2014).

Таблица 1. Пути использования различных природных соединений для борьбы с вредными членистоногими**Table 1.** Ways of using various natural compounds for control of pest arthropods

Группа природных соединений	Возможное применение
Низкомолекулярные нелетучие соединения	Инсектициды, антифиданты и регуляторы роста насекомых Получение более эффективных полусинтетических производных природных соединений Синтез более эффективных аналогов природных соединений
Низкомолекулярные летучие соединения	Биофумиганты, репелленты, аттрактанты
Инсектицидные белки	Создание трансгенных гипервирулентных биоинсектицидов Создание трансгенных растений, устойчивых к вредителям

Природные соединения являются действующими компонентами ряда зарегистрированных инсектицидов. Их источниками служат преимущественно растения и актиномицеты. Лишь недавно, в 2018 г., одобрен первый инсектицид Inscalis® на основе грибного метаболита (табл. 2).

Между тем, среди известных природных соединений, обладающих биологической активностью, практически, половина – вещества грибного происхождения, многие из которых уже нашли применение как в медицине, так и в сельском хозяйстве (Bills, Gloer, 2016).

Таблица 2. Примеры инсектицидов на основе природных соединений**Table 2.** Examples of insecticides based on natural compounds

Наименование	Действующие компоненты	Продуцент	Производитель
Фитоверм	Аверсектин С (смесь авермектинов)		Фармбиомед
Вертимек	Абабектин – смесь авермектинов B1a (80%) и B1b (20%)	<i>Streptomyces avermitilis</i>	Syngenta
Спинтор	Спиносад – смесь спиносина А и Д	<i>Saccharopolyspora spinosa</i>	Corteva
NeemAzal®	Азадирахтин	<i>Azadirachta indica</i>	Trifolio-M GmbH
Requiem®	Терпинен, р-цимен, d-лимонен	<i>Chenopodium ambrosioides</i> , синтез	Bayer
FLIPPER®	Жирные кислоты оливкового масла	<i>Olea europaea</i>	Bayer
PredaLure®	Метилсалициловая кислота	Различные растения, синтез	AgBio Inc.
Inscalis®	Пирипиropен А	<i>Penicillium coprobium</i>	BASF

На основании данных из открытых онлайн-ресурсов

Цель данного обзора – рассмотреть перспективы метаболитов грибов для борьбы с вредными членистоногими, а также основные подходы к их поиску.

На первом этапе исследований обычно проводится скрининг экстрактов из природного материала (или из культур организмов) или чистых соединений с использованием различных биотестов (Yu, 2014). Для скрининга можно использовать доступный случайный материал или вести направленный скрининг, руководствуясь какими-либо принципами, например, экологическим подходом, который успешно использовался для поиска продуцентов антибиотиков (Karwehl, Stadler, 2016; Letten et al., 2021).

Экологический подход к поиску продуцентов инсектицидных веществ подразумевает наличие трофических и конкурентных связей насекомых с другими организмами

(в частности, грибами). Так, с насекомыми связаны энтомопатогенные (факторы вирулентности) и почвенные микромицеты (факторы колонизации в отношении почвенных или зимующих в почве насекомых, защита от мицетофагов), эндофитные, фитопатогенные и копрофильные грибы (факторы антибиоза из-за конкуренции за субстрат), а также макромицеты (защита от мицетофагов). Настоящий обзор обобщает накопленную научную информацию по различным группам метаболитов грибов (табл. 1), которые прямо или косвенно (например, за счет подавления симбиотической микрофлоры кишечника или изменения качества питающего субстрата) влияют на жизнеспособность и плодовитость различных членистоногих (табл. 3).

Таблица 3. Метаболиты грибов, которые могут участвовать в антагонистическом действии на членистоногих**Table 3.** Fungal metabolites with antagonistic action against arthropods

Тип активности	Эффект на фитофагов	Ожидаемый результат
Инсектициды	Энтомотоксичность	Гибель
Микотоксины	Неселективная токсичность	
Иммуносупрессанты	Повышенная восприимчивость к энтомопатогенам и сапротрофам	Повышенная смертность
Антибиотики	Ингибирование микрофлоры кишечника, подавление иммунитета	
Репелленты, детерренты	Ухудшение качества субстрата, отпугивание за счет «неприятного» запаха или вкуса	Замедление развития, снижение плодовитости
Элиситоры/эффекторы	Ухудшение качества субстрата за счет метаболитов растений, привлечение энтомофагов	
Фитотоксины	Ухудшение качества субстрата или гибель растительных клеток	

Низкомолекулярные метаболиты грибов

Энтомопатогены

Наряду с энтомопатогенными вирусами и бактериями, энтомопатогенные грибы (ЭПГ) служат одним из факторов, сдерживающих численность насекомых. Некоторые ЭПГ рассматриваются или применяются на практике как биоинсектициды. Среди них особое внимание уделяется гипокрейным аскомицетам (порядок *Hypocreales*, класс *Sordariomycetes*) и их анаморфам. При этом, более 80% коммерческих микоинсектицидов создано на основе представителей родов *Beauveria* и *Metarhizium* (Jaronski, Mascarin, 2017; Lacey, 2017). Факторами вирулентности многих ЭПГ выступают литические ферменты (протеазы, липазы, хитиназы) и биологически активные соединения (токсины и иммуносупрессоры) (Леднев и др., 2013; Khachatourians, Qazi, 2008, Butt et al., 2016; Wang, Wang, 2017). Поэтому при поиске инсектицидных соединений логично им первым уделить внимание.

Структурное разнообразие биологически активных веществ (БАВ), выявленных у ЭПГ, очень велико, и его подробное рассмотрение не входит в задачи данной работы. Наиболее хорошо они изучены у грибов из родов *Beauveria* (в частности, *Beauveria bassiana*, *B. brongniartii*, *B. felina*) и *Metarhizium* (*Metarhizium anisopliae*, *M. acridum*, *M. robertsii* и *M. brunneum*), а также родов *Cordyceps*, *Paecilomyces*, *Tolyposcladium*.

Среди низкомолекулярных метаболитов грибов рода *Beauveria* выявлены органические кислоты (щавелевая кислота), поликетиды (ооспореин), макролактоны (цефалоспориолы), алкалоиды (теннелин, бассианин, боверсетин и др.), циклические депсипептиды (боверицины, боверолиды и др.) (Oller-López et al., 2005; Zimmerman, 2007a; Neumann et al., 2009; Song et al., 2014). Среди них инсектицидная активность хорошо изучена у боверицина, боверолидов и ооспореина.

У грибов рода *Metarhizium* обнаружены депсипептиды (деструксины), дипептиды (метацитофилин), алкалоиды (фунгерин, цитохалазины, свансанины), терпеноиды (виридоксины, овалицин), сидерофоры (метакхелины), поликетиды (ауровертины, коевая кислота) (Vey et al., 2001, Uchida et al., 2005; Zimmerman, 2007 b). Метаболомные исследования позволили также обнаружить известные алкалоиды (хирсутеллоны А–С), макролактоны (торрубиеллутины А–С), нафтохиноны (нафтгеранины В–D), трихотеканы (спиротенуипезины А, В) и другие (Xu et al., 2016). Инсектицидными свойствами обладают немногие из них: деструксины А и Е, виридоксин А и коевая кислота.

Среди вторичных метаболитов грибов рода *Cordyceps sensu lato* действие на насекомых показано для кордицепина, фомалактона и боверицина, обнаруженных, например, у *Cordyceps militaris*, *C. cicadae* и *Ophiocordyceps communis* (Prathumpai, Kocharin, 2014; Wang et al., 2014).

Боверицин. Циклоолигомерный депсипептид боверицин представляет собой тример дипептидола мономера D-гидроксиизовалериановой кислоты. Он выявлен у некоторых видов ЭПГ из родов *Beauveria*, *Cordyceps* и *Isaria*, а также некоторых видов фитопатогенных грибов рода *Fusarium* (Zimmermann, 2007a; Luangsa-Ard et al., 2009; Zhan et al., 2007). Боверицин обнаруживается преимущественно в мицелии *B. bassiana*, а также в конидиях,

образовавшихся на трупах насекомых, но не в бластоспорах (Safavi, 2013).

К боверицину в различной степени чувствительны имаго мясной мухи *Calliphora erythrocephala* (смертность до 15% при концентрации 5 мкг/особь) и личинки малярийного комара *Aedes aegypti* (86% при концентрации 20 мкг/мл) (Grove, Pople, 1980). Боверицин обладал слабой токсичностью в отношении злаковой тли *Schizaphis graminum* в концентрации 500 мкг/мл, однако существенно снижал ее плодовитость. Гистологические исследования показали, что он ингибирует бактериоциты тли, связываясь с ДНК эндосимбионтов (Ganassi et al., 2002). Известны более 20 близких по структуре к боверицину природных соединений, однако их инсектицидная активность ниже, чем у боверицина или не изучена (Gupta et al., 1995; Fukuda et al., 2004).

Боверицин проявил сильные акарицидные свойства против обыкновенного паутиного клеща *Tetranychus urticae* с ЛД₅₀ 0.65 мкг/мл, сравнимой с эффективностью коммерческих акарицидов (бифеназат и цифлумефен). Он был нефитотоксичен для защищаемой клубники при норме расхода жидкости 160 г/га. Однако через 40 поколений чувствительность клещей к токсину снизилась на 3 порядка (Al Khoury et al., 2019).

Боверицин обладает существенно более высокой цитотоксической активностью в отношении клеточных линий совки *Spodoptera frugiperda* Sf9 (ЛД₅₀ 2.8 мкг/мл) и Sf21 (ЛД₅₀ 6.9 мкг/мл), чем другие токсины *Beauveria* spp. – бассианин, ооспореин и теннелин (Valencia et al., 2011). Он токсичнее и многих микотоксинов (глиотоксин, ниваленол, энниатин, зеараленон, деоксиниваленол) при тестировании на этой линии клеток (Fornelli et al., 2004).

Этот токсин обладает свойствами ионофора и широким спектром цитотоксического и антибактериального действия. Он увеличивает концентрацию ионов кальция в цитоплазме и приводит к снижению содержания АТФ и кальций-зависимому пути апоптоза клеток. Боверицин способен усиливать действие антимиотиков и цитостатиков в отношении множественно-устойчивых форм соответственно *Candida albicans* и различных линий опухолевых клеток (Wang, Xu, 2012). Тем самым, при собственной низкой инсектицидной активности он, возможно, сенсibiliзирует клетки насекомых к другим токсинам ЭПГ, а их симбиотические микроорганизмы – к антибиотикам.

Важно отметить, что боверицин рассматривается как микотоксин грибов рода *Fusarium* и соответственно – поллютант продуктов растениеводства (Urbaniak et al., 2020; Mallebrera et al., 2018). Кроме того, боверицин обладает фитотоксическими свойствами при накоплении в клетках растений (Šrobárová et al., 2009). Видимо, это существенно затруднит его внедрение в защиту растений.

Боверицин, инкапсулированный в наночастицы хитозана, показал более высокую активность против гусениц *Spodoptera litura* по сравнению со «свободным» боверицином (Bharani et al., 2014). Выход боверицина в оптимизированных условиях составил примерно 400 мг/л среды, что еще недостаточно для коммерциализации продукта (Wang, Xu, 2012).

Боверолиды – семейство циклических тетрадепептидов, характеризующиеся наличием остатка 3-гидрокси-4-метил-карбоновой кислоты. Выделены из *B. bassiana*, *B. tenella* (= *B. brongniartii*), *Cordyceps militaris* и *P. fumosoroseus* (= *Isaria fumosorosea*). Боверолид А – один из факторов вирулентности этих энтомопатогенов (Yin et al., 2020). Боверолид А при 10 мкг/личинку обладает слабой инсектицидной активностью против хлопковой совки *S. litura* (гибель 20% личинок) и зерновки *Callosobruchus chinensis* (гибель 40% самок, 0 – самцов) при отсутствии антимикробной активности (Mochizuki et al., 1993). Боверолид L наряду с циклоспорином А при интрагемоцеллюлярном введении (10 мкг/личинку) не вызывал гибель личинок вошинной огневки *Galleria mellonella* (галлерии), однако менял их иммунный статус, ингибируя фагоцитарную активность плазматочитов, одновременно стимулируя гуморальный иммунный ответ (Vilcinskis et al., 1999).

Ооспореин. Ооспореин, представляющий собой производное 1,4-добензохинона, обнаружен в культуре различных микромицетов, включая некоторые виды рода *Beauveria*. Этот токсин – один из основных метаболитов *B. brongniartii* и выявляется в зараженных им насекомых (El Basyouni et al., 1968; Strasser et al., 2000). Штаммы *B. bassiana*, продуцирующие ооспореин, отличаются высокой патогенностью (Eyal et al., 1993). Неочищенный ооспореин (0.3 мг/мл) был слабо токсичен для белокрылки, однако в смеси со спорами *B. bassiana* эффект был синергетическим (Amin et al., 2010). В лабораторных экспериментах при добавлении в корм он не проявлял ни репеллентных, ни инсектицидных свойств в отношении личинок майского хруща *Melolontha melolontha* и галлерии (Abendstein et al., 2001).

Ооспореин обладает цитотоксическими и антиоксидантными свойствами, а также широким спектром антимикробной активности. В ходе развития инфекции, вызванной *B. bassiana*, ооспореин подавляет иммунитет насекомых, ингибируя компоненты профенолоксидазного каскада и экспрессию генов, отвечающих за синтез антифунгальных пептидов. В погибших от микоза личинках галлерии отмечалось существенное снижение численности бактерий (Nagaoka, et al., 2004; Alurappa et al., 2014; Feng et al., 2015; Fan et al., 2017).

Теннелин, бассианин и дисметилбассианин из группы пиридонов (1,4-dihydroxy-2-pyridones) – поликетиды, включающие остаток молекулы тирозина. Они часто образуются вместе ооспореином в жидкой культуре *B. bassiana* (El Basyouni et al., 1968; Wat et al., 1977). Эти пигменты токсичны для эукариотических клеток за счет способности повреждать мембраны (Zimmermann, 2007a; Fisch, 2013).

Деструксины. Хорошо изучены деструксины из группы циклических гексадепептидов. Среди нескольких десятков деструксинов наиболее токсичны для насекомых деструксин А и Е. Грубые экстракты из культуры *M. brunneum*, содержащие деструксин А и деструксин А2, были эффективны против средиземноморской плодовой мухи *Ceratitis capitata* (Lozano-Tovar et al., 2015). Различные препаративные формы деструксина А были эффективны как лабораторных, так и полевых условиях против

персиковой тли *Myzus persicae* (Sabbour, 2019) и восточной свекловичной мухи *Pegomya mixta* (Sabbour et al., 2020).

Предполагается, что деструксин А снижает иммунитет у зараженных насекомых. Этот токсин может связываться с несколькими белками: белком теплового шока, белком стресс-гранул BmTudor-sn и иммунофилин пептидил-пролил-цис-трансизомеразой (BmPPI), а также взаимодействует с аргинин-гРНК-синтетазой BmArgRS, ингибируя синтез белка, и связываясь с белком поддержки стресса BmLamin-C (Fan et al., 2013; Wang et al., 2020).

Деструксины хорошо изучены с точки зрения биотехнологии получения. В оптимизированной культуре *Metharhizium* spp. выход деструксинов А и Б достигает 200–500 мг/л (Feng et al., 2004; Hu et al., 2006; Kim et al., 2019). В связи со слабой инсектицидной активностью и низким выходом в культуре грибов непосредственное применение деструксинов маловероятно.

Виридоксины А и Б из группы дитерпеновых пиранов проявили высокую инсектицидную активность методом листовых дисков против личинок колорадского жука с ЛД₅₀ 40 и 50 мкг/мл соответственно. Структурно виридоксины схожи с фитотоксинами из группы коллетотрихинов. При этом, коллетотрихины инсектицидной активности не проявили. Выход виридоксинов был низким (10 мг/л) и дальнейших публикаций по ним не обнаружено (Gupta et al., 1993).

Кордицепин. Один из основных метаболитов *C. militaris* – кордицепин (Tuli et al., 2015) обладает цитотоксической активностью, терминируя синтез нуклеиновых кислот (Holliday, Cleaver, 2008). Существуют лишь единичные работы об инсектицидных свойствах данного токсина. При интрагемоцеллюлярном введении ЛД₅₀ для личинок *G. mellonella* был на уровне 30 мкг/г личинки (Roberts, 1981). Кордицепин вызывал гибель личинок *Plutella xylostella* через 5 суток их инкубации на листовых дисках, обработанных раствором токсина в концентрации 0.3–0.5 мг/мл. При этом, он был нетоксичен при топикальном нанесении (Kim et al. 2002). Экспериментально показано, что он синтезируется в инфицированных насекомых и ингибирует их иммунные реакции (например экспрессию защитных генов), способствуя развитию микозов (Тюрин и др., 2018; Woolley et al., 2020).

Известны фитотоксические свойства кордицепина, который был даже предложен как природный гербицид (Quy et al., 2019). Несмотря на то, что кордицепин может производиться в промышленных масштабах для медицинских целей (Chen et al., 2020), вряд ли целесообразно его применение как инсектицида.

Фомалактон, который был также выделен из энтомопатогенного гриба *Hirsutella thompsonii* var. *synnematos*, был токсичен для имаго мухи *Rhagoletis pomonella* при добавлении в жидкий корм в концентрации 2 мг/мл (Krasnoff, Gupta, 1994). Показаны его инсектицидные свойства против малярийного комара в концентрации с ЛД₅₀ 0.64 мкг/особь (Meerapala et al., 2015). Инсектицидные свойства фомалактона и его продуцент (*Paecilomyces cateniannulatus* YMF 1.01773) были защищены патентом КНР № CN102532081В. Однако выход этого метаболита невысок: после оптимизации среды – до 100 мг/л *Ophiocordyceps communis* (Prathumpai, Kocharin, 2014).

Кроме того, фомалактон обладает и другими типами активности. Например, высокой фунгицидной активностью (МИК 2.5 мкг/мл) против возбудителя фитотфтороза картофеля (Kim et al., 2001).

Циклоспорин. У энтомопатогенного гриба *Tolyrocladium inflatum* был обнаружен антифунгальный циклический полипептид циклоспорин А, обладающий сильным иммуносупрессивным действием и внедренный в медицинскую практику (Bogel, 2002; Yang et al., 2018) и высокой токсичностью в отношении имаго малярийного комара (Dong et al., 2019). Показано, что этот токсин снижает активность лизоцима и антимикробных пептидов в личинках воштинной огневки, обработанных циклоспорином А, повышая их восприимчивость к микробной инфекции (Fiolka, 2008). Несмотря на то, что циклоспорин А можно получать в достаточном количестве, его применение в сельском хозяйстве маловероятно из-за приоритета его использования в медицинских целях.

Анализ спектра биологической активности метаболитов наиболее известных ЭПГ выявил интересный факт, что большинство из них не обладают специфической инсектицидной активностью. Минорные метаболиты ЭПГ, как правило, вообще не изучались как инсектицидные соединения. Деструксины, боверицин, кордицепин и другие вещества обладают иммуносупрессивными свойствами и, по-видимому, служат важными вспомогательными факторами развития микозов насекомых. Важно отметить, что иммуномодуляторы насекомых образуют также энтомопатогенные бактерии (Liao et al., 2019) и нематоды (Chandra Roy et al., 2020).

Многие ЭПГ синтезируют слаботоксичные для членистоногих метаболиты с выраженными антимикробными свойствами, такие как ооспореин. Это интересно тем, что некоторые антибиотики, например, доксициклин могут обладать прямым инсектицидным действием (Pietri, Liang, 2020). Помимо представителей указанных родов ЭПГ, антибактериальные и антигрибные метаболиты обнаружены у *Lecanicillium* sp. (Ishidoh et al., 2014), *Akanthomyces gracilis* (Wagenaar et al., 2002), *Gibellula* sp. (Bunbamrung et al., 2015) и многих других. Их функция, очевидно, связана с выживанием их продуцентов в почвенных условиях и для подавления микрофлоры покровов и кишечника насекомых, которая может обладать антагонистическими свойствами по отношению к ЭПГ (Dowd, 1992 a; Zhou et al., 2020).

Работы по поиску ингибиторов и антагонистов ювенильных гормонов, продуцируемых ЭПГ, спорадичны. Скрининг более сотни экстрактов из культур различных видов ЭПГ не привел к обнаружению агонистов ювенильных гормонов, тогда как примерно 10% протестированных экстрактов обладали антагонистической активностью в отношении этих гормонов. Наиболее высокой антигормональной и инсектицидной активностью в отношении *Aedes albopictus* and *Plutella xylostella* отличался экстракт штамма *Lecanicillium attenuatum* JEF-145 (Woo et al., 2020).

Почвенные грибы

Из почвенных образцов наиболее часто выделяются микромицеты родов *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Trichoderma* и других. Иногда они выделяются из насекомых и даже могут их вызывать их микозы. Например,

экспериментально показана вирулентность *A. flavus* в отношении личинок галлерии (St. Leger et al., 2000), *F. larvarum*, *F. proliferatum* и *T. harzianum* – в отношении обыкновенной злаковой тли (Ganassi et al., 2001), *F. solani* и *T. harzianum* – для американского таракана *Periplaneta americana* (Abdul-Wahid et al., 2012), *F. subglutinans* – западного цветочного трипса *Frankliniella occidentalis* (Demirözer et al., 2016). Поскольку почвенные грибы давно известны как продуценты биологически активных соединений, можно предположить их токсигенный эффект на членистоногих. С другой стороны, их инсектицидные метаболиты могут рассматриваться как факторы защиты от мицетофагов, поскольку они преимущественно накапливаются в склероциях (покоящихся видоизменениях мицелия), аскостромах или в вегетативном мицелии при механическом повреждении колоний насекомыми (Calvo, Cary, 2015; Rohlf, 2015).

Gloer (1995) обобщил данные ранних исследований по скринингу и выделению инсектицидных метаболитов из склероциев почвенных микромицетов. Работа была обоснована наблюдениями за насекомыми-мицетофагами (например, дрозофилой), которые на чашках с культурами аспергиллов избегали склероции, предпочитая питаться мицелием (Wicklow et al., 1996). Далее были отмечены существенные различия в качественном составе экстрактов из склероциев и мицелия аспергиллов. Из покоящихся структур *Aspergillus* spp. выделено около 100 соединений, большинство из которых обладали активностью против насекомых и являлись новыми для науки (Gloer, 1995). Ряд из них был запатентован как вещества для борьбы с насекомыми: асперномин (Staub et al., 1991), сульпинин, секопенин В, афлатрем В (Laakso et al., 1991), лепорин А (Dowd et al., 1992), циклоехинулин (Deguzman et al., 1992).

Недавние исследования подтверждают, что индукция образования склероциев у аспергиллов в чистой культуре ведет к биосинтезу новых метаболитов, которые могут обладать действием на насекомых (Frisvad et al., 2014; Petersen et al., 2014). Так, у *A. sclerotiiicarbonarius* IBT 28362 при росте на питательной среде, которая стимулирует образование склероциев, выявлено 4 вещества, обладающих инсектицидной активностью в отношении личинок дрозофилы (LD_{50} 1.83±0.08 мкМ) (Petersen et al., 2015). Асперпаралины, относящиеся к производным тетрамовой кислоты, образуемые *A. japonicus* JV-23 (Hayashi et al., 1997, 2000), вызывают паралич у тутового шелкопряда *Bombyx mori*. В частности, асперпаралин А в концентрации 100 нМ селективно блокирует никотиночувствительный холиновый рецептор этого насекомого (Hirata et al., 2011).

Изучение химии аскостром *Eupenicillium* spp. также дало интересные результаты. В них обнаружены преимущественно метаболиты, характерные для склероциев *Aspergillus* spp. Выявлены и новые соединения, например, шеаринин В, который в концентрации 100 мг/кг приводил к значительному снижению роста гусениц американской кукурузной совки *S. fugiperda* и гибели 84% гусениц при биооценке на диете из листовых дисков, обработанных токсином в концентрации 50 мкг/диск (Gloer, 1995; Wang et al., 1995). У пенициллов выделены и другие инсектицидные метаболиты, например: пенитремы А–В и их природные аналоги. В частности, пенитрем А обладает широким

спектром инсектицидной активности и был запатентован как инсектицидная молекула (González et al., 2003).

Из культур некоторых почвенных грибов были выделены вещества, нарушающие линьку насекомых. Castillo с соавторами (1999) протестировали экстракты из культур 21 изолята 11 видов *Penicillium* spp. на инсектицидную и антиювенильную активность. Существенное ингибирование (70–75% преждевременно образовавшихся имаго) ювенильного гормона продемонстрировали дихлорметановые экстракты из культуральной жидкости двух штаммов *P. brevicompactum* в концентрации 10 мкг/см². Добавление в питательный субстрат аналога ювенильного гормона нивелировало эффект грибных метаболитов на насекомых. Из экстракта культуральной жидкости указанных штаммов были выделены два активных соединения из группы кетоамидов. Эти кетоамиды были синтезированы и проявили те же самые свойства, что и природные вещества (Cantín et al., 1999; Castillo et al., 1999), а некоторые их синтетические аналоги проявили более высокую инсектицидную активность, чем их природные прообразы (Moya et al., 1999). Из *A. nidulans* был выделен аналог ювенильного гормона III. Питание личинок *Drosophila melanogaster* на культуре *A. nidulans* стимулировало образование грибом ювенильного гормона и соответственно замедление развития насекомых по сравнению с контролем (Nielsen et al., 2013).

Грибы рода *Trichoderma* как правило – антагонисты и гиперпаразиты грибов. У представителей этого рода обнаружены многочисленные метаболиты с широким спектром биологической активности (Reino et al., 2008; Contreras-Cornejo et al., 2016). Выявлено, что обыкновенная злаковая тля *Schizaphis graminum* может распознавать метаболиты *Trichoderma* spp. (Razinger et al., 2007). Некоторые из них (цитрантифидиен, цитрантифидиол, дигидротриходимерол и бислонгихинолид) в концентрации 0.5–1 мг/мл оказывали детергентный (антифидантный) эффект в отношении этого вредителя (Evidente et al., 2008, 2009). Длинноцепочечные спирты (в частности, 1-гексадеканол), обнаруженные в мицелии *T. citrinoviride*, были запатентованы как потенциальные средства для борьбы с обыкновенной черемуховой тлей *Rhopalosiphum padi* (Sabatini et al., 2012). Интересно, что вещества из этой группы входят в состав половых феромонов различных насекомых (Ganassi et al., 2016).

Тестирование этилацетатных экстрактов из культур 142 изолятов, относящихся к 50 видам рода *Chaetomium*, проведенное на гусеницах американской кукурузной совки и имаго жука-блестянки *Carpophilus hemipterus* продемонстрировали относительно высокую инсектицидную активность большинства экстрактов (Wicklów et al., 1999). Однако лишь в немногих из них были выявлены новые метаболиты. Мажорными компонентами экстрактов были в основном известные микотоксины и иммуносупрессоры (например, стеригматоцистин, хетоглобозины и циклоспорин А). Максимальную инсектицидную активность продемонстрировал стеригматоцистин в отношении стеблевого мотылька *Ostrinia nubilalis* в концентрации 60 мг/кг. Совсем немного информации об специфических инсектицидных метаболитах грибов рода *Fusarium*. Среди стериннов, выделенных из культуры *Fusarium* sp.,

сульфат стерина ингибировал рост гусениц совки *H. zea* и *Spodoptera frugiperda* при концентрации 2.5 мг/г и 4 мг/г корма, соответственно (Dowd et al., 1992).

Многие почвенные микромицеты (уже упомянутых родов *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*) образуют микотоксины – вещества, токсичные для животных. Развивающиеся на растительных остатках и продуктах питания при хранении они, образуя токсины, по-видимому, таким образом защищают субстрат от насекомых-вредителей. Поскольку многие синтетические инсектициды токсичны для животных (то есть, имеют такие же молекулярные мишени), в начале второй половины 20 века активно велся скрининг этих природных веществ на инсектицидную активность (Dowd, 2002).

Афлатоксин В1 в концентрации 10–100 мг/кг питательной среды проявил существенно более высокую ларвицидную активность в отношении личинок дрозофилы *D. melanogaster*, чем рубратоксин В и диацетоксисцирпенол, а патулин был слаботоксичным для личинок этого насекомого. В концентрации 1 мкг/см² рубратоксин В и патулин проявили сильную контактную инсектицидную активность, в то время как афлатоксин В1 и диацетоксисцирпенол были малотоксичными (Reiss, 1975). Азотсодержащее производное кумарина – микотоксин охратоксин А выявлен в склероциях аспергилла *A. carbonarius* NRRL 369, выращенного на кукурузном зерне, в концентрации около 50 мг/г сухих склероциев. При добавлении токсина в корм в дозе, ниже, чем в склероциях, он приводил к понижению уровня питания имаго сухофруктовой блестянки *Carpophilus hemipterus* на 75% и гусениц американской кукурузной совки *Helicoverpa zea* (смертность 50% при 99% снижении веса выживших особей) (Wicklów et al., 1996).

Охратоксин А (ОтА), цитринин (ЦТ), рубратоксин В (РтВ), патулин (ПА), пенициллиновая кислота (ПК) и щавелевая кислота при добавлении в пшеничную муку по-разному действовали на развитие различных вредителей запасов: хрущака малого мучного *Tribolium confusum* J. du Val, табачного жука *Lasioderma serricorne* и коврового кожееда *Attagenus megatoma*. ОтА и ЦТ ингибировали рост личинок *A. megatoma* соответственно в концентрации 10 и 1000 мг/кг, РтВ инсектицидного эффекта не оказывал. ПА, Цт и РтВ ингибировали развитие *T. confusum* и *L. serricorne* только в концентрации 1000 мг/кг. Репродуктивная функция *T. confusum* была снижена при питании кормом, содержащем ЦТ, ПА и ОтА. У *L. serricorne* снижение уровня размножения оказывал только ЦТ (Wright et al., 1980). Dowd (1989) оценил пероральную токсичность ЦТ, ОтА и ПК в отношении личинок двух видов совки *Heliothis zea* и *S. frugiperda* в концентрациях, которые обычно встречаются в природе. ОтА и ЦТ были наиболее токсичными и вызывали аномалии развития мальпигиевых трубочек у гусениц. Комбинация ОтА и ПК действовала синергетически в отношении *H. zea*, тогда как сочетание ОтА и ЦТ – на *S. frugiperda* (Dowd, 1989). Рабочие пчелы были высокочувствительны афлатоксину В1 и ОтА при добавлении корм в концентрациях 10 мг/кг и 5 мг/кг соответственно. Низкие концентрации микотоксинов (около 1 мг/кг) действия на них не оказывали (Niu et al., 2011).

По данным Степаньичевой с соавторами (2016) среди трех микотоксинов (Т-2, ДОН и зеараленон), только последний оказывал существенный эффект на плодовитость злаковой тли в концентрации около 10 мкг/см². Изучено действие фумонизина FB1 на клетки SF9. Этот микотоксин вызывал ингибирование пролиферации клеток и останавливал их рост в фазе G2/M. Морфология клеток менялась под его воздействием: набухание, образование вакуолей и потери способности к адгезии. Флуориметрический анализ показал, что токсин приводил к деполяризации и гиперполяризацию мембранного потенциала оболочки митохондрий (Zhang et al., 2017).

В последнее время появляется немало исследований, посвященных толерантности фитофагов к микотоксинам. Например, по данным Drakulic с соавт. (2016) заселение пшеницы тлей увеличивало ее пораженность фузариозом и стимулировало накопление Т-2 и НТ-2 токсинов в зерне. Повреждение орехов огневкой *Amyelois transitella* часто сопровождается их контаминацией плесневыми грибами из рода *Aspergillus* и, вследствие этого микотоксинами. Этот вредитель арахиса, постоянно контактирующий с ними, был существенно (LD₅₀ выше примерно в 100 раз) более толерантен к афлатоксину В1, чем *H. zea* (Niu et al., 2009).

Некоторые вредители запасов могут питаться пораженным зерном без существенного ущерба для развития, что было показано для личинок щелкуна *Tenebrio molitor*, питающегося зерном, инфицированным фузариями и содержащим боверицин, энниатин и фумонизины (Guo et al., 2014). Личинки *T. molitor*, питаясь пораженным зерном, содержащим дезоксиваленол (ДОН) в концентрации около 5 мг/кг, не аккумулировали его в теле (van Broekhoven et al., 2017). Злаковая тля (*Sitobion avenae*) способна к трансформации ДОН до менее токсичного ДОН-3-глюкозида (De Zutter et al., 2016). Продуценты пищевого белка, в частности, жук Буффало *Alphitobius diaperinus* и черная львинка *Hermetia illucens* способны экскретировать или метаболизировать некоторые микотоксины (алфлатоксин В1, ДОН, ОтА и ЗеА) так, что ни они, ни их метаболиты не детектируются в личинках этих насекомых (Camenzuli et al., 2018).

Из-за высокой общей токсичности применение микотоксинов против вредных членистоногих вряд ли возможно. Более того, в процессе коэволюции некоторые насекомые выработали системы защиты от грибных токсинов, что позволяет им выживать при относительно высокой их концентрации. Биохимические механизмы дезактивации микотоксинов насекомыми могут быть использованы для разработки новых способов деконтаминации продуктов питания (Begenbaum et al., 2021).

Эндофиты

В последнее время большой интерес привлекают эндофитные грибы как продуценты биологически активных веществ. К ним относят микроорганизмы, включая некоторые фито- и энтомопатогенные виды, которые интактно (бессимптомно) развиваются внутри растений (Stergiopoulos, Gordon, 2014; Marsberg et al., 2017; Vega, 2018). Предполагается, что эндофиты, образуя различные биологически активные вещества, помогают

растению-хозяину сдерживать развитие фитопатогенов и фитофагов (Zhang et al., 2012; Schulz et al., 2015).

Эндосимбионты злаковых трав из родов *Neotyphodium* и *Epichloë* образуют многочисленные метаболиты из группы алкалоидов, некоторые из которых токсичны для пастбищного скота и/или насекомых. Эргоалкалоиды (производные эрголина) и лолитремы (индолдигтерпены) оказывают нейротоксичный эффект на животных. Например, перамин – антифидант, тогда как лолины обладают инсектицидными свойствами широкого спектра действия, действуя подобно никотину (Bush et al., 1997; Potter et al., 2008; Schardl et al., 2013). Показано, что содержание лоллинов (в частности, N-формил-лолина и N-ацетил-лолина) в тканях видов овсяницы (в концентрации от 70 до 500 мг/кг) коррелировало с их устойчивостью к двум видам тли *Rhopalosiphum padi* и *Schizaphis graminum* (Wilkinson et al., 2000). Аналогично, при высоком содержании в стеблях райграса, колонизированного грибом *Neotyphodium uncinatum*, алкалоидов N-формил-лолина и N-ацетил-нор-лолина рост и развитие личинок долгоносика *Listronotus bonariensis* снижалось на 36% по сравнению с растениями с низким содержанием указанных энтомотоксинов (Poray et al., 2009). Интересны экспериментальные данные по особенностям накопления алкалоидов в травах. Выяснилось, что содержание перамина резко возрастает в поврежденных зонах райграса (*Lolium perenne*), например, в каплях жидкости, выделяющейся на месте среза стеблей и листьев, тогда как в листовом экссудате он не обнаруживался (Koulman et al., 2007). Причем, молодые листья накапливают их значительно быстрее, чем старые (Zhang et al., 2009). В культуре *N. uncinatum* на синтетической среде с аспарагином в качестве источника азота лолины образуются с достаточно высоким выходом – около 700 мг/л (Blankenship et al., 2001).

Еловая листовёртка-почкоед *Choristoneura fumiferana* – один из наиболее опасных вредителей хвойных в Северной Америке, который приводит не только к дефолиации деревьев, но и к повышению пожароопасности в лесах (Watt et al., 2018). Этот вид был выбран в качестве мишени для скрининга продуцентов инсектицидных веществ среди эндофитов хвойных. Выбор данной группы микроорганизмов объяснялся, в частности, тем, что инокуляция сеянцев хвойных деревьев некоторыми эндофитными грибами приводила к снижению развития на них вредителей. Изучение свойств метаболитов эндофитов хвой ряда видов ели (*Picea mariana*, *P. rubens*, *P. glauca*), пихты бальзамической (*Abies balsamea*) и лиственницы американской (*Larix laricina*) показал, что некоторые из них, действительно, проявляют активность против насекомых. Интересно, что примерно 20% эндофитов, экстракты которых обладали инсектицидной активностью, образовывали антрахинон ругулозин. При добавлении в искусственный корм на уровне 10–25 мкМ ругулозин приводил к существенному замедлению развития гусениц *C. fumiferana*. Наименьшая концентрация этого токсина, которая действует на насекомых, была около 0.5 мкг/г хвои. Обработка молодых посадок хвойных эндофитным грибом *Phialocephala scopiformis*, образующим ругулозин, снижала развитие вредителя и повышало толерантность деревьев к повреждениям насекомыми. Однако применение

самого этого вещества весьма сомнительно, поскольку оно обладает сильной токсичностью для млекопитающих (Miller et al., 2002; Sumarah, Miller, 2009; Stierle, Stierle, 2015). Кроме ругулозина, можно отметить и некоторые другие инсектицидные метаболиты эндофитных грибов. Из культуры *Conoplea elegantula* – эндофита ели черной (*P. muriana*) выделены несколько инсектицидных производных изокумарина, близких по структуре к рамулозину и меллеину (Findlay et al., 1995 b). Хепетедоловая кислота из культуры *Phyllosticta* sp. проявила активность в отношении гусениц *C. fumiferana* при концентрации 0.2 мкМ (Calhoun et al., 1992). Фомополиды А и В, выделенные из *Diaporthe maritima* (эндофита некоторых видов ели) и *Phomopsis oblonga*, обладают детеррентным действием в отношении личинок короедов *Scolytus scolytus* (Claydon et al., 1985; Tanney et al., 2016).

Об инсектицидных свойствах эндофитов других растений известно существенно меньше. Этилацетатный экстракт из культуры *Cladosporium uredinicola*, выделенного из лозы тиноспоры сердцелистной (*Tinospora cordifolia*), существенно замедлял развитие азиатской хлопковой совки *S. litura* при добавлении в искусственный корм в концентрации около 2 мкг/г. При более высокой концентрации экстракта наблюдали существенное снижение выхода имаго и репродуктивного потенциала насекомого (Thakur et al., 2013). Нодулиспорная кислота А – алкалоид из группы индолтерпенов, выделенный из культуры эндофитного *Nodulispora* sp., была токсична для личинок комаров *A. aegypti* с ЛД₅₀ 0.5 мкг/г и личинок зеленой мухи *Lucilia sericata* с ЛД₅₀ 0.3 мкг/г. Эффективность эталона – ивермектина была заметно выше: ЛД₅₀ 0.02 и 0.045 мкг/г, соответственно (Ondeyka et al., 1997). Экстракты эндофитного гриба *Talaromyces pinophilus*, выделенного из земляничного дерева (*Arbutus unedo*), обладали инсектицидной активностью в отношении гороховой тли *Acyrtosiphon pisum*. Метаболомный анализ экстрактов позволил идентифицировать в них сидерофор феррирубин, ингибитор агрегации тромбоцитов херкулин В и антибиотик 3-О-метилфуникон. Последний продемонстрировал определенный токсический эффект (гибель тли на уровне 25% по сравнению с контролем) через 3 сут после опрыскивания в концентрации 50 мкг/мл (Vinale et al., 2017). Два метаболита *Diaporthe miriciae* (эндофита *Cyperus iria*) – филлостин и ацетат филлостина проявили существенные (50% тестируемых особей отказывались питаться на обработанных листовых дисках капусты) антифидантные свойства (ДК₅₀ 9 и 4.7 мкг/см² соответственно) и контактную инсектицидную активность (ЛД₅₀ 4.4 and 6.5 мкг/особь) в отношении личинок *Plutella xylostella*, а также снижали плодовитость этого вредителя (Ratnaweera et al., 2020).

Фитопатогены

Встречаются немногочисленные сообщения об инсектицидных метаболитах фитопатогенных грибов. Эти вещества, возможно, необходимы им для конкурентной борьбы с насекомыми-фитофагами за растительный субстрат. Так, фитофаги избегают листья капусты, инфицированные грибом *Alternaria brassicicola* (Tack, Dicke, 2013). Инсектицидные токсины обнаружены у *Pyrenophora teres*. Алкалоид (производное тетрамовой кислоты), выделенный из культуральной жидкости этого гриба,

при добавлении в искусственный корм в концентрации около 100 мкг/г ингибировал рост личинок *Spodoptera exigua*, *Helicoverpa virescens*, *Drosophila melanogaster* и *Trichoplusia ni* (Bachmann et al., 1996). В скрининге метаболитов фитопатогенных грибов против гороховой тли было показано, что глиотоксин, цитохалазин А, циклопальдиевая кислота и сеиридин обладают детеррентной активностью, при этом важно, что сеиридин и цитохалазин А были нефитотоксичными для листьев бобов. Максимальная смертность тли достигалась при использовании сеиридина в концентрации 0.5–1 мкМ (Aznar-Fernández et al., 2018). По данным Masi с соавт. (2017) глиотоксин был активен в отношении личинок первого возраста и самок малярийного комара *Ae. aegypti* с ЛД₅₀ 26 мкг/мл и 2.8 мкг/особь соответственно. Против личинок комаров был также эффективен и цитохалазин А с ЛД₅₀ 85 мкг/мл, против самок – фузариевая кислота с ЛД₅₀ 0.8 мкг/особь. Антифидантные свойства в отношении этих кровососущих насекомых продемонстрировали некоторые другие фитотоксины (сеиридин, сферопсидин А, папирациллоновая кислота), выделенные из культур фитопатогенов (Cimmino et al., 2013, 2015).

Среди фитопатогенных грибов, большим потенциалом к образованию инсектицидных метаболитов обладают грибы рода *Alternaria* (Берестецкий и др., 2018 а). Известно, что некоторые мелкоспоровые *Alternaria* spp. обнаруживаются на насекомых и способны вызывать их микозы (Christias et al., 2001; Sharma, Sharma, 2014). Экстракты из гриба *A. alternata* обладали инсектицидной активностью, ингибировали ацетилхолинэстеразу у галлерии, а также подавляли ее иммунные реакции – понижали количество гемоцитов, активность лизоцима и фенолоксидазы (Singh et al., 2012; Kaur et al., 2015). Нами было показано, что *A. papavericola* 463-021 (= *Brachycladium papaveris* N30 или VIZR 1.39) обладает инсектицидными свойствами: этанольный экстракт из мицелия этого гриба вызывал гибель виковой тли на уровне ботанического инсектицида нимацаль (Берестецкий и др., 2015). У некоторых *Alternaria* spp. инсектицидные метаболиты уже были выделены. Так, изоляты *A. brassicae* образуют полипептидные фитотоксины из группы деструксинов, некоторые из которых (например, деструксин В) обладают инсектицидными свойствами (Buchwaldt, Green, 1992; Sowjanya Sree et al., 2008).

Тенуазоновая кислота в пониженных концентрациях, нетоксичных для чайной розы и розовой тли, способна достоверно ингибировать размножение этого насекомого, что, предположительно, связано с индукцией образования репеллентных в обработанных этим токсином листьях (Yang et al., 2015, 2020). Индукция инсектицидных метаболитов в пораженных фитопатогеном растениях продемонстрирована и в системе «шашечница цинксия *Melitaea cinxia* – подорожник ланцетолистный *Plantago lanceolata* – мучнистая роса *Podosphaera plantaginis*» (Rosa et al., 2018).

Макромицеты

Базидиомицеты не вызывают заболеваний членистоногих. Более того, их мицелий весьма питателен для них. Среди членистоногих к мицетофагам относятся преимущественно клещи, ногохвостки, жуки и личинки мух (Boddy,

Jones, 2008). Встречаются макромицеты (например, представители родов *Lepista*, *Clitocybe* и *Cantharellus*), редко поражаемые насекомыми, и они, очевидно, образуют и/или могут служить источником инсектицидных веществ. Многие макромицеты образуют яды, горькие вещества (детергенты), галлюциногены. Их значение в жизни шляпочных грибов точно не установлено. Возможно, они предотвращают таким образом их поедание беспозвоночными и позвоночными животными (Wieland, 1996). Интересно, что у макромицетов можно обнаружить элементы постоянной и индуцированной повреждениями химической защиты от мицетофагов и животных. Однако из шляпочных базидиомицетов пока выделенно небольшое число инсектицидных метаболитов (Spiteller, 2008; Barseghyan et al., 2016).

Среди опубликованных источников можно найти работы по изучению инсектицидных свойств экстрактов из плодовых тел макромицетов (Mier et al., 1996; Riahi et al., 2009; Rahman et al., 2011; Masota et al., 2017). Например, показана инсектицидная активность экстрактов ряда распространенных трутовых и шляпочных грибов *Ganoderma lucidum*, *Pycnoporus sanguinolentus*, *Lactarius gymnocarpoides*, *L. densifolius*, *Russula cellulata*.

Летучие органические соединения (ЛОС), образуемые грибами

Большинство публикаций, касающиеся летучих метаболитов грибов, посвящено их аттрактивному действию по отношению к насекомым. Грибной запах привлекает мицетофагов, а также насекомых, которые переносят конидии сапротрофных и фитопатогенных грибов. Так, аттрактивные для насекомых ЛОС выявлены у некоторых видов сапротрофных и фитопатогенных базидиомицетов (трутовых, ржавчинных, головневых грибов), аскомицетов (виды рода *Aspergillus*, *Claviceps*, *Fusarium*) и ряда других. Причем, образуемые грибами ЛОС могут идентичны компонентам феромонов насекомых или запахов цветущих растений (Гагкаева и др., 2014; Connick, French, 1991; Fäldt et al., 1999; Hung et al., 2015; Beck, Vannette, 2016).

Существенно меньше информации о репеллентах грибов. Так, мицелий различных штаммов *B. bassiana* обладал преимущественно репеллентным эффектом в отношении обыкновенного амбарного долгоносика *Sitophilus granaries*, тогда как мицелий *L. muscarium* – как аттрактивными, так и репеллентными свойствами в зависимости от штамма гриба (Mitina et al., 2020). Среди примерно сотни

Из глубинной культуры *Cyrtotrampa asprata* выделен оксиран-2-ил-метилпентаноат, демонстрирующий высокую активность против личинок комаров в концентрации около 1 мкг/мл (Sivanandhan et al., 2017).

На ряде видов шляпочных базидиомицетов было показано, что они могут образовывать защитные молекулы из нетоксичных прекурсоров в ответ на повреждения. Обычными химическими механизмами служат гидролиз эфиров, окисление фенолов и перекисное окисление липидов. Например, *Stephanospora caroticolor* при повреждении мицелия образует токсичный 2-хлоро-4-нитрофенол из стефаноспорина путем окисления. В результате повреждения мицелия *Aleurodiscus amorphous* индуцируется образование синильной кислоты из алевродисконитрила (Spiteller, 2008). У неидентифицированного базидиомицета из сем. *Stereaceae* выделены два полиена, обладающие антифидантными свойствами, а также идентифицирована поликетидсинтаза, ответственная за биосинтез этих метаболитов при механическом повреждении мицелия. Это позволило провести гетерологичную экспрессию этого гена и получить соответствующие метаболиты у *Aspergillus niger* (Brandt et al., 2017).

ЛОС, идентифицированных у *B. bassiana*, *Metarhizium robertsii* и *Pochonia chlamydosporia*, 3-циклопентен-1-он и 1,3-диметоксибензол обладали максимальной репеллентной активностью в отношении бананового долгоносика *Cosmopolites sordidus*. Указанные ЛОС могут быть использованы в будущих исследованиях для борьбы с этим вредителем полевых условиях (Lozano-Soria et al., 2020). Интересно, что для различных видов энтомопатогенных грибов характерен свой набор ЛОС, что можно использовать в целях хемосистематики (Vojke et al., 2018)

Способность к синтезу ЛОС с репеллентными свойствами выявлена у некоторых эндофитных грибов. Так, *Muscodor vitigenus*, выделенный из лианы *Paullinia paullinioides* образует нафталин. Культура гриба отпугивала имаго стеблевого хлебного пилильщика (*Cephus cinctus*) (Daisy et al., 2002). Неидентифицированный эндофит (штамм NITE AP-796), выделенный из щетинника зеленого (*Setaria viridis*), образует репеллент 3-(4-метилфуран-3-ил)пропан-1-ол, отпугивающий клопа-щитника *Eysarcoris ventralis* (Nakajima et al., 2010).

Грибные белки

Белки разной степени охарактеризованности, обладающие инсектицидными свойствами, к настоящему моменту выявлены у энтомопатогенных и фитопатогенных микромицетов, а также шляпочных базидиомицетов.

Белковые экстракты из культуральной жидкости 25 изолятов грибов, принадлежащих к видам грибов *Metarhizium anisopliae*, *Beauveria bassiana*, *B. brongniartii* и *Scopulariopsis brevicaulis*, были протестированы на личинках *Spodoptera littoralis*. Экстракты из двух изолятов *M. anisopliae* и двух изолятов *B. bassiana* были энтомотоксичны при обработке листовых дисков люцерны, либо при включении в искусственную диету (Quesada-Moraga et al., 2006). Из культурального фильтрата недельной культуры *B. bassiana* на среде Адамека был выделен селективный белковый токсин (бассиакридин) с ЛД₅₀ 3 мкг/г тела

саранчи *Locusta migratoria* (Quesada-Moraga, Vey, 2004). В дальнейшем бассиакридин не изучался. Из культуры *B. bassiana* очищен белок (35.5 кДа), токсичный для личинок галлерии при интрагеомоцеллюрном введении в концентрации ЛД₅₀ 334 мкг/г (Khan et al., 2016). В частично очищенной белковой фракции из культуральной жидкости *Metarhizium anisopliae*, токсичной в отношении средиземноморской плодовой мушки *Ceratitidis capitata* в концентрации 4 мг/мл, обнаружено 4 белка массой от 11 до 25 кДа. Содержание токсичного белка в культурах различных штаммов *M. anisopliae* полученных на разных средах, в целом коррелировало с их вирулентностью (Ortiz-Urquiza et al., 2009, 2010, 2013).

Белковые ингибиторы функционирования рибосом – риботоксины выявлены в культуре энтомопатогена

Hirsutella thompsonii (хирзутеллин А, ХТА). (Herrero-Galán et al., 2008). Разработан способ получения ХТА с использованием рекомбинантного штамма *Pichia pastoris* и ферментацией в биореакторе с выходом на уровне 80 мг/л. Это позволило полнее охарактеризовать этот белок: определить его молекулярную массу (15.3 кДа), стабильность (показана высокая устойчивость к протеазам и температуре), токсичность для клеток линии Sf9 и инсектицидную активность в отношении личинок *G. mellonella* (Li, Xia, 2018). Аналог ХТА – анизоплин – был обнаружен у *M. anisopliae* (Olombrada et al., 2017).

Из культуры штамма *Rhizoctonia solani*, активно образующего склероции, были выделены агглютинин, состоящий из двух субъединиц, с молекулярной массой 15.5 кДа. В склероциях гриба его содержание (на уровне 2–3% от общего растворимого белка) было значительно выше, чем в мицелии (0.1–2%). Существенное снижение массы личинок и имаго *Spodoptera litura* наблюдали при добавлении лектина в корм в концентрации 0.1% и выше (Hamshou et al., 2010 a). Из склероциев *Sclerotinia sclerotiorum*, полученных на твердом природном субстрате, был выделен другой агглютинин, токсичный для гороховой тли в концентрации 1 мкг/мл (Hamshou et al., 2010 b).

Wang с соавторами (2002) протестировали 14 видов макромицетов, чьи плодовые тела обладали инсектицидной активностью; было показано, что у всех видов за инсектицидную активность отвечали белки. Ингибитор сериновой протеазы (ИСП) выделен из говорушки дымчатой *Clitocybe nebularis*, схожий по первичной структуре и биохимическим свойствам к ИСП из *Lentinus edodes*. Помимо функции эндогенной протеазы, этот фермент вероятно играет защитную роль против мицетофагов, поскольку оказывает ингибирующую роль на развитие личинок дрозофилы (Avanzo et al., 2009). Связывающий сахарозу лектин, выделенный из плодовых тел *C. nebularis*, показал наиболее высокую активность в отношении дрозофилы, тогда как колорадский жук *Leptinotarsa decemlineata* был наиболее чувствительным к лактозу-связывающему лектину (Pohleven et al., 2011). Из плодовых тел полевки цилиндрической *Agrocybe aegerita* был выделен риботоксин (135 аминокислотных остатков, ~15 кДа), обладающий широким спектром биологической активности. Полученный при помощи гетерологичной экспрессии в *Escherichia coli*, он продемонстрировал активность в отношении личинок *Aedes aegypti* (Citores et al., 2019; Таууров et al., 2019; Baglivo et al., 2020).

Таким образом, грибы могут образовывать белковые токсины, которые проявляют более специфическую инсектицидную активность, чем их низкомолекулярные метаболиты. Похожая ситуация наблюдается и для *Bacillus thuringiensis*, который образует как инсектицидные белки, так и набор других разнообразных по спектру биологической активности вторичных метаболитов (Sansinenea, Ortiz, 2011, 2013; Liu et al., 2014). Однако применение инсектицидных белков в качестве биорациональных инсектицидов вряд ли возможно и целесообразно из-за их нестабильности и малого выхода. Они могут быть использованы в биотехнологии для создания генетически модифицированных растений (ГМР), устойчивых к насекомым-фитофагам либо для конструирования гипервирулентных штаммов биоинсектицидов.

Методы создания ГМР, содержащими гены, ответственные за экспрессию в растениях защитных веществ (современный англоязычный термин – plant-incorporated protectants), хорошо разработаны и широко используются в некоторых странах на практике. Коммерциализированы сорта растений, несущие гены *Bacillus thuringiensis*, ответственные за синтез различных белковых токсинов. Для разработки новых сортов ГМР перспективными инсектицидными протектантами считаются также ингибиторы ферментов, протеазы и лектины (Nelson, Alves, 2014).

В меньшей степени отработаны подходы к созданию гипервирулентных генетически трансформированных штаммов микроинсектицидов, эффективных и безопасных в полевых условиях. Усиление токсического действия биопестицидов на насекомых может быть достигнуто увеличением копий генов факторов вирулентности в геноме, либо введением новых генов, отвечающих за инфекционный процесс и стрессоустойчивость ЭПГ (Zhao et al., 2016). Одна из самых ранних работ в этом направлении посвящена встраиванию в геном *M. anisopliae* дополнительных копий гена *Pr1*, кодирующего синтез протеазы, которая участвует в разрушении кутикулы. Под воздействием трансгенного штамма гриба гусеницы табачного бражника *Manduca sexta* менее интенсивно питались и погибали на 25% быстрее по сравнению с исходной культурой гриба (St. Leger et al., 1996).

Оригинальной была работа по внедрению в геном *M. anisopliae* гена *AalT*, отвечающего за синтез белкового нейротоксина скорпиона *Androctonus australis*. Показано, что для полученных таким образом штаммов при заражении ими табачного бражника происходило 22-кратное уменьшение ЛД₅₀ в сравнении с исходной культурой, а при обработке комара *Aedes aegypti* значения показателя полужетельного времени (ЛВ₅₀) снижались примерно на 25% (Wang, St Leger, 2007). Аналогичные работы позднее проделаны с использованием других энтомопатогенов – *Lecanicillium lecanii* (Xie et al., 2015) и *Beauveria bassiana* (Deng et al., 2017).

Продукция рекомбинантного токсина Bt-Vip3A *B. thuringiensis* у генетически модифицированного штамма *B. bassiana* значительно увеличивала его вирулентность в отношении личинок азиатской хлопковой совки *S. litura* и приводила к 15–26-кратному снижению ЛД₅₀ и уменьшению ЛВ₅₀ на 23–35% (Qin et al., 2010). Экспрессия другого токсина *B. thuringiensis* Cyt2Ba у *B. bassiana* повышала его эффективность (существенно снижала уровень ЛВ₅₀ и плодовитость самок) против двух видов комаров – *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* по сравнению с инфекцией штаммом дикого типа (Deng et al., 2019).

Очевидно, что подобные генно-инженерные исследования для создания генетически модифицированных ЭПГ для борьбы с вредными членистоногими имеют огромные перспективы. Белковые токсины грибов могут быть использованы в качестве протектантов. Однако отсутствие разрешения на использование трансгенных микроорганизмов в сельском хозяйстве большинства стран мира недостаточность информации об их безопасности отдалают их практическое использование. Тем не менее, отработка указанных технологий может быть очень полезна в будущем (Тимофеев и др., 2019; Lovett, St Leger, 2018).

Перспективные направления исследований

Приведенные выше данные свидетельствуют, что наиболее интересной экологической группой грибов для выявления низкомолекулярных соединений с инсектицидными свойствами представляются почвенные микромицеты, в частности, из родов *Aspergillus* и *Penicillium*. Однако следует отметить, что инсектицидные метаболиты других почвообитающих грибов, за исключением микотоксинов (Dowd, 2002), еще плохо изучены, например, многочисленные минорные метаболиты ЭПГ (Yin et al., 2020; Zhang et al., 2020). Как малоизученные продуценты низкомолекулярных инсектицидных молекул интерес представляют эндофитные грибы (Gange et al., 2019). В последнее время интерес к ним существенно повышен (Zhang et al., 2019; Mao et al., 2020; Yuan et al., 2020). Наши собственные исследования показывают, что и фитопатогенные грибы (на примере патогенов злаков и сорных растений) могут образовывать инсектицидные метаболиты (Берестецкий и др., 2018 б, 2020; Dalinova et al., 2019, 2020). Относительно недавно началось изучение инсектицидных метаболитов морских видов микромицетов (Langenfeld et al., 2011; Chen et al., 2018; Bai et al., 2019). Интересным может быть продолжение ранее начатых исследований по выявлению детергентных метаболитов и инсектицидных белков шляпочных базидиомицетов (Stadler, Sterner, 1998; Wang et al., 2002). Расширить число выявленных инсектицидных веществ можно не только за счет увеличения объемов скрининга (видов и штаммов грибов), но также и путем использования различных биотестов и видов тестируемых насекомых (Li et al., 2010; Yu, 2014).

Новым направлением исследований для выявления биоактивных белков и вторичных метаболитов различных организмов служит анализ их геномов на предмет наличия генов секретируемых белков и кластеров генов вторичных метаболитов (КГВМ) и их активация различными методами. Для включения молчащих генов испытываются несколько подходов: широкое варьирование состава питательных сред, совместное культивирование с другими микроорганизмами или клетками насекомых, модификация регуляторных белков, гетерологичная экспрессия и другие. Эти работы предусматривают высокопродуктивные методики экстракции метаболитов микромицетов и их анализа различными методами хроматографии и масс-спектрометрии.

Ряд факторов (состав питательной среды, наличие освещения, продолжительность культивирования)

могут существенно изменить некоторые метаболические процессы у грибов и влиять на выход боверицина у *B. bassiana* (Hyun et al., 2013 a,b). Добавление в жидкую питательную среду при культивировании *B. bassiana*, аминокислот, входящих в состав биоактивных полипептидов, стимулировало образование пяти новых вариантов (V–IX) бовериолидов (Matsuda et al., 2004). Еще несколько новых бовериолидов удалось выявить при культивировании *B. bassiana* на живых тканях мозга муравья *Camponotus pennsylvanicus* и использовании метаболомного подхода к изучению экстрактов из инфицированного грибом биоматериала (de Bekker et al., 2013). В смешанной культуре *B. bassiana*, эндофита *Irpex lacteus* и фитопатогена *Nigrospora oryzae* выявлено 5 новых соединений, однако из 20 выделенных веществ максимальной детергентной активностью против гусениц шелкопряда обладал тремуллендиол А в концентрации 6.25 мкг/см² (Yin et al., 2020). Углубленные метаболомные исследования с использованием методов МС/МС и высокоразрешающей масс-спектрометрии позволили выявить новые для *Metarhizium* spp. соединения, в частности, ранее неописанные деструксины (Arroyo-Manzanares et al., 2017).

Анализ генома *B. bassiana*, *Cordyceps militaris* и *M. robertsii* показал высокую вероятность обнаружения у них новых интересных вторичных метаболитов и инсектицидных белков. Так, в геноме *B. bassiana* обнаружены гены, гомологичные генам *Bacillus thuringiensis*, отвечающих за синтез белковых токсинов (Xiao et al., 2012). Анализ геномов указанных ЭПГ показывает преобладание в них неизученных КГВМ, что может говорить о высоких перспективах обнаружения у них ранее неизвестных веществ (Gibson et al., 2014). Интересно, что анализ КГВМ в геноме *Aspergillus fumigatus* – факультативного патогена человека и насекомых – выявил большое число генов неизвестных метаболитов, а также ряд генов, ответственных за синтез токсинов, выявленных ранее у *M. robertsii*, а также фитопатогенных и почвенных грибов (Bignell et al., 2016). Гетерологичная экспрессия КГВМ, отвечающих за синтез декалин-содержащих дитерпеновых пиранов (ДДП) нескольких энтомопатогенных и фитопатогенных грибов, и генов, отвечающих за их химическую модификацию, в *Aspergillus oryzae* дала возможность получить 22 ДДП, из которых 15 были новыми. Некоторые из них (суб-глутинол А и два новых ДДП) проявили инсектицидную активность в отношении дрозофилы (Tsukada et al., 2020).

Заключение

Несмотря на то, что химический метод остается преобладающим на практике из-за относительной простоты производства и применения, более высокой биологической эффективности и стабильности, наблюдается четкая тенденция к увеличению количества зарегистрированных инсектицидов природного происхождения по отношению к синтетическим препаратам. Грибы, наряду с бактериями и растениями, являются источником новых инсектицидных молекул, некоторые из которых уже были использованы для разработки коммерческих препаратов против вредных членистоногих.

Как демонстрирует данный обзор, потенциал грибов как продуцентов веществ с инсектицидными, антифидантными и гормональными свойствами далеко не исчерпан. Анализ литературы показал, что для их поиска почвенные микромицеты – наиболее перспективная экологическая группа грибов. Метаболиты с инсектицидным и антифидантным действием выявлены также у эндофитных и фитопатогенных грибов. Основные метаболиты энтомопатогенных грибов – преимущественно иммуносупрессанты с умеренными инсектицидными свойствами. Шляпочные базидиомицеты перспективны для получения антифидантных соединений и инсектицидных белков. Расширить

число веществ с инсектицидными свойствами, выявленных у грибов, можно не только за счет увеличения объемов скрининга, но также и путем использования различных биотестов и видов тестируемых насекомых. Перспективен также анализ геномов грибов на предмет наличия в них генов секретируемых белков и кластеров генов вторичных метаболитов с последующей их активацией различными методами. Для повышения эффективности этих работ необходимо применение высокопродуктивных методик экстракции метаболитов микромицетов и их анализа различными методами хроматографии и масс-спектрометрии. Инсектицидные белки, выявленные у грибов, могут быть в перспективе использованы в технологиях создания трансгенных сортов растений, устойчивых к вредителям, или гипервирулентных биоинсектицидов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект № 20-516-53009 ГФЕН_а).

Библиографический список (References)

- Берестецкий АО, Ганнибал ФБ, Минкович ЕВ, Остерман ИА, Салимова ДР, Сергиев ПВ, Сокошникова СВ (2018 а) Спектр биологической активности грибов рода *Alternaria*, выявленных в филлосфере травянистых растений. *Микробиология* 87(6):706–717. <https://doi.org/10.1134/S0026365618060034>
- Берестецкий АО, Григорьева ЕН, Петрова МО, Степаньчева ЕА (2018 б) Инсектицидные и фитотоксические свойства экстрактов из культур некоторых патогенов злаков. *Микология и фитопатология* 52(6):408–419. <https://doi.org/10.31857/S0026364820030046>
- Берестецкий АО (2017) Биорациональные пестициды. *Защита и карантин растений* 8:9–14
- Берестецкий АО, Аполлонова ЛС, Сокошникова СВ, Черменская ТД (2015) Инсектицидные свойства некоторых фитопатогенных аскомицетов. *Вестник защиты растений* 85(3):52–54.
- Берестецкий АО, Далинова АА, Дубовик ВР, Григорьева ЕН, Кочура ДМ, Сендерский ИВ, Смирнов СН, Степаньчева ЕА, Тураева СМ (2020) Анализ и выделение вторичных метаболитов гриба *Vipolaris sorokiniana* различными методами хроматографии и спектр их биологической активности. *Прикладная биохимия и микробиология* 56(5):483–496. <https://doi.org/10.31857/S0555109920050050>
- Гагкаева ТЮ, Шамшев ИВ, Гаврилова ОП, Селицкая ОГ (2014) Биология взаимоотношений грибов рода *Fusarium* и насекомых. *Сельскохозяйственная биология* 3:13–23. doi: 10.15389/agrobiol.2014.3.13rus
- Леднев ГР, Долгих ВВ, Павлюшин ВА (2013) Стратегии паразитизма энтомопатогенных микроорганизмов и их роль в снижении численности фитофагов. *Вестник защиты растений* 3:3–17.
- Степаньчева ЕА, Петрова МО, Черменская ТД, Гаврилова ОП, Гагкаева ТЮ, Шамшев ИВ (2016) Эколого-биохимические взаимодействия грибов рода *Fusarium* и фитофагов злаковых культур. *Евразийский энтомологический журнал* 15(6): 530–537
- Тимофеев СА, Журавлев ВС, Долгих ВВ (2019) Трансформация энтомопатогенных грибов: методический обзор. *Вестник защиты растений* 2(100):7–14. [https://doi.org/10.31993/2308-6459-2019-2\(100\)-7-14](https://doi.org/10.31993/2308-6459-2019-2(100)-7-14)
- Тюрин МВ, Алюшина ТИ, Томилова ОГ, Савельева ЕИ, Крюков ВЮ, Берестецкий АО (2018) Накопление метаболитов энтомопатогенного гриба *Cordyceps militaris* в личинках вошинной огневки *Galleria mellonella* L. *Евразийский энтомологический журнал* 17(5):373–377. doi: 10.15298/euroasentj.17.5.11
- Abdul-Wahid OA, Elbanna SM (2012) Evaluation of the insecticidal activity of *Fusarium solani* and *Trichoderma harzianum* against cockroaches; *Periplaneta americana*. *Afr J Microbiol Res* 6(5):1024–1032. <https://doi.org/10.5897/ajmr-11-1300>
- Abendstein D, Schweigkofler W, Strasser H (2001) Effect of the fungal metabolite oosporein on feeding behaviour and survival of larvae of *Melolontha melolontha* L. and *Galleria mellonella* L. *Laimburg J* 1(2): 273–276. [https://doi.org/10.1016/0742-8413\(92\)90065-f](https://doi.org/10.1016/0742-8413(92)90065-f)
- Al Khoury C, Guillot J, Nemer N (2019) Lethal activity of beauvericin, a *Beauveria bassiana* mycotoxin, against the two-spotted spider mites, *Tetranychus urticae* Koch. *J Appl Entomol* 143(9): 974–983. <https://doi.org/10.1111/jen.12684>
- Alurappa R, Bojogowda MR, Kumar V, Mallesh NK, Chowdappa S (2014) Characterization and bioactivity of oosporein produced by Endophytic fungus *Cochliobolus kusanoi* isolated from *Nerium oleander* L. *Nat Prod Res* 28(23):2217–2220. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.924933>
- Amin GA, Youssef NA, Bazaid S, Saleh WD (2010) Assessment of insecticidal activity of red pigment produced by the fungus *Beauveria bassiana*. *World J Microbiol Biotechnol* 26(12): 2263–2268. <https://doi.org/10.1007/s11274-010-0416-5>
- Arroyo-Manzanares N, Di Mavungu DJ, Garrido-Jurado I, Arce L, Vanhaecke L, Quesada-Moraga E, De Saeger S (2017) Analytical strategy for determination of known and unknown destruxins using hybrid quadrupole-Orbitrap high-resolution mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 409(13):3347–3357. <https://doi.org/10.1007/s00216-017-0276-z>
- Avanzo P, Sabotić J, Anžlovar S, Popović T, Leonardi A, Pain R H, Kos J, Brzin J (2009) Trypsin-specific inhibitors from the basidiomycete *Clitocybe nebularis* with regulatory and defensive functions. *Microbiology* 155(2):3971–3981. <https://doi.org/10.1099/mic.0.032805-0>

- Aznar-Fernández T, Cimmino A, Masi M, Rubiales D, Evidente A (2018) Antifeedant activity of long-chain alcohols, and fungal and plant metabolites against pea aphid (*Acyrtosiphon pisum*) as potential biocontrol strategy. *Nat Prod Res* 33(17): 2471–2479. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1452013>
- Bachmann TL, Heide M, Manker DC, Nielsen RI, Rosendahl CN (1996) Fungicidal and insecticidal compounds and compositions derived from fungal strains of *Pyrenophora teres*. Invention patent EP0645963B1
- Bai M, Zheng C-J, Nong X-H, Zhou X-M, Luo YP, Chen GY (2019) Four new insecticidal xanthene derivatives from the mangrove-derived fungus *Penicillium* sp. JY246. *Mar Drugs* 17(12):649. <https://doi.org/10.3390/md17120649>
- Barseghyan GS, Barazani A, Wasser SP (2016) Medicinal mushrooms with anti-phytopathogenic and insecticidal properties. *Mushroom Biotechnology* 137–153. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802794-3.00008-4>
- Beck JJ, Vannette RL (2016) Harnessing insect–microbe chemical communications to control insect pests of agricultural systems. *J Agricult Food Chem* 65(1):23–28. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04298>
- Berenbaum M, Bush DS, Liao L-H (2021) Cytochrome P450-mediated mycotoxin metabolism by plant-feeding insects. *Curr Opin Insect Sci* 43: 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2020.11.007>
- Bharani RSA, Namasivayam SKR, Shankar SS (2014) Biocompatible chitosan nanoparticles incorporated pesticidal protein beauvericin (Csnp-Bv) preparation for the improved pesticidal activity against major groundnut defoliator *Spodoptera litura* (Fab.) (Lepidoptera; Noctuidae). *Int J Chemtech Res* 6(12):5007–5012
- Bignell E, Cairns TC, Throckmorton K, Nierman WC, Keller NP (2016) Secondary metabolite arsenal of an opportunistic pathogenic fungus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371(1709):20160023. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0023>
- Bills GF, Gloer JB (2016) Biologically active secondary metabolites from the fungi. *Microbiol Spectr* 4(6):1087–1119. <https://doi.org/10.1128/9781555819583.ch54>
- Blankenship JD, Spiering MJ, Wilkinson HH, Fannin FF, Bush LP, Schardl CL (2001) Production of loline alkaloids by the grass endophyte, *Neotyphodium uncinatum*, in defined media. *Phytochemistry* 58(3):395–401. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00272-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00272-2)
- Boddy L, Jones TH (2008) Interactions between Basidiomycota and invertebrates. *British Mycological Society Symposia Series* 28:155–179. [https://doi.org/10.1016/S0275-0287\(08\)80011-2](https://doi.org/10.1016/S0275-0287(08)80011-2)
- Bojke A, Tkaczuk C, Stepnowski P, Gołębowski M (2018) Comparison of volatile compounds released by entomopathogenic fungi. *Microbiol Res* 214:129–136. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.06.011>
- Borel JF (2002) History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development. *Wien Klin Wochenschr* 114(12):433–437.
- Brandt P, García-Altare M, Nett M, Hertweck C, Hoffmeister D (2017) Induced chemical defense of a mushroom by a double-bond-shifting polyene synthase. *Angew Chem Int Ed* 56(21):5937–594. <https://doi.org/10.1002/anie.201700767>
- Buchwaldt L, Green H (1992) Phytotoxicity of destruxin B and its possible role in the pathogenesis of *Alternaria brassicae*. *Plant Pathol* 41(1):55–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3059.1992.tb02316.x>
- Bunbamrung N, Intaraudom C, Supothina S, Komwijit S, Pittayakhajonwut P (2015) Antibacterial and anti-phytopathogenic substances from the insect pathogenic fungus *Gibellula* sp. BCC36964. *Phytochem Lett* 12:142–147. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2015.03.011>
- Bush LP, Wilkinson HH, Schardl CL (1997) Bioprotective alkaloids of grass-fungal endophyte symbioses. *Plant Physiol* 114(1):1–7. <https://dx.doi.org/10.1104%2Fpp.114.1.1>
- Butt TM, Coates CJ, Dubovskiy IM, Ratcliffe NA (2016) Entomopathogenic Fungi: new insights into host-pathogen interactions. *Adv Genet* 94:307–64. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2016.01.006>
- Calhoun LA, Findlay JA, Miller JD, Whitney NJ (1992) Metabolites toxic to spruce budworm from balsam fir needle endophytes. *Mycol Res* 96(4):281–286. [https://doi.org/10.1016/S0953-7562\(09\)80939-8](https://doi.org/10.1016/S0953-7562(09)80939-8)
- Calvo AM, Cary JW (2015) Association of fungal secondary metabolism and sclerotial biology. *Front Microbiol* 6:62. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00062>
- Camenzuli L, Van Dam R, de Rijk T, Andriessen R, Van Schelt J, Van der Fels-Klerx HJ (2018) Tolerance and excretion of the mycotoxins aflatoxin B1, zearalenone, deoxynivalenol, and ochratoxin A by *Alphitobius diaperinus* and *Hermetia illucens* from contaminated substrates. *Toxins* 10(2):91. <https://doi.org/10.3390/toxins10020091>
- Cantín A, Moya P, Castillo MA, Primo J, Miranda MA, Primo-Yu'fera E (1999) Isolation and synthesis of N-(2-methyl-3-oxodec-8-enoyl)-2-pyrroline and 2-(hept-5-enyl)-3-methyl-4-oxo-6,7,8,8a-tetrahydro-4H-pyrrolo[2,1-b]-1,3-oxazine, two new fungal metabolites with in vivo anti-juvenile hormone and insecticidal activity. *Eur J Org Chem* 1:221–226. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199901\)1999:1%3C221::AID-EJOC221%3E3.0.CO;2-Y](http://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199901)1999:1%3C221::AID-EJOC221%3E3.0.CO;2-Y)
- Castillo M-A, Moya P, Cantín A, Miranda MA, Primo J, Hernández E, Primo-Yúfera E (1999) Insecticidal, anti-juvenile hormone, and fungicidal activities of organic extracts from different *Penicillium* species and their isolated active components. *J Agric Food Chem* 47(5):2120–2124. <https://doi.org/10.1021/jf981010a>
- Chandra Roy M, Lee D, Kim Y (2020) Host immunosuppression induced by *steinernema feltiae*, an entomopathogenic nematode, through inhibition of eicosanoid biosynthesis. *Insects* 11(1):33. <https://doi.org/10.3390/insects11010033>
- Chen B-X, Wei T, Xue L-N, Zheng Q-W, Ye Z-W, Zou Y, Yang Y, Yun F, Guo L-Q, Lin J-F (2020) Transcriptome analysis reveals the flexibility of cordycepin network in *Cordyceps militaris* activated by l-alanine addition. *Front Microbiol* 11:577. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00577>
- Chen D, Zhang P, Liu T, Wang X-F, Li Z-X, Li W, Wang F-L (2018) Insecticidal activities of chloramphenicol derivatives isolated from a marine alga-derived endophytic fungus, *Acremonium vitellinum*, against the cotton bollworm, *Helicoverpa armigera* (Hübner) (Lepidoptera: Noctuidae). *Molecules* 23(11):2995. <https://doi.org/10.3390/molecules23112995>

- Christias Ch, Hatzipapas P, Dara A, Kaliafas A, Chrysanthis G (2001) *Alternaria alternata*, a new pathotype pathogenic to aphids. *BioControl* 46(1):105–124
- Cimmino A, Andolfi A, Avolio F, Ali A, Tabanca N, Khan IA, Evidente A (2013) Cyclopaldic acid, seiridin, and sphaeropsidin a as fungal phytotoxins, and larvicidal and biting deterrents against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): structure activity relationships. *Chem Biodivers* 10(7):1239–1251. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201200358>
- Cimmino A, Evidente M, Masi M, Ali A, Tabanca N, Khan IA, Evidente A (2015) Papyracillic acid and its derivatives as biting deterrents against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): structure–activity relationships. *Med Chem Res* 24(11):3981–3989. <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00044-015-1439-0>
- Citores L, Ragucci S, Ferreras JM, Di Maro A, Iglesias R (2019) Ageritin, a ribotoxin from poplar mushroom (*Agrocybe aegerita*) with defensive and antiproliferative activities. *ACS Chem Biol* 14(6):1319–1327. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00291>
- Claydon N, Grove JF, Pople M (1985) Elm bark beetle boring and feeding deterrents from *Phomopsis oblonga*. *Phytochemistry* 24(5): 937–943. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)83157-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)83157-X)
- Connick WJ Jr, French RC (1991) Volatiles emitted during the sexual stage of the Canada thistle rust fungus and by thistle flowers. *J Agric Food Chem* 39(1):185–188. <https://doi.org/10.1021/jf00001a037>
- Contreras-Cornejo HA, Macrías-Rodríguez L, del-Val E, Larsen J (2016) Ecological functions of *Trichoderma* spp. and their secondary metabolites in the rhizosphere: interactions with plants. *FEMS Microbiol Ecol* 92(4):fiw036. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiw036>
- Daisy BH, Strobel GA, Castillo U, Ezra D, Sears J, Weaver DK, Runyon JB (2002) Naphthalene, an insect repellent, is produced by *Muscodor vitigenus*, a novel endophytic fungus. *Microbiology* 148(11): 3737–3741. <https://doi.org/10.1099/00221287-148-11-3737>
- Dalinova A, Chisty L, Kochura D, Garnyuk V, Petrova M, Prokofieva D, Yurchenko A, Dubovik V, Ivanov A, Smirnov S, Zolotarev A, Berestetskiy (2020) A isolation and bioactivity of secondary metabolites from solid culture of the fungus, *Alternaria sonchi*. *Biomolecules* 10(1): 81. <https://doi.org/10.3390/biom10010081>
- Dalinova A, Dubovik VR, Chisty LS, Kochura DM, Ivanov AY, Smirnov SN, Petrova MO, Zolotarev AA, Evidente A, Berestetskiy A (2019) Stagonolides J and K and stagochromene A, two new natural substituted nonenolides and a new disubstituted chromene-4,5-dione isolated from *Stagonospora cirsi* S-47 proposed for the biocontrol of *Sonchus arvensis*. *J Agric Food Chem* 67(47):13040–13050. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04573>
- De Bekker C, Smith PB, Patterson AD, Hughes DP (2013) Metabolomics reveals the heterogeneous secretome of two entomopathogenic fungi to ex vivo cultured insect tissues. *PLoS ONE* 8(8):e70609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070609>
- Deguzman FS, Dowd PF, Gloer JB, Wicklow DT (1992) N-methylepiamaumine, epiamaumine and cycloechinulin antiinsectan metabolites. Invention patent US5286727
- De Zutter N, Audenaert K, Arroyo-Manzanares N, De Boevre M, Van Poucke C, De Saeger S, Haesaert G, Smagghe G (2016) Aphids transform and detoxify the mycotoxin deoxynivalenol via a type II biotransformation mechanism yet unknown in animals. *Sci Rep* 6(1):1–9. <https://doi.org/10.1038/srep38640>
- Demirözer O, Uzun A, Arici Ş-E, Gep İ, Bakay R (2016) Insecticidal effect of *Fusarium subglutinans* on *Frankliniella occidentalis* (Pergande) (Thysanoptera: Thripidae). *HPPJ* 9(2):66–72. <https://doi.org/10.1515/hppj-2016-0008>
- Deng SQ, Cai QD, Deng MZ, Huang Q, Peng H-J (2017) Scorpion neurotoxin AaIT-expressing *Beauveria bassiana* enhances the virulence against *Aedes albopictus* mosquitoes. *AMB Express* 7(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s13568-017-0422-1>
- Deng S-Q, Zou W-H, Li D-L, Chen J-T, Huang Q, Zhou L-J, Tian X-X, Chen Y-J, Chen Y-J (2019) Expression of *Bacillus thuringiensis* toxin Cyt2Ba in the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* increases its virulence towards *Aedes* mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis* 13(7):e0007590. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007590>
- Dong S, Kang S, Dimopoulos G (2019) Identification of anti-flaviviral drugs with mosquitocidal and anti-Zika virus activity in *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis* 13(8):e0007681. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007681>
- Dowd PF (2002) Antiinsectan compounds derived from microorganisms. In: Koul O, Dhaliwal GS (eds) *Microbial biopesticides*. NY: Taylor & Francis. 12–119
- Dowd PF, Wicklow DT, Gloer JB, TePaske M (1992) Leporin A, an antiinsectan fungal metabolite. Invention patent 5281609
- Dowd PF (1989) Toxicity of naturally occurring levels of the penicillium mycotoxins citrinin, ochratoxin A, and penicillic acid to the corn earworm, *Heliothis zea*, and the fall armyworm, *Spodoptera frugiperda*. *Environ Entomol* 18(1):24–29. <https://doi.org/10.1093/ee/18.1.24>
- Dowd PF, Burmeistert HR, Vesonder RF (1992) Antiinsectan properties of a novel *Fusarium*-derived sterol sulfate. *Entomol Exp Appl* 63(1):95–100. <https://doi.org/10.1111/j.1570-7458.1992.tb02424.x>
- Dowd PF, Miller OK (1990) Insecticidal properties of *Lactarius fuliginosus* and *Lactarius fumosus*. *Entomol Exp Appl* 57(1): 23–28. <https://doi.org/10.1111/j.1570-7458.1990.tb01412.x>
- Dowd PF (1992) Insect fungal symbionts: a promising source of detoxifying enzymes. *J Ind Microbiol* 9(3–4):149–161. <https://doi.org/10.1007/BF01569619>
- Drakulic J, Ajigboye O, Swarup R, Bruce T, Ray RV (2016) Aphid infestation increases *Fusarium langsethiae* and T-2 and HT-2 mycotoxins in wheat. *Appl Environ Microbiol* 82(22):6548–6556. DOI: 10.1128/AEM.02343-16
- El Basyouni SH, Brewer D, Vining LC (1968) Pigments of the genus *Beauveria*. *Can J Bot* 46(4):441–448. <https://doi.org/10.1139/b68-067>
- Evidente A, Andolfi A, Cimmino A, Ganassi S, Altomare C, Favilla M, De Cristofaro A, Vitagliano S, Agnese Sabatini M (2009) Bisorbicillinoids produced by the fungus *Trichoderma citrinoviride* affect feeding preference of the aphid *Schizaphis graminum*. *J Chem Ecol* 35(5):533–41. doi: 10.1007/s10886-009-9632-6
- Evidente A, Ricciardiello G, Andolfi A, Sabatini MA, Ganassi S, Altomare C, Favilla M, Melck D (2008) Citrantifidiene

- and citranthidiol: bioactive metabolites produced by *Trichoderma citrinoviride* with potential antifeedant activity toward aphids. *J Agric Food Chem* 56(10):3569–3573. <https://doi.org/10.1021/jf073541h>
- Eyal J, Fischbein KL, Walter JF (1993) Novel toxin producing fungal pathogen and uses. Invention patent EP0570089A1
- Fäldt J, Jonsell M, Nordlander G, Borg-Karlson A-K (1999) Volatiles of bracket fungi *Fomitopsis pinicola* and *Fomes fomentarius* and their functions as insect attractants. *J Chem Ecol* 25(3):567–590. <https://doi.org/10.1023/A:1020958005023>
- Fan J, Chen X-R, Hu Q-B (2013) Effects of destruxin a on hemocytes morphology of *Bombyx mori*. *J Integr Agric* 12(6):1042–1048. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(13\)60482-7](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(13)60482-7)
- Fan Y, Liu X, Keyhani NO, Tang G, Pei Y, Zhang W, Tong S (2017) Regulatory cascade and biological activity of *Beauveria bassiana* oosporein that limits bacterial growth after host death. *PNAS* 114(9):1578–1586. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616543114>
- Feng K-C, Roua T-M, Liua B-L, Tzenga Y-M, Chang Y-N (2004) Effect of fungal pellet size on the high yield production of destruxin B by *Metarhizium anisopliae*. *Enzyme Microb Technol* 34(1):22–25. <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2003.07.006>
- Feng P, Shang Y, Cen K, Wang C (2015) Fungal biosynthesis of the bibenzoquinone oosporein to evade insect immunity. *PNAS* 112(36):11365–11370. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503200112>
- Findlay JA, Buthelezi S, Lavoie R, Rodriguez L (1995) Bioactive isocoumarins and related metabolites from conifer endophytes. *J Nat Prod* 58(11):1759–1766. <https://doi.org/10.1021/np50125a021>
- Findlay JA, Buthelezi S, Li G, Seveck M, Miller JD (1997) Insect toxins from an endophytic fungus from wintergreen. *J Nat Prod* 60:1214–1215. <https://doi.org/10.1021/np970222j>
- Findlay JA, Li G, Penner PE (1995) Novel diterpenoid insect toxins from a conifer endophyte. *J Nat Prod* 58(2):197–200. <https://doi.org/10.1021/np50116a006>
- Fiolka MJ (2008) Immunosuppressive effect of cyclosporin A on insect humoral immune response. *J Invertebr Pathol* 98(3):287–292. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2008.03.015>
- Fisch KM (2013) Biosynthesis of natural products by microbial iterative hybrid PKS–NRPS. *RSC advances* 3(40):18228–18247. <https://doi.org/10.1039/C3RA42661K>
- Fornelli F, Minervini F, Logrieco A (2004) Cytotoxicity of fungal metabolites to lepidopteran (*Spodoptera frugiperda*) cell line (SF-9). *J Invertebr Pathol* 85(2):74–79. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2004.01.002>
- Frisvad JC, Petersen LM, Lyhne EK, Larsen TO (2014) Formation of sclerotia and production of indoloterpenes by *Aspergillus niger* and other species in section *Nigri*. *PLoS ONE* 9(4):e94857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094857>
- Ganassi S, Grazioso P, De Cristofaro A, Fiorentini F, Sabatini MA, Evidente A, Altomare C (2016) Long chain alcohols produced by *Trichoderma citrinoviride* have phagodeterrent activity against the bird cherry-oat aphid *Rhopalosiphum padi*. *Front Microbiol* 7:297. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00297>
- Ganassi S, de Cristofaro A, Grazioso P, Altomare C, Logrieco A, Sabatini MA (2007) Detection of fungal metabolites of various *Trichoderma* species by the aphid *Schizaphis graminum*. *Entomol Exp Appl* 122(1): 77–86. <https://doi.org/10.1111/j.1570-7458.2006.00494.x>
- Ganassi S, Moretti A, Stornelli C, Fratello B, Bonvicini Pagliai AM, Logrieco A, Sabatini MA (2001) Effect of *Fusarium*, *Paecilomyces* and *Trichoderma* formulations against aphid *Schizaphis graminum*. *Mycopathologia* 151(3):131–138
- Ganassi S, Moretti A, Bonvicini Pagliai AM, Logrieco A, Sabatini MA (2002) Effects of beauvericin on *Schizaphis graminum* (Aphididae). *J Invertebr Pathol* 80(2):90–96. [https://doi.org/10.1016/S0022-2011\(02\)00125-8](https://doi.org/10.1016/S0022-2011(02)00125-8)
- Gange AC, Koricheva J, Currie AF, Jaber LR, Vidal S (2019) Meta-analysis of the role of entomopathogenic and unspecialised fungal endophytes as plant bodyguards. *New Phytol* 223(4):2002–2010. <https://doi.org/10.1111/nph.15859>
- Gibson DM, Donzelli BGG, Krasnoff SB, Keyhani NO (2014) Discovering the secondary metabolite potential encoded within entomopathogenic fungi. *Nat Prod Rep* 31(10):1287–1305. <https://doi.org/10.1039/C4NP00054D>
- Gloer J (1995) Antiinsectan natural products from fungal sclerotia. *ACC Chem Res* 28(8): 343–350. <https://doi.org/10.1021/ar00056a004>
- González MC, Lull C, Moya P, Ayala I, Primo J, Yúfera EP (2003) Insecticidal activity of penitrems, including penitrem g, a new member of the family isolated from *Penicillium crustosum*. *J Agric Food Chem* 51(8):2156–2160. <https://doi.org/10.1021/jf020983e>
- Grove JF, Pople M (1980) The insecticidal activity of beauvericin and the enniatin complex. *Mycopathologia* 70(2):103–105. <https://doi.org/10.1007/BF00443075>
- Guo Z, Döll K, Dastjerdi R, Karlovsky P, Dehne H-W, Altincicek B (2014) Effect of fungal colonization of wheat grains with *Fusarium* spp. on food choice, weight gain and mortality of meal beetle larvae (*Tenebrio molitor*). *PLoS ONE* 9(6):e100112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100112>
- Gupta S, Montllor C, Hwang Y-S (1995) Isolation of novel beauvericin analogues from the fungus *Beauveria bassiana*. *J Nat Prod* 58(5):733–738. <https://doi.org/10.1021/np50119a012>
- Gupta S, Krasnoff SB, Renwick JAA, Roberts DW, Steiner JR, Clardy J (1993) Viridoxins A and B: novel toxins from the fungus *Metarhizium flavoviride*. *J Org Chem* 58(5):1062–1067. <https://doi.org/10.1021/jo00057a017>
- Haddi K, Turchen LM, Viteri Jumbo LO, Guedes RNC, Pereira EJJ, Aguiar RWS, Oliveira EE (2020) Rethinking biorational insecticides for the pest management: unintended effects and consequences. *Pest Manag Sci* 76(7):2286–2293. <https://doi.org/10.1002/ps.5837>
- Hamshou M, Smagghe G, Shahidi-Noghabi S, De Geyter E, Lannoo N, Van Damme EJM (2010) Insecticidal properties of *Sclerotinia sclerotiorum* agglutinin and its interaction with insect tissues and cells. *Insect Biochem Mol Biol* 40(12):883–890. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2010.08.008>
- Hamshou M, Van Damme EJM, Smagghe G (2010) Entomotoxic effects of fungal lectin from *Rhizoctonia solani* towards *Spodoptera littoralis*. *Fungal Biol* 114(1):34–40. <https://doi.org/10.1016/j.mycres.2009.10.002>

- Hayashi H, Nishimoto Y, Akiyama K, Nozaki H (2000) New paralytic alkaloids, asperparalines A, B and C, from *Aspergillus japonicus* JV-23. *Biosci Biotechnol Biochem* 64(1): 111–115. <https://doi.org/10.1271/bbb.64.111>
- Hayashi H, Nishimoto Y, Nozaki H (1997) Asperparaline A, a new paralytic alkaloid from *Aspergillus japonicus* JV-23. *Tetrahedron Lett* 38(32): 5655–5658. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)01231-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01231-8)
- Herrero-Galán E, Lacadena J, Martínez del Pozo Á, Boucias DG, Olmo N, Oñaderra M, Gavilanes JG (2008) The insecticidal protein hirsutellin A from the mite fungal pathogen *Hirsutella thompsonii* is a ribotoxin. *PROTEINS* 72(1):217–228. <https://doi.org/10.1002/prot.21910>
- Hirata K, Kataoka S, Furutani S, Hayashi H, Matsuda K (2011) A fungal metabolite asperparaline A strongly and selectively blocks insect nicotinic acetylcholine receptors: the first report on the mode of action. *PLoS ONE* 6(4):e18354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018354>
- Holliday J, Cleaver M (2008) Medicinal value of the caterpillar fungi species of the genus *Cordyceps* (Fr.) Link (Ascomycetes). *Int J Med Mushrooms* 10(3):219–234. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushr.v10.i3.30>
- Horowitz AR, Ellsworth PC, Ishaaya I (2009) Biorational pest control – an overview. In: Ishaaya I, Horowitz AR (eds.) Biorational control of arthropod pests. Berlin: Springer Science + Business Media B.V. 1–20. https://doi.org/10.1007/978-90-481-2316-2_1
- Hu QB, Ren SX, Wu JH, Chang JM, Musa PD (2006) Investigation of destruxin A and B from *Metarhizium* strains in China, and the optimization of cultural conditions for the strain MaQ10. *Toxicon* 48(5):491–498. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.06.018>
- Hung R, Lee S, Bennett JW (2015) Fungal volatile organic compounds and their role in ecosystems. *Appl Microbiol Biotechnol* 99(8):3395–3405. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6494-4>
- Hyun S-H, Lee S-Y, Park SJ, Kim DY, Chun Y-J, Sung G-H, Kim SH, Choi H-K (2013) Alteration of media composition and light conditions change morphology, metabolic profile, and beauvericin biosynthesis in *Cordyceps bassiana* mycelium. *J Microbiol Biotechnol* 23(1):47–55. <https://doi.org/10.4014/jmb.1208.08058>
- Hyun S-H, Lee S-Y, Sung G-H, Kim SH, Choi H-K (2013) Metabolic profiles and free radical scavenging activity of *Cordyceps bassiana* fruiting bodies according to developmental stage. *PLoS ONE* 8(9):e73065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073065>
- Ishidoh K, Kinoshita H, Igarashi Y, Ihara F, Nihira T (2014) Cyclic lipodepsipeptides verlamelin A and B, isolated from entomopathogenic fungus *Lecanicillium* sp. *J Antibiot* 67(6):459–463. <https://doi.org/10.1038/ja.2014.22>
- Isman M (2002) Insect antifeedants. *Pestic Outlook* 13(4):152–157. <https://doi.org/10.1039/B206507J>
- Jaronski JT, Mascarin GM (2017) Mass production of fungal entomopathogens. In: Lacey L (ed) Microbial control of insect and mite pests. Amsterdam: Elsevier. 141–156. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803527-6.00009-3>
- Karwehl S, Stadler M (2016) Exploitation of fungal biodiversity for discovery of novel antibiotics. In: Stadler M., Dersch P. (eds) How to overcome the antibiotic crisis. Current Topics in Microbiology and Immunology, 398. Cham: Springer. 303–338. https://doi.org/10.1007/82_2016_496
- Kaur HP, Singh B, Thakur A, Kaur A, Kau S (2015) Studies on immunomodulatory effect of endophytic fungus *Alternaria alternata* on *Spodoptera litura*. *J Asia Pac Entomol* 18(1):67–75. <https://doi.org/10.1016/j.aspen.2014.11.004>
- Khachatourians GG, Qazi SS (2008) Entomopathogenic fungi: biochemistry and molecular biology. In: Brakhage AA, Zipfel PF (eds) The Mycota VI. Human and Animal Relationships. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 33–61.
- Khan S, Nadird S, Lihua G, Xu J, Holmes KA, Dewen Q (2016) Identification and characterization of an insect toxin protein, Bb70p, from the entomopathogenic fungus, *Beauveria bassiana*, using *Galleria mellonella* as a model system. *J Invertebr Pathol* 133:87–94. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2015.11.010>
- Kim HM, Choi IS, Lee S, Hwang IM, Chun HH, Wi SG, Kim J-C, Shin TY, Kim JC, Kim JS, Kim J, Woong H (2019) Advanced strategy to produce insecticidal destruxins from lignocellulosic biomass Miscanthus. *Biotechnol Biofuels* 12(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s13068-019-1530-8>
- Kim J-C, Choi GJ, Park J-H, Kim HT, Cho KY (2001) Activity against plant pathogenic fungi of phomalactone isolated from *Nigrospora sphaerica*. *Pest Manag Sci* 57(6):554–559. <https://doi.org/10.1002/ps.318>
- Kim J-R, Yeon S-H, Kim H-S, Ahn Y-J (2002) Larvicidal activity against *Plutella xylostella* of cordycepin from the fruiting body of *Cordyceps militaris*. *Pest Manag Sci* 58(7):713–717. <https://doi.org/10.1002/ps.508>
- Koulman A, Lane GA, Christensen MJ, Fraser K, Tapper BA (2007) Peramine and other fungal alkaloids are exuded in the guttation fluid of endophyte-infected grasses. *Phytochemistry* 68(3):355–360. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.10.012>
- Krasnoff SB, Gupta S (1994) Identification of the antibiotic phomalactone from the entomopathogenic fungus *Hirsutella thompsonii* var. *synnematos*. *J Chem Ecol* 20(2):293–302. <https://doi.org/10.1007/bf02064437>
- Laakso JA, TePaske MR, Dowd PF, Gloer JB, Wicklow DT (1991) Sulpinine, secopenitrem B and aflatrem B antiinsectan metabolites. Invention patent US5130326
- Lacey LA (2017) Entomopathogens used as microbial control agents. In: Lacey L (ed) Microbial control of insect and mite pests. Amsterdam: Elsevier. 3–12. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803527-6.00001-9>
- Langenfeld A, Blond A, Gueye S, Herson P, Nay B, Dupont J, Prado S (2011) Insecticidal cyclodepsipeptides from *Beauveria felina*. *J Nat Prod* 74(4):825–830. <https://doi.org/10.1021/np100890n>
- Leger StRJ, Screen SE, Shams-Pirzadeh B (2000) Lack of host specialization in *Aspergillus flavus*. *App Environ Microbiol* 66(1):320–324. <https://dx.doi.org/10.1128/Aem.66.1.320-324.2000>
- Leger StRJ, Joshi L, Bidochka MJ, Roberts DW (1996) Construction of an improved mycoinsecticide overexpressing a toxic protease. *PNAS* 93(13):6349–6354. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.13.6349>
- Letten AD, Hall AR, Levine JM (2021) Using ecological coexistence theory to understand antibiotic resistance and microbial competition. *Nat Ecol Evol*, 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41559-020-01385-w>

- Li B, Yuan H, Fang J, Tao L, Huang Q, Qian X, Fan Z (2010) Recent progress of highly efficient in vivo biological screening for novel agrochemicals in China. *Pest Manag Sci* 66(3):238–247. <https://doi.org/10.1002/ps.1875>
- Li H, Xia Y (2018) High cell density fed-batch production of insecticidal recombinant ribotoxin hirsutellin A from *Pichia pastoris*. *Microb Cell Factories* 17(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0992-x>
- Liao C, Zheng M, Chen Y, Wang M, Li B (2019) Immunosuppression mechanism of entomopathogenic bacteria against *Galleria mellonella* larvae. *Process Biochem* 81:28–32. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.03.021>
- Liu X, Ruan L, Peng D, Li L, Sun M, Yu Z (2014) Thuringiensin: a thermostable secondary metabolite from *Bacillus thuringiensis* with insecticidal activity against a wide range of insects. *Toxins* 6(8):2229–2238. <https://doi.org/10.3390/toxins6082229>
- Lovett B, St. Leger RJ (2018) Genetically engineering better fungal biopesticides. *Pest Manag Sci* 74(4):781–789. <https://doi.org/10.1002/ps.4734>
- Lozano-Soria A, Picciotti U, Lopez-Moya F, Lopez-Cepero J, Porcelli F, Lopez-Llorca LV (2020) Volatile organic compounds from entomopathogenic and nematophagous fungi, repel banana black weevil (*Cosmopolites sordidus*). *Insects* 11(8):509. <https://doi.org/10.3390/insects11080509>
- Lozano-Tovar MD, Garrido-Jurado I, Lafont F, Quesada-Moraga E (2015) Insecticidal activity of a destruxin-containing extract of *Metarhizium brunneum* against *Ceratitis capitata* (Diptera: Tephritidae). *J Economic Entomol* 108(2):462–472. <https://doi.org/10.1093/jee/tov041>
- Luangsa-Ard JJ, Berkaew P, Ridkaew R, Hywel-Jones NL, Isaka M (2009) A beauvericin hot spot in the genus *Isaria*. *Mycol Res* 113(12):1389–1395. <https://doi.org/10.1016/j.mycres.2009.08.017>
- Mallebrera B, Prosperini A, Font G, Ruiz MJ (2018) In vitro mechanisms of beauvericin toxicity: a review. *Food Chem Toxicol* 111:537–545. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.019>
- Mao Z, Wang W, Su R, Gu G, Liu ZL, Lai D, Zhou L (2020) Hyalodendrins A and B, new decalin-type tetramic acid larvicides from the endophytic fungus *Hyalodendriella* sp. Ponipodef12. *Molecules* 25(1):114. <https://doi.org/10.3390/molecules25010114>
- Marsberg A, Kemler M, Jami F, Nagel JH, Postma-Smidt A, Naidoo S, Wingfield MJ, Crous PW, Spatafora JW, Hesse CN, Robbertse B, Slippers B (2017) Botryosphaeria dothidea: a latent pathogen of global importance to woody plant health. *Mol Plant Pathol* 18(4):477–488. <https://doi.org/10.1111/mpp.12495>
- Masi M, Cimmino A, Tabanca N, Becnel JJ, Bloomquist JR, Evidente A (2017) A survey of bacterial, fungal and plant metabolites against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), the vector of yellow and dengue fevers and Zika virus. *Open Chem* 15(1):156–166. <https://doi.org/10.1515/chem-2017-0019>
- Masota NE, Sempombe J, Mihale M, Henry L, Mugoyela V, Sung’hwá F (2017) Pesticidal activity of wild mushroom *Cantharellus cibarius* (FR) extracts against *Sitophilus zeamais* (Motschulsky) (Coleoptera: Curculionidae) in stored maize grains. *J Food Security* 5(1):13–18. <https://doi.org/10.12691/jfs-5-1-3>
- Matsuda D, Namatame I, Tomoda H, Kobayashi S, Zocher R, Kleinkauf H, Ōmura S (2004) New beauveriolides produced by amino acid-supplemented fermentation of *Beauveria* sp. FO-6979. *J Antibiotics* 57(1):1–9. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.57.1>
- Meepagala KM, Becnel JJ, Estep AS (2015) Phomalactone as the active constituent against mosquitoes from *Nigrospora spherical*. *Agricultural Sciences* 6(10):1195–1201. <http://dx.doi.org/10.4236/as.2015.610114>
- Mier N, Canete S, Kläebe A, Chavant L, Fournier D (1996) Insecticidal properties of mushroom and toadstool carpophores. *Phytochemistry* 41(5):1293–1299. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00773-3](https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00773-3)
- Miller JD, Mackenzie S, Foto M, Adams GW, Findlay JA (2002) Needles of white spruce inoculated with rugulosin-producing endophytes contain rugulosin reducing spruce budworm growth rate. *Mycol Res* 106(4):471–479. <https://doi.org/10.1017/S0953756202005671>
- Mitina GV, Selitskaya OG, Schenikova AV (2020) Effect of volatile compounds of the entomopathogenic fungi *Beauveria bassiana* (Bals.-Criv.) Vuill. and *Lecanicillium muscarium* R. Zare et W. Gams on the behavior of *Sitophilus granarius* (L.) (Coleoptera, Dryophthoridae) and evaluation of the virulence of different strains of these fungi. *Entomol Rev* 100(4):456–462. <https://doi.org/10.1134/S001387382004003X>
- Mochizuki K, Ohmori K, Tamura H, Shizuri Y., Nishiyama S, Miyoshi E, Yamamura S (1993) The structures of bioactive cyclodepsipeptides, beauveriolides i and ii, metabolites of entomopathogenic fungi *Beauveria* sp. *Bull Chem Soc Jpn* 66(10):3041–3046. <https://doi.org/10.1246/bcsj.66.3041>
- Moya P, Cantín A, Miranda MA, Primo J, Primo-Yúfera E (1999) Synthesis and biological evaluation of new analogues of the active fungal metabolites N-(2-Methyl-3-oxodecanoyl)-2-pyrroline and N-(2-Methyl-3-oxodec-8-enoyl)-2-pyrroline. *J Agric Food Chem* 47(9):3866–3871. <https://doi.org/10.1021/jf990115q>
- Nagaoka T, Nakata K, Kouno K, Ando T (2004) Antifungal activity of oosporein from an antagonistic fungus against *Phytophthora infestans*. *Z Naturforsch C J Biosci* 59(3–4):302–304. <https://doi.org/10.1515/znc-2004-3-432>
- Nakajima H, Ishihara A, Sawa Y, Sakuno E (2010) 3-(4-Methylfuran-3-yl)propan-1-ol: a white-spotted stinkbug (*Eysarcoris ventralis*) repellent produced by an endophyte isolated from green foxtail. *J Agric Food Chem* 58(5):2882–2885. <https://doi.org/10.1021/jf904093y>
- Nelson ME, Alves AP (2014) Plant incorporated protectants and insect resistance. *IRM* 99–147. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396955-2.00004-7>
- Neumann K, Kehraus S, Gütschow M, König GM (2009) Cytotoxic and HLE-inhibitory tetramic acid derivatives from marine-derived fungi. *Nat Prod Commun* 4(3):347–54. <https://doi.org/10.1177%2F1934578X0900400308>
- Nicoletti R, Fiorentino A (2015) Plant bioactive metabolites and drugs produced by endophytic fungi of *Spermatophyta*. *Agriculture* 5(4):918–970. <https://doi.org/10.3390/agriculture5040918>
- Nielsen MT, Klejnstrup M, Rohlfs M, Anyaogu DC, Nielsen JB, Gottfredsen CH, Andersen MR, Hansen BG, Mortensen

- UH, Larsen TO (2013) *Aspergillus nidulans* synthesizes insect juvenile hormones upon expression of a heterologous regulatory protein and in response to grazing by *Drosophila melanogaster* larvae. *PLoS ONE* 8(8):e73369. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073369>
- Niu G, Johnson RM, Berenbaum MR (2011) Toxicity of mycotoxins to honeybees and its amelioration by propolis. *Apidologie* 42(1):79–87. <https://doi.org/10.1051/apido/2010039>
- Niu G, Siegel J, Schuler MA, Berenbaum MR (2009) Comparative toxicity of mycotoxins to navel orangeworm (*Amyelois transitella*) and corn earworm (*Helicoverpa zea*). *J Chem Ecol* 35(8):951–957. <https://doi.org/10.1007/s10886-009-9675-8>
- Oller-López JL, Iranzo M, Mormeneo S, Oliver E, Cuerva JM, Oltra JE (2005) Bassianolone: an antimicrobial precursor of cephalosporolides E and F from the entomoparasitic fungus *Beauveria bassiana*. *Org Biomol Chem* 3(7):1172–1173. <https://doi.org/10.1039/B417534D>
- Olombrada M, Medina P, Budia F, Gavilanes JG, Martínez-Del-Pozo Á, García-Ortega L (2017) Characterization of a new toxin from the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae*: the ribotoxin anisoplin. *Biol Chem* 398(1):135–142. <https://doi.org/10.1515/hsz-2016-0119>
- Ondeyka JG, Helms GL, Hensens OD, Goetz MA, Zink DL, Tsiouras A, Shoop WL, Slayton L, Dombrowski AW, Polishook JD, Ostlind DA, Tsou NN, Ball RG, Singh SB (1997) Nodulisporic acid A, a novel and potent insecticide from a *Nodulisporium* sp. isolation, structure determination, and chemical transformations. *J Am Chem Soc* 119(38):8809–8816. <https://doi.org/10.1021/ja971664k>
- Ortiz-Urquiza A, Garrido-Jurado I, Santiago-Álvarez C, Quesada-Moraga E (2009) Purification and characterisation of proteins secreted by the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae* with insecticidal activity against adults of the Mediterranean fruit fly, *Ceratitis capitata* (Diptera: Tephritidae). *Pest Manag Sci* 65(10):1130–1139. <https://doi.org/10.1002/ps.1803>
- Ortiz-Urquiza A, Riveiro-Miranda L, Santiago-Álvarez C, Quesada-Moraga E (2010) Insect-toxic secreted proteins and virulence of the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana*. *J Invertebr Pathol* 105(3):270–278. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2010.07.003>
- Ortiz-Urquiza A, Keyhani NO, Quesada-Moraga E (2013) Culture conditions affect virulence and production of insect toxic proteins in the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae*. *BIOCONTROL SCI TECHN* 23(10):1199–1212. <https://doi.org/10.1080/09583157.2013.822474>
- Petersen LM, Frisvad JC, Knudsen PB, Rohlf M, Gotfredsen CH, Larsen TO (2015) Induced sclerotium formation exposes new bioactive metabolites from *Aspergillus sclerotiiicarbonarius*. *J Antibiot* 68(10):603–608. <https://doi.org/10.1038/ja.2015.40>
- Petersen LM, Hoeck C, Frisvad JC, Gotfredsen CH, Larsen TO (2014) Dereplication guided discovery of secondary metabolites of mixed biosynthetic origin from *Aspergillus aculeatus*. *Molecules* 19(8):10898–10921. <https://doi.org/10.3390/molecules190810898>
- Pietri JE, Liang D (2020) Insecticidal activity of doxycycline against the common bedbug. *Antimicrob Agents Chemother* 64 (5):e00005-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00005-20>
- Pohleven J, Brzin J, Vrabec L, Leonardi A, Cokl A, Strukelj B, Kos J, Sabotič J (2011) Basidiomycete *Clitocybe nebularis* is rich in lectins with insecticidal activities. *Appl Microbiol Biotechnol* 91(4):1141–1148. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3236-0>
- Popay AJ, Tapper BA, Podmore C (2009) Endophyte-infected meadow fescue and loline alkaloids affect *Argentine stem weevil* larvae. *N Z Plant Prot* 62:19–27. <https://doi.org/10.30843/nzpp.2009.62.4801>
- Potter DA, Tyler Stokes J, Redmond CT, Scharndl CL, Panaccione DG (2008) Contribution of ergot alkaloids to suppression of a grass-feeding caterpillar assessed with gene knockout endophytes in perennial ryegrass. *Entomol Exp Appl* 126(2):138–147. <https://doi.org/10.1111/j.1570-7458.2007.00650.x>
- Prathumpai W, Kocharin (2014) Phomalactone optimization and production of entomopathogenic fungi by *Ophiocordyceps communis* BCC 1842 and BCC 2763. *Prep Biochem Biotechnol* 46(1):44–48. <https://doi.org/10.1080/10826068.2014.970691>
- Qin Y, Ying S-H, Chen Y, Shen Z-C, Feng M-G (2010) Integration of insecticidal protein Vip3Aa1 into *Beauveria bassiana* enhances fungal virulence to *Spodoptera litura* larvae by cuticle and per os infection. *Appl Environ Microbiol* 76(14):4611–4618. <https://doi.org/10.1128/aem.00302-10>
- Quesada-Moraga E, Vey A (2004) Bassiacridin, a protein toxic for locusts secreted by the entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana*. *Mycol Res* 108:441–452. <https://doi.org/10.1017/S0953756204009724>
- Quesada-Moraga E, Carrasco-Díaz J-A, Santiago-Álvarez C (2006) Insecticidal and antifeedant activities of proteins secreted by entomopathogenic fungi against *Spodoptera littoralis* (Lep., Noctuidae). *J Appl Entomol* 130(8):442–452. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0418.2006.01079.x>
- Quy TN, Xuan TD, Andriana Y, Tran H-D, Khanh TD, Teschke R (2019) Cordycepin isolated from *Cordyceps militaris*: its newly discovered herbicidal property and potential plant-based novel alternative to glyphosate. *Molecules* 24(16):2901. <https://doi.org/10.3390/molecules24162901>
- Rahman MF, Karim MR, Alam MJ, Islam MF, Habib MR, Uddin MB, Hossain MT (2011) Insecticidal effect of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) against *Tribolium castaneum* (Herbst). *NPAIJ* 7(4): 187–190. <https://doi.org/10.1007/s00408-004-2527-y>
- Ratnaweera PB, Jayasundara JMN, Herath HHMD, Williams DE, Rajapaksha SU, Nishantha KMDWP, Andersen RJ (2020) Antifeedant, contact toxicity and oviposition deterrent effects of phyllostine acetate and phyllostine isolated from the endophytic fungus *Diaporthe miricidae* against *Plutella xylostella* larvae. *Pest Manag Sci* 76(4):1541–1548. <https://doi.org/10.1002/ps.5673>
- Razinger J, Lutz M, Schroers H-J, Urek G, Grunder J (2014) Evaluation of insect associated and plant growth promoting fungi in the control of cabbage root flies. *J Econ Entomol* 107(4):1348–1354. <https://doi.org/10.1603/EC14004>
- Rebek EJ, Frank SD, Royer TA, Bográn CE (2012) Alternatives to chemical control of insect pests, insecticides - basic and other applications. In: Soloneski S (ed) *Insecticides. Basic and Other Applications*. InTech. 171–196. <http://www.intechopen.com>

- com/books/insecticides-basic-and-otherapplications/alternatives-to-chemical-control-of-insect-pests
- Reino JL, Guerrero RF, Hernandez-Galan R, Collado IG (2008) Secondary metabolites from species of the biocontrol agent *Trichoderma*. *Phytochem Rev* 7(1):89–123. <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs11101-006-9032-2>
- Reiss J (19775) Insecticidal and larvicidal activities of the mycotoxins aflatoxin B₁, rubratoxin B, patulin and diacetoxyscirpenol towards *Drosophila melanogaster*. *Chem-Biol Interactions* 10(5):339–342. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(75\)90055-1](https://doi.org/10.1016/0009-2797(75)90055-1)
- Riahi H, Sargazi F, Sheidai M (2009) Insecticidal activities of Ling Zhi or Reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) P. Karst. (Aphyllphoromycetidae) extract against *Tribolium castaneum* and *Drosophila melanogaster*. *Int J Med Mushrooms* 11(3):329–334. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushr.v11.i3.110>
- Roberts DW (1981) Toxins of entomopathogenic fungi. In: Burges HD (ed) *Microbial control of pests and plant disease 1970–1980*. London: Academic Press. 441–463.
- Rohlf M (2015) Fungal secondary metabolite dynamics in fungus–grazer interactions: novel insights and unanswered questions. *Front Microbiol* 5:788. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00788>
- Rosa E, Woestmann L, Biere A, Saastamoinen M (2018) A plant pathogen modulates the effects of secondary metabolites on the performance and immune function of an insect herbivore. *Oikos* 127(10):1539–1549. <https://doi.org/10.1111/oik.05437>
- Rosell G, Quero C, Coll J, Guerrero A (2008) Biorational insecticides in pest management. *J Pestic Sci* 33(2):103–121. <https://doi.org/10.1584/jpestics.R08-01>
- Sabatini MA, Ganassi S, Altomare C, Favilla M, Evidente A, Andolfi A (2012) Phagodeterrent compounds of fungal origin. Invention patent WO2012153314A1
- Sabbour MM (2019) Effect of destruxin on the population reduction of green peach aphid *Myzus persicae* (Hemiptera: Aphididae) and the predator *Coccinella undecimpunctata* (Coleoptera: Coccinellidae) in tomato fields. *Bull Natl Res Cent* 43(1):1–17. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0170-2>
- Sabbour MM, Solieman NY, Abdel-Raheem MA (2020) Influence of *Metarhizium anisopliae*-based destruxin A-760 and destruxin - A-724 on the sugar beet fly, *Pegomya mixta* Vill. (Diptera: Anthomyiidae). *J Biopesticides* 13(1):21–27.
- Safavi SA (2013) In vitro and in vivo induction, and characterization of beauvericin isolated from *Beauveria bassiana* and its bioassay on *Galleria mellonella* larvae. *J Agr Sci Tech* 15(1):1–10. <http://dx.doi.org/10.18782/2320-7051.2303>
- Salamanca J, Souza B, Kyryczenko-Roth, V, Rodriguez-Saona C (2019) Methyl salicylate increases attraction and function of beneficial arthropods in cranberries. *Insects* 10(12):423. <https://doi.org/10.3390/insects10120423>
- Sansinenea E, Ortiz A (2013) An antibiotic from *Bacillus thuringiensis* against gram-negative bacteria. *Biochem Pharmacol* 2(2):e142. <https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000E142>
- Sansinenea E, Ortiz A (2011) Secondary metabolites of soil *Bacillus* spp. *Biotechnol Lett* 33(8): 1523–1538. <http://dx.doi.org/10.1007/s10529-011-0617-5>
- Schulz B, Haas S, Junker C, Andrée N, Schobert M (2015) Fungal endophytes are involved in multiple balanced antagonisms. *Curr Sci* 109(1):39–45
- Sharma I, Sharma A (2014) Use of *Alternaria* spp. as a pest control agent: a review. *World App Sci J* 31(11):1869–1872. <https://doi.org/10.5829/idosi.wasj.2014.31.11.83163>
- Singh B, Thakur A, Kaur S, Chadha BS, Kaur A (2012) Acetylcholinesterase inhibitory potential and insecticidal activity of an endophytic *Alternaria* sp. from *Ricinus communis*. *Appl Biochem Biotechnol* 168(5):991–1002. <https://doi.org/10.1007/s12010-012-9835-0>
- Sivanandhan S, Khusro A, Paulraj MG, Ignacimuthu S, Al-Dhabi NA (2017) Biocontrol properties of Basidiomycetes: an overview. *J Fungi* 3(1):2. <https://doi.org/10.3390/jof3010002>
- Smagghe G, Zotti M, Retnakaran A (2019) Targeting female reproduction in insects with biorational insecticides for pest management: a critical review with suggestions for future research. *Curr Opin Insect Sci* 31: 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2018.10.009>
- Song L, Lee K-H, Lin Z, Tong R (2014) Structural revision of cephalosporolide J and bassianolone. *J Org Chem* 79(3):1493–1497. <https://doi.org/10.1021/jo402602h>
- Sowjanya Sree K, Padmaja V, Murthy YL (2008) Insecticidal activity of destruxin, a mycotoxin from *Metarhizium anisopliae* (Hypocreales), against *Spodoptera litura* (Lepidoptera: Noctuidae) larval stages. *Pest Manag. Sci* 64(2):119–125. <https://doi.org/10.1002/ps.1480>
- Spiteller P (2008) Chemical defence strategies of higher fungi. *Chem Eur J* 14(30):9100–9110. <https://doi.org/10.1002/chem.200800292>
- Šrobárová A, da Silva JAT, Kogan G, Ritieni A, Santini A (2009) Beauvericin decreases cell viability of wheat. *Chem Biodivers* 6(8):1208–1215. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200800158>
- Staub GM, Dowd PF, Gloer JB, Wicklow DT (1991) Aspernomine, an antiinsectan metabolite Invention patent US5017598
- Stadler M, Sterner O (1998) Production of bioactive secondary metabolites in the fruit bodies of macrofungi as a response to injury. *Phytochemistry* 49(4):1013–1019. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00800-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00800-5)
- Stergiopoulos I, Gordon TR (2014) Cryptic fungal infections: the hidden agenda of plant pathogens. *Front Plant Sci* 5:506. <https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00506>
- Stierle AA, Stierle DB (2015) Bioactive secondary metabolites produced by the fungal endophytes of conifers. *Nat Prod Commun* 10(10):1671–1682. <https://doi.org/10.1177%2F1934578X1501001012>
- Strasser H, Abendstein D, Stuppner H, Butt TM (2000) Monitoring the distribution of secondary metabolites produced by the entomogenous fungus *Beauveria brongniartii* with particular reference to oosporein. *Mycol Res* 104(10):1227–1233. <https://doi.org/10.1017/S0953756200002963>
- Sumarah MW, Miller JD (2009) Anti-insect secondary metabolites from fungal endophytes of conifer trees. *Nat Prod Comm* 4(11):1497–1504. <https://doi.org/10.1177%2F1934578X0900401112>
- Tack AJM, Dicke M (2013) Plant pathogens structure arthropod communities across multiple spatial and

- temporal scales. *Funct Ecol* 27(3):633–645. <https://doi.org/10.1111/1365-2435.12087>
- Tanney JB, McMullin DR, Green BD, Miller JD, Seifert KA (2016) Production of antifungal and antiinsectan metabolites by the *Picea* endophyte *Diaporthe maritima* sp. nov. *Fungal Biology* 120(11):1448–1457. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2016.05.007>
- Tayyrov A, Azevedo S, Herzog R, Vogt E, Arzt S, Lüthy P, Müller P, Rühl M, Hennicke F, Künzler M (2019) Heterologous production and functional characterization of ageritin, a novel type of ribotoxin highly expressed during fruiting of the edible mushroom *Agrocybe aegerita*. *Appl Environ Microbiol* 85(21):e01549-19. <https://doi.org/10.1128/AEM.01549-19>
- Thakur A, Singh V, Kaur A, Kaur S (2013) Insecticidal potential of an endophytic fungus, *Cladosporium uredinicola*, against *Spodoptera litura*. *Phytoparasitica* 41(4):373–382. <https://doi.org/10.1007/s12600-013-0298-9>
- Tsukada K, Shinki S, Kaneko A, Murakami K, Irie K, Murai M, Miyoshi H, Dan S, Kawaji K, Hayashi H, Kodama EN, Hori A, Salim E, Kuraishi T, Hirata N, Kanda Y, Asai T (2020) Synthetic biology based construction of biological activity-related library of fungal decalin-containing diterpenoid pyrones. *Nat Commun* 11(1):1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15664-4>
- Tuli HS, Sharma AK, Sandhu SS, Kashyap D (2013) Cordycepin: a bioactive metabolite with therapeutic potential. *Life Sci* 93(23):863–869. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.09.030>
- Uchida R, Imasato R, Yamaguchi Y, Masuma R, Shiomi K, Tomoda H, Ōmura S (2005) New insecticidal antibiotics, hydroxyfungerins A and B, produced by *Metarhizium* sp. FKI-1079. *J Antibiot* 58(12):804–809. <https://doi.org/10.1038/ja.2005.107>
- Urbaniak M, Wąskiewicz A, Stępień Ł (2020) *Fusarium* cyclodepsipeptide mycotoxins: chemistry, biosynthesis, and occurrence. *Toxins* 12(12):765. <https://doi.org/10.3390/toxins12120765>
- Valencia JWA, Bustamante ALG, Jiménez A, Grossi-de-Sá MF (2011) Cytotoxic activity of fungal metabolites from the pathogenic fungus *Beauveria bassiana*: an intraspecific evaluation of beauvericin production. *Curr Microbiol* 63(3):306–312. <https://doi.org/10.1007/s00284-011-9977-2>
- Van Broekhoven S, Gutierrez JM, De Rijk TC, De Nijs WCM, Van Loon JJA (2017) Degradation and excretion of the *Fusarium* toxin deoxynivalenol by an edible insect, the Yellow mealworm (*Tenebrio molitor* L.). *World Mycotoxin Journal* 10(2):163–169. <https://doi.org/10.3920/WMJ2016.2102>
- Vega FE (2018) The use of fungal entomopathogens as endophytes in biological control: a review. *Mycologia* 110(1):4–30. <https://doi.org/10.1080/00275514.2017.1418578>
- Vey A, Hoagland R, Butt TM (2001) Toxic metabolites of fungal biocontrol agents. In: Butt TM, Jackson C, Magan N (eds) *Fungi as biocontrol agents: progress, problems and potential*. Wallingford: CAB. 311–346.
- Vilcinskis A, Jegorov A, Landa Z, Götz P, Matha V (1999) Effects of beauverolide L and cyclosporin A on humoral and cellular immune response of the greater wax moth, *Galleria mellonella*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 122(1):83–92. [https://doi.org/10.1016/S0742-8413\(98\)10082-8](https://doi.org/10.1016/S0742-8413(98)10082-8)
- Vinale F, Nicoletti R, Lacatena F, Marra R, Sacco A, Lombardi N, d'Errico G, Digilio MC, Lorito M, Woo SL (2017) Secondary metabolites from the endophytic fungus *Talaromyces pinophilus*. *Nat Prod Res* 31(15):1778–1785. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1290624>
- Wagenaar MM, Gibson DM, Akanthomycin Clardy J (2002) Akanthomycin, a new antibiotic pyridone from the entomopathogenic fungus *Akanthomyces gracilis*. *Org Lett* 4(5):671–673. <https://doi.org/10.1021/ol1016737q>
- Wang C, Wang S (2017) Insect pathogenic fungi: genomics, molecular interactions, and genetic improvements. *Annu Rev Entomol* 62:73–90. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-031616-035509>
- Wang H-J, Gloer JB, Wicklow DT, Dowd PF (1995) Aflavinines and other antiinsectan metabolites from the ascostromata of *Eupenicillium crustaceum* and related species. *Appl Environ Microbiol* 61(12):4429–4435.
- Wang J, Wang Q, Yin F, Hu Q (2020) Interactions of destruxin A with silkworms' arginine tRNA synthetase and lamin-C proteins. *Toxins* 12(2):137. <https://doi.org/10.3390/toxins12020137>
- Wang M, Triguéros V, Paquereau L, Chavant L, Fournier D (2002) Proteins as active compounds involved in insecticidal activity of mushroom fruitbodies. *JEcon Entomol* 95(3):603–607. <https://doi.org/10.1603/0022-0493-95.3.603>
- Wang Q, Xu L (2012) Beauvericin, a bioactive compound produced by fungi: a short review. *Molecules* 17(3):2367–2377. <https://doi.org/10.3390/molecules17032367>
- Wang J, Zhang D-M, Jia J-F, Peng Q-L, Tian H-Y, Wang L, Ye W-C (2014) Cyclodepsipeptides from the ascocarps and insect-body portions of fungus *Cordyceps cicadae*. *Fitoterapia* 97: 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.05.010>
- Wat C-K, McInnes AG, Smith DG, Wright JLC, Vining LC (1977) The yellow pigments of *Beauveria* species. Structures of tenellin and bassianin. *Can J Chem* 55(23):4090–4098. <https://doi.org/10.1139/v77-580>
- Watt GA, Fleming RA, Smith SM, Fortin M-J (2018) Spruce budworm (*Choristoneura fumiferana* Clem.) defoliation promotes vertical fuel continuity in ontario's boreal mixedwood forest. *Forests* 9(5):256. <https://doi.org/10.3390/f9050256>
- Wicklow DT, Dowd PF, Gloer JB (1999) Chaetomium mycotoxins with antiinsectan or antifungal activity. *JSM Mycotoxins* 1999(2):267–271. https://doi.org/10.2520/myco1975.1999.Supp12_267
- Wicklow DT, Dowd PF, Alfatafta AA, Gloer JB (1996) Ochratoxin A: an antiinsectan metabolite from the sclerotia of *Aspergillus carbonarius* NRRL 3691. *Can J Microbiol* 42(11): 1100–1103. <https://doi.org/10.1139/m96-141>
- Wieland T (1996) Toxins and psychoactive compounds from mushrooms. In: Howard DH, Miller JD (eds.) *The Mycota VI Human and Animal Relationships*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 229–248. https://doi.org/10.1007/978-3-662-10373-9_12
- Wilkinson HH, Siegel MR, Blankenship JD, Mallory AC, Bush LP, Schardl CL (2000) Contribution of fungal loline alkaloids to protection from aphids in a grass-endophyte

- mutualism. *Mol Plant Microbe Interact* 13(10):1027–1033. <https://doi.org/10.1094/MPMI.2000.13.10.1027>
- Woo RM, Park MG, Choi JY, Park DH, Kim JY, Wang M, Kim HJ, Woo SD, Kim JS, Je YH (2020) Insecticidal and insect growth regulatory activities of secondary metabolites from entomopathogenic fungi, *Lecanicillium attenuatum*. *J Appl Entomol* 144(7):655–663. <https://doi.org/10.1111/jen.12788>
- Woolley VC, Teakle GR, Prince G, de Moor CH, Chandler D (2020) Cordycepin, a metabolite of *Cordyceps militaris*, reduces immune-related gene expression in insects. *J Invertebr Pathol* 177:107480. <https://doi.org/10.1016/j.jip.2020.107480>
- Wright VF, de las Casas E, Harein PK (1980) Evaluation of *Penicillium* mycotoxins for activity in stored-product *Coleoptera*. *Env Entomol* 9(2):217–221. <https://doi.org/10.1093/ee/9.2.217>
- Xiao G, Ying S-H, Zheng P, Wang Z-L, Zhang S, Xie X-Q, Shang Y, Leger RJ, St, Zhao G-P, Wang C, Feng M-G (2012) Genomic perspectives on the evolution of fungal entomopathogenicity in *Beauveria bassiana*. *Sci Rep* 2(1):1–10. <https://doi.org/10.1038/srep00483>
- Xie M, Zhang YJ, Zhai XM, Zhao J-J, Peng D-L, Wu G (2015) Expression of a scorpion toxin gene BmKit enhances the virulence of *Lecanicillium lecanii* against aphids. *J Pest Sci* 88(3):637–644. <https://doi.org/10.1007/s10340-015-0644-4>
- Xu Y-J, Luo F, Li B, Shang Yand Wang C (2016) Metabolic conservation and diversification of *Metarhizium* species correlate with fungal host-specificity. *Front Microbiol* 7:2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02020>
- Yang F, Li Y, Tang M, Zhu G, Zhou S, Yang B (2020) Tenuazonic acid-induced change in volatile emission from rose plants and its chemometrical analysis. *J Plant Dis Prot* 127(2): 129–140. <https://doi.org/10.1007/s41348-019-00269-x>
- Yang F, Yang B, Li B, Xiao C (2015) *Alternaria* toxin-induced resistance in rose plants against rose aphid (*Macrosiphum rosivorum*): effect of tenuazonic acid. *J Zhejiang Univ Sci B* 16(4):264–274. <https://doi.org/10.1631/jzus.b1400151>
- Yang X, Feng P, Yin Y, Bushley K, Spatafora JW, Wang C (2018) Cyclosporine biosynthesis in *Tolypocladium inflatum* benefits fungal adaptation to the environment. *MBio* 9(5):e01211-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01211-18>
- Yin H-Y, Yang X-Q, Wang D-L, Zhao T-D, Wang C-F, Yang Y-B, Ding Z-T (2021) Antifeedant and antiphytopathogenic metabolites from co-culture of endophyte *Irpex lacteus*, phytopathogen *Nigrospora oryzae*, and entomopathogen *Beauveria bassiana*. *Fitoterapia* 148:104781. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104781>
- Yin Y, Chen B, Song S, Li B, Yang X, Wang C (2020) Production of diverse beauveriolide analogs in closely related fungi: a rare case of fungal chemodiversity. *mSphere* 5(5): e00667-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00667-20>
- Yu SJ (2014) The toxicology and biochemistry of insecticides. Boca Raton: CRC Press Inc. 380 p.
- Yuan X-L, Wang X-F, Xu K, Li W, Chen D, Zhang P (2020) Characterization of a new insecticidal anthraquinone derivative from an endophyte of *Acremonium vitellinum* against *Helicoverpa armigera*. *J Agric Food Chem* 68(41):11480–11487. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05680>
- Zehnder G, Gurr GM, Kühne S, Wade MR, Wratten SD, Wyss E (2007) Arthropod pest management in organic crops. *Annu Rev Entomol* 52:57–80. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.52.110405.091337>
- Zhan J, Burns AM, Liu MX, Faeth SH, Gunatilaka AAL (2007) Search for cell motility and angiogenesis inhibitors with potential anticancer activity: beauvericin and other constituents of two endophytic strains of *Fusarium oxysporum*. *Nat Prod* 70(2):227–232. <https://doi.org/10.1021/np060394t>
- Zhang D-X, Nagabhyru P, Schardl CL (2009) Regulation of a chemical defense against herbivory produced by symbiotic fungi in grass plants. *Plant Physiol* 150(2):1072–1082. <https://doi.org/10.1104/pp.109.138222>
- Zhang H, Zhang L, Diao X, Li N, Liu C (2017) Toxicity of the mycotoxin fumonisin B1 on the insect Sf9 cell line. *Toxicol* 129:20–27. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2017.01.018>
- Zhang L, Fasoyin OE, Molná I, Xu Y (2020) Secondary metabolites from hypocrealean entomopathogenic fungi: novel bioactive compounds. *Nat Prod Rep* 37:1181–1206 <https://doi.org/10.1039/c9np00065h>
- Zhang Y, Hana T, Ming Q, Wu L, Rahman K, Qin L (2012) Alkaloids produced by endophytic fungi: a review. *Nat Prod Commun* 7(7):963–968. <https://doi.org/10.1177%2F1934578X1200700742>
- Zhang P, Yuan X-L, Du Y, Zhang H-B, Shen G-M, Zhang Z-F, Liang YJ, Zhao D-L, Xu K (2019) Angularly prenylated indole alkaloids with antimicrobial and insecticidal activities from an endophytic fungus *Fusarium sambucinum* TE-6L. *J Agric Food Chem* 67(43):11994–12001. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b05827>
- Zhao H, Lovett B, Fang W (2016) Genetically Engineering Entomopathogenic Fungi. *Adv Genet* 94:137–163. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2015.11.001>
- Zhou F, Xu L, Wu X, Zhao X, Liu M, Zhang X (2020) Symbiotic bacterium-derived organic acids protect *Delia antiqua* larvae from entomopathogenic fungal infection. *mSystems* 5(6): e00778-20; <https://doi.org/10.1128/mSystems.00778-20>
- Zimmermann G (2007) Review on safety of the entomopathogenic fungi *Beauveria bassiana* and *Beauveria brongniartii*. *Biocontrol Sci Technol* 17(6):553–596. <https://doi.org/10.1080/09583150701309006>
- Zimmermann G (2007) Review on safety of the entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae*. *Biocontrol Sci Technol* 17(9):879–920. <https://doi.org/10.1080/09583150701593963>

Translation of Russian References

- Berestetskiy AO, Gannibal FB, Minkovich EV, Osterman IA, Salimova DR, Sergiev PV, Sokornova SV (2018 a) [Spectrum of biological activity of the *Alternaria* fungi isolated from the phyllosphere of herbaceous plants] *Mikrobiologiya* 87(6):706–717 (In Russian) <https://doi.org/10.1134/S0026365618060034>
- Berestetskiy AO, Grigoryeva EN, Petrova MO, Stepanycheva EA (2018 b) [Spectrum of biological activity of extracts from cultures of distinct isolates of *Bipolaris sorokiniana* produced at different media] *Mikologiya i fitopatologiya* 52(6):408–419 (In Russian) <https://doi.org/10.31857/S0026364820030046>

- Berestetskiy AO (2017) [Biorational pesticides] *Zashchita i karantin rasteniy* 8:9–14 (In Russian)
- Berestetskiy AO, Apollonova LS, Sokornova SV, Chermenskaya TD (2015) [Insecticidal properties of phytopathogenic ascomycetes] *Vestnik zashchity rasteniy* 85(3):52–54 (In Russian)
- Berestetskiy AO, Dalinova AA, Dubovik VR, Grigoryeva EN, Kochura DM, Senderskiy IV, Smirnov CN, Stepanycheva EA, Turaeva SM (2020) [Analysis and isolation of secondary metabolites of the fungus *Bipolaris sorokiniana* by various chromatography methods and the spectrum of their biological activity] *Prikl Biohim Mikrobiol* 56(5):483–496 (In Russian) <https://doi.org/10.31857/S0555109920050050>
- Gagkaeva TYu, Shamshev IV, GavriloVA OP, Selickaya OG (2014) [Biology of the relationship between fungi of the genus *Fusarium* and insects] *Sel'skohozyajstvennaya biologiya* 3:13–23 (In Russian) <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2014.3.13rus>
- Lednev GR, Dolgih VV, Pavlyushin VA (2013) [Parasitism strategies of entomopathogenic microorganisms and their role in population decline] *Vestnik zashchity rasteniy* 3:3–17 (In Russian)
- Stepanycheva EA, Petrova MO, Chermenskaya TD, GavriloVA OP, Gagkaeva TYU, Shamshev IV (2016) [Ecological and biochemical interactions of fungi of the genus *Fusarium* and phytophages of cereal crops] *Evrziatskiy entomologicheskij zhurnal* 15(6):530–537 (In Russian)
- Timofeev SA, Zhuravlev VS, Dolgih VV (2019) [Transformation of entomopathogenic fungi: a methodological review] *Vestnik zashchity rasteniy* 2(100):7–14 (In Russian) [https://doi.org/10.31993/2308-6459-2019-2\(100\)-7-14](https://doi.org/10.31993/2308-6459-2019-2(100)-7-14)
- Tyurin MV, Alyushina TI, Tomilova OG, Savelieva EI, Kryukov VYU, Berestetskiy AO (2018) [Accumulation of metabolites of the entomopathogenic fungus *Cordyceps militaris* in larvae of the wax moth *Galleria mellonella* L.] *Evrziatskiy entomologicheskij zhurnal* 17(5):373–377 (In Russian) <https://doi.org/10.15298/euroasentj.17.5.11>

Plant Protection News, 2021, 104(1), p. 6–27

OECD+WoS: 1.06+RQ (Mycology)

<https://doi.org/10.31993/2308-6459-2021-104-1-14963>

Full-text review

PROMISING APPROACHES TO THE SEARCH FOR FUNGAL METABOLITES FOR MANAGEMENT OF ARTHROPOD PESTS

A.O. Berestetskiy^{1*}, G.R. Lednev¹, Q. Hu²

¹All-Russian Institute of Plant Protection, St. Petersburg, Russia

²South China Agricultural University, Guangzhou, China

*corresponding author; e-mail: aberestetskiy@vizr.spb.ru

Biorational insecticides of natural origin, such as avermectins, spinosins, azadirachtin and afidopyropen, are increasingly used in agriculture. The present paper reviews modern ecological, genomic, and biotechnological approaches to the search for new compounds with insecticidal properties (entomototoxic, antifeedant, and hormonal) produced by fungi of various ecological groups (entomopathogens, soil saprotrophs, endophytes, phytopathogens, and mushrooms). The literature survey showed that insecticidal metabolites of entomopathogenic fungi had not been sufficiently studied, and the majority of well-characterized compounds had showed moderate insecticidal activity. The greatest number of substances with insecticidal properties was found to be produced by soil fungi, mainly from the genera *Aspergillus* and *Penicillium*. Metabolites with insecticidal and antifeedant properties were also found in endophytic and phytopathogenic fungi. Low sensitivity of insect pests of stored products (in particular, of grain) to mycotoxins was recorded. Mushrooms were found to be promising producers of antifeedant compounds as well as insecticidal proteins. It is possible to increase the number of substances with insecticidal properties detected in fungi not only by extension of the screening range but also by exploitation of diverse bioassay systems and model insect species. Mining genomes for secondary metabolite gene clusters and secreted proteins with their subsequent activation by various methods allows for better understanding of the biosynthetic potential of the prospective strains. Efficacy of these studies can be increased with high-throughput techniques of fungal metabolites extraction and further analysis using chromatography and mass spectrometry. Insecticidal proteins detected in fungi can be used in the technologies for development of transgenic plant varieties resistant to pests, or hypervirulent bioinsecticides.

Keywords: natural compounds, insecticides, fungi, secondary metabolites, insecticidal proteins

Received: 22.01.2021

Accepted: 17.03.2021