

УДК 547.673:577.13

## АНТРАХИНОНЫ ГРИБОВ (ОБЗОР)

© 2013 г. Н. Н. Гесслер\*, А. С. Егорова\*, Т. А. Белозерская\*.\*.\*

\*Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, Москва

\*\*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет

e-mail: tabinbi@mail.ru

Поступила в редакцию 17.05.2012 г.

Обзор посвящен характеристике антрахинонов — группы пигментов хиноидной природы, часто встречающихся у грибов. Рассмотрены распространение антрахинонов у грибов, пути их биосинтеза и биологическая активность.

DOI: 10.7868/S0555109913020050

Антрахиноны являются самой большой группой природных пигментов хиноидной природы. В растениях, грибах и лишайниках найдено около 700 представителей этой группы. Они часто придают окраску, обычно желтую, оранжевую или коричневую, мицелию микроскопических грибов, плодовым телам макроскопических грибов, а также лишайникам [1]. В текстильной промышленности антрахиноны грибов широко используются как красители для натуральных и синтетических волокон [2–6]. В микроэлектронике антрахиноны нашли применение в качестве полупроводников [7, 8].

Многие антрахиноны проявляют противомикробные, противопаразитарные, инсектицидные, фунгицидные, противовирусные свойства [9–11]. Они находят применение как противораковые средства [12, 13]. Антрахиноны являются действующими компонентами многих растительных сборов, используемых в качестве лекарственных средств, где они оказывают слабительное, диуретическое, противораковое, эстрогенное, иммуномодулирующее и другие действия [14–16]. Эндوفитные грибы, сосуществуя с растением, не вызывают болезни хозяина, но способствуют образованию вторичных метаболитов, в том числе и антрахинонов, что во многом определяет характер использования растения в медицинских целях. Сами эндوفитные грибы также являются источниками антрахинонов [17–20]. Участие микроскопических грибов (*Eurotium* spp., *Debaryomyces* spp., *Aspergillus* spp., *Verticillium* spp., *Pichia* spp. и др.) в процессе ферментации брускового чая Фужуан, традиционного напитка в некоторых провинциях Китая, обеспечивает продукту не только неповторимый цвет и аромат, но и придает чаю противодизентерийное действие за счет образования антрахинонов [20].

Однако в высоких концентрациях некоторые антрахиноны могут проявлять токсичное дей-

ствие, являясь мутагенами и канцерогенами [21, 22], поэтому их обычно применяют в малых дозах в комплексе с другими биологически активными веществами в составе растительных сборов. Контаминация продуктов сельского хозяйства микроскопическими грибами может приводить к их загрязнению микотоксинами, в том числе и антрахиноновой природы [23–26].

Совершенствование методов идентификации природных соединений позволило установить строение вновь выделенных антрахинонов, проявляющих широкий спектр биологической активности, что является базой для создания эффективных средств борьбы с патогенными грибами, насекомыми-вредителями, сорными травами, а также препаратов с противовирусной, противораковой и иммуномодулирующей активностью.

В обзоре рассматриваются пути биосинтеза антрахинонов у грибов и их распространение среди представителей грибного царства. Значительное внимание уделяется характеристике биологической активности грибных антрахинонов.

**Строение антрахинонов.** В основе молекулы антрахинонов лежит структура, образованная слиянием трех бензольных колец (рисунок). Многообразие природных антрахинонов достигается за счет различных заместителей, например: -ОН, -СН<sub>3</sub>, -ОСН<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>ОН, -СНО, -СООН и других, а также восстановления карбонильных групп (до антронов и антраценонов) и восстановления двойных связей в бензольном кольце (с образованием гидроантрахинонов) [27, 28]. Как правило, имеется несколько боковых заместителей в бензольных кольцах антрахинонов грибов. Особенно распространены у грибов 1,8-дигидрокси- и 1,5,8- или 1,6,8-тригидроксипроизводные антрахинона [29, 30]. Формулы некоторых встречающихся у грибов антрахинонов, названия грибов, у которых эти антрахиноны обнаружены, а также их биологическая активность представле-

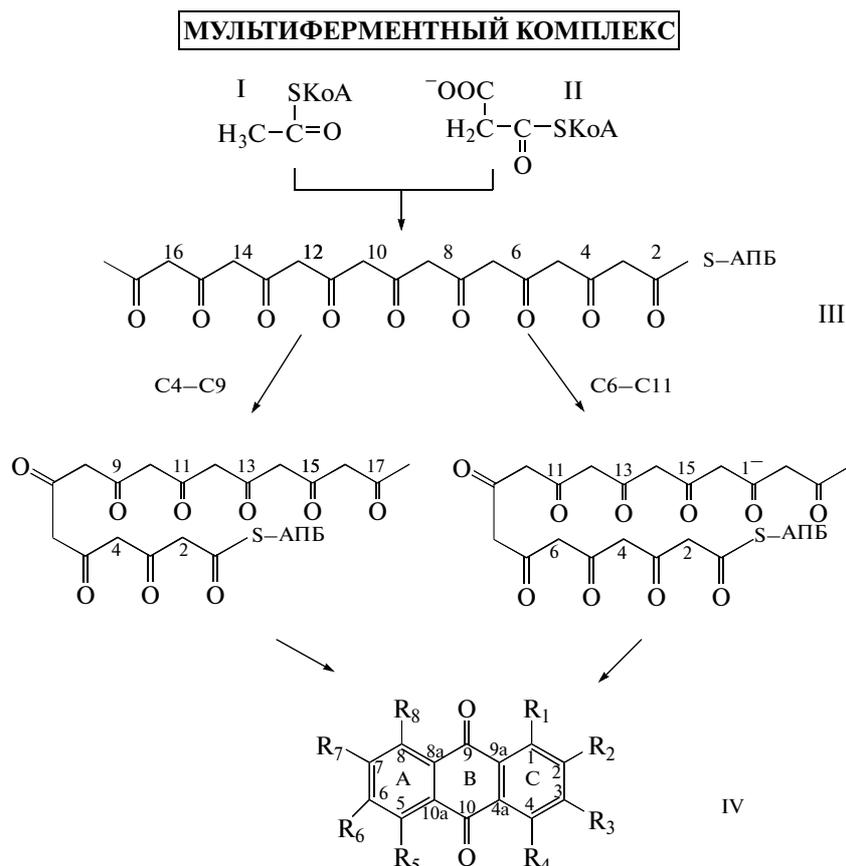


Схема циклизации  $\beta$ -поликетидной цепи в ходе синтеза антрахинонов у грибов. I – ацетил-КоА, II – малонил-КоА, III –  $\beta$ -поликетидная цепь, IV – антрахинон ( $R_1$ – $R_8$  – боковые заместители). АПБ – ацил-переносящий белок.

ны в таблице. В тексте рядом с названием антрахинона в круглых скобках приводится порядковый номер, соответствующий его положению в таблице.

Антрахиноны могут присутствовать как в свободном виде, так и в виде гликозидов, гликопиранозидов или других комплексов, присоединяющихся по О- или С-связи боковой цепи, что делает их водорастворимыми. Характерные для антрахинонов грибов димерные структуры образуются из более простых трехчленных антрахинонов путем образования С–С-связей, например в молекулах алтерпорриолов (14), руброскирина (17), лютеоскирина (19) и др. (таблица) [27]. У макромицетов *Cortinarius* и *Dermocybe* из предшественников артрохризона и торосахризона в зависимости от места образования С–С-связи могут образовываться димеры 7,10' – флегмацины (18), 5,5' – атровирины или 7,7' – флавоманнины [31–35]. В составе димеров могут присутствовать не только мономерные антрахиноны, но нафтохиноны и другие продукты поликетидного синтеза. Структура руфооливациновых пигментов (20) включает в себя нафталеновое производное и 1,2- или 1,4-антрахинон, связанные через атомы углерода 4' и 10 [36].

Важной характеристикой антрахиноновых соединений являются их электронные спектры поглощения. Незамещенный антрахинон обладает слабой желтой окраской; в электронном спектре поглощения присутствует небольшой пик в области 405 нм. Сильное поглощение в ультрафиолетовой области обусловлено наличием хромофора, образованного системой конъюгированных двойных связей, и носит сложный характер. Наличие заместителей вызывает батохромный сдвиг максимума поглощения и появление полос поглощения в красноволновой области. Присутствие заместителей в 1,4-положениях вызывает более значительный батохромный сдвиг и значительно усиливает окраску, чем заместители в 1,5- и 1,8-положениях. Антрахиноны образуют с солями металлов комплексы – лаки, дающие характерную окраску. Окраска продуктов реакции зависит от положения ОН-групп в молекуле антрахинона и используемого реактива. Например, со спиртовым раствором ацетата магния 1,2-диоксипроизводные образуют лаки, окрашенные в фиолетовый цвет, 1,4-диоксипроизводные – в пурпурный цвет, 1,8-диоксипроизводные – в красно-оранжевый цвет [37]. Реакция может использоваться для

## Строение и биологическое действие антрахинонов грибов

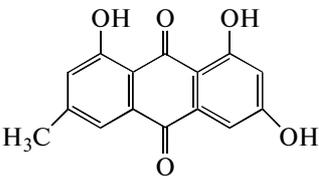
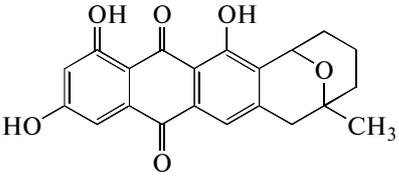
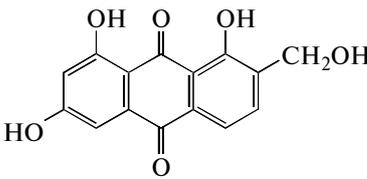
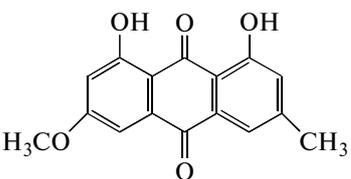
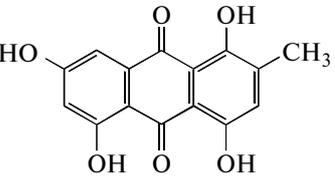
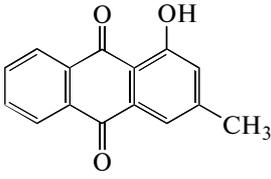
№	Название, формула	Продуценты	Биологическое действие
1	Эмодин (1,3,8-тригидрокси-6-метилантрахинон) 	<i>Aspergillus</i> sp. [9, 51], <i>Pyrenochaeta terrestris</i> [51], <i>Trichoderma</i> sp. [65], <i>Dermocybe sanguinea</i> [3], <i>Phoma</i> sp. [73]	Антибактериальное, фунгицидное [65, 113], нарушение митохондриального дыхания [131], ингибитор протеинкиназ [105], противовоспалительное [133, 139], противораковое [132, 142], гепатопротектор [11, 141]
2	Аверуфин (3,4,5,6-тетрагидро-7,9,11-тригидрокси-2-метил-2,6-эпокси-2Н-антра (2,3-β)оксонин-8,13-дион) 	<i>A. versicolor</i> [41], <i>A. parasiticus</i> [55, 131]	Микотоксин, нарушение митохондриального дыхания [131]
3	Версиколорин (1,6,8-тригидрокси-2-гидрокси-метилантрахинон) 	<i>A. versicolor</i> , <i>A. parasiticus</i> [41, 55]	Микотоксин [41]
4	Фисцион (1,8-дигидрокси-6-метокси-3-метилантрахинон) 	<i>Eurotium</i> sp. [90], <i>A. glaucus</i> [91], <i>Dermocybe sanguinea</i> [2, 3]	Гепатопротектор [141], противовоспалительное [133], антибактериальное, фунгицидное [110]
5	Катенарин (1,4,5,7-тетрагидрокси-2-метилантрахинон) 	<i>Eurotium</i> sp. [90], <i>Helminthosporium catenarium</i> [91], <i>A. glaucus</i> [21, 92], <i>Drechslera</i> sp. [70]	Токсичное [21, 92], антибактериальное [70]
6	Пахибазин (1-гидрокси-3-метилантрахинон) 	<i>Trichoderma</i> sp. [107], <i>Pachybasium candidum</i> [43], <i>Phoma</i> sp. [73]	Фунгицид [107]

Таблица. Продолжение

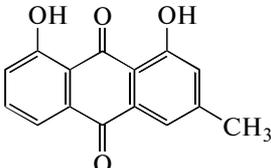
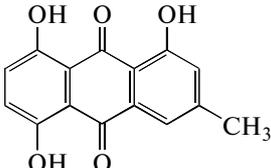
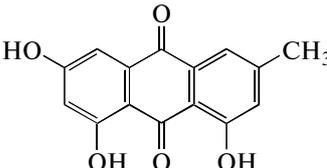
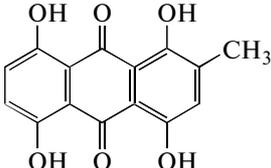
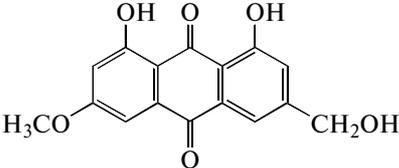
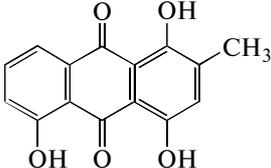
№	Название, формула	Продуценты	Биологическое действие
7	Хризофанол (1,8-дигидрокси-3-метилантрахинон) 	<i>Aspergillus</i> sp. [59], <i>Trichoderma</i> sp. [107], <i>Phoma</i> sp. [73], <i>P. islandicum</i> [73], <i>P. pachybasium</i> [73], <i>Drechslera teres</i> [60], <i>D. holmii</i> , <i>D. ravenelii</i> [71]	Гербицид [72], противовоспалительное [136], гепатопротектор [141], антибактериальное [109]
8	Гельминтоспорин (1,5,8-тригидрокси-3-метилантрахинон) 	<i>Curvularia lunata</i> [68, 69], <i>D. holmii</i> , <i>D. ravenelii</i> [71], <i>Cochliobolus sativus</i> [70]	Фитотоксичное [74]
9	Куестин (4,5,7-тригидрокси-2-метилантрахинон) 	<i>Eurotium</i> sp. [90], <i>P. frequentans</i> [85]	Антибактериальное [113], ингибитор Cdc25B фосфатазы [106]
10	Цинодонтин (1,4,5,8-тетрагидрокси-2-метилантрахинон) 	<i>Drechslera</i> sp. [14], <i>Curvularia lunata</i> [68, 69], <i>Pyrenochaeta terrestris</i> [73]	Фунгицид [14], фитотоксичное [73]
11	Фаллацинол (1,8-дигидрокси-3-гидроксиметил-6-метоксиантрахинон) 	<i>Dermocybe</i> sp. [28], <i>Caloplaca</i> sp., <i>Laurera benguelensis</i> [97, 98]	Антибактериальное, фунгицидное [97]
12	Исландицин (1,4,5-тригидрокси-2-метилантрахинон) 	<i>Penicillium islandicum</i> [40]	Мутагенное, токсичное, антибактериальное [113]

Таблица. Продолжение

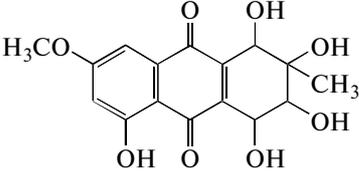
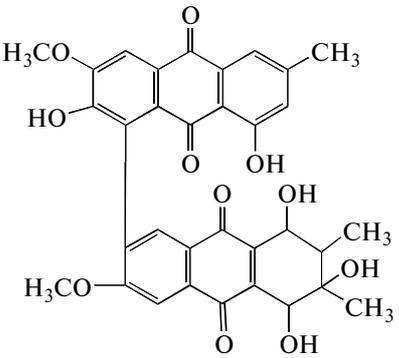
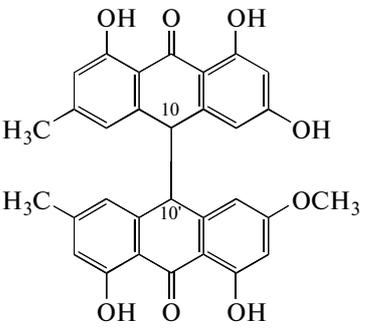
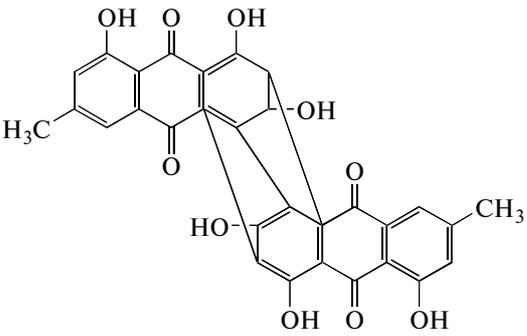
№	Название, формула	Продуценты	Биологическое действие
13	Алтерсоланол А (1,2,3,4,5-пентагидрокси-7-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроантрахинон) 	<i>Alternaria</i> sp. [76, 94], <i>Ampelomyces</i> sp. [19, 63]	Фитотоксичное, блокатор переноса электронов дыхательной цепи [124], ингибирование протеинкиназ [63, 103]
14	Алтерпорриол С (5,5'-димер макроспорина и алтерсоланола С) 	<i>Alternaria</i> sp. [75–77], <i>Ampelomyces</i> sp. [63, 103]	Ингибирование протеинкиназ [63, 103], антибактериальное [63]
15	10,10'-димер эмодина и фисциона 	<i>A. varicolor</i> [53, 89], <i>A. glaucus</i> [21, 92]	Токсичное [21, 92]
16	Ругулозин (1,7,9,15,1',4'-гексагидрокси-3,11-диметил-5,6,8,13,14,16-гексагидро-6,13а,5а,14-(1,2,3,4)-бутан-тетрациклоокта(1,2-б;5,6-б')динафтален) 	<i>P. rugulosum</i> , <i>P. tardum</i> , <i>P. brunneum</i> , <i>Endothia parasitica</i> [43, 87]	Разобщение окислительного фосфорилирования [126], нефротоксичное, канцерогенное [43, 87]

Таблица. Продолжение

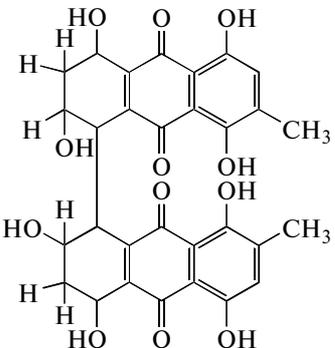
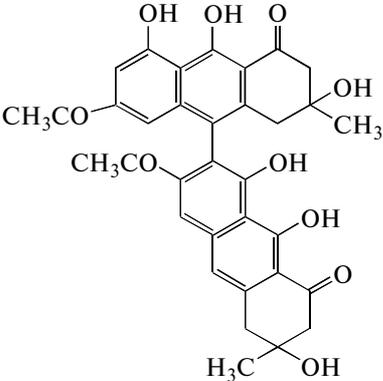
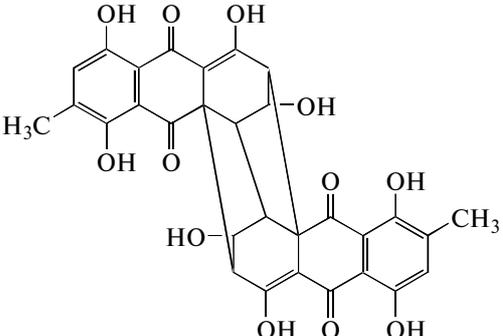
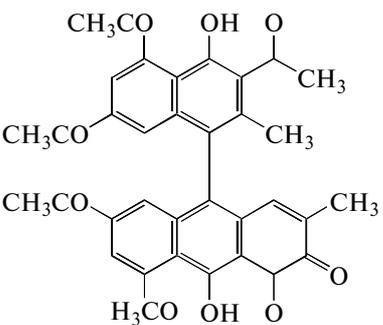
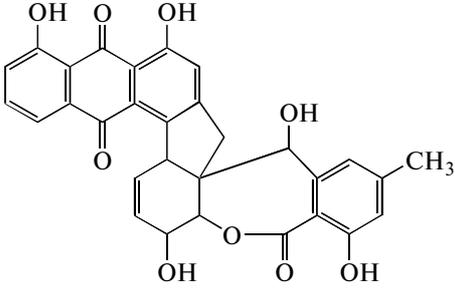
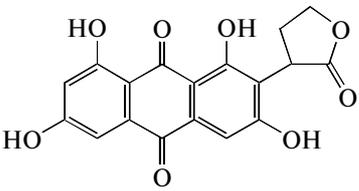
№	Название, формула	Продуценты	Биологическое действие
17	<p>Руброскирин (1,1'-бис-2,4,5,8,-тетрагидрокси-7-метил-1,2,3,4-тетрагидроантрохинон)</p> 	<i>Penicillium</i> sp. [43, 87]	Нарушение митохондриального дыхания [126], гепатокарценогенное [87, 88]
18	<p>Флегмацин (7-10' димер торосахризона и атросахризона)</p> 	<i>Cortinarius</i> sp., <i>Dermocybe</i> sp. [21, 28]	Токсичное, антибактериальное [112]
19	<p>Лютеоскирин (8,8'-бис-7-гидроксиатенарин)</p> 	<i>P. islandicum</i> [26]	Канцерогенное, гепатотоксичное мутагенное [88, 126]
20	<p>Руфооливацин А (димер нафтохинонового производного и торосахризона)</p> 	<i>Cortinarius rufo-olivaceus</i> [36]	Токсичное [36]

Таблица. Окончание

№	Название, формула	Продуценты	Биологическое действие
21	Рубеллин А (1,8,11,15,18-пентагидрокси-13-метил-5,5с,8,8а,9,15,16,19-октагидробензоафто(2',3':5,6)флуорено(1,9а-б)оксипин-5,10,19-трион) 	<i>Ramularia collo-cygni</i> [120, 121]	Фитотоксичное [120, 121]
22	Пецилохинон А (2,2'-димер 1,3,6,8-тетрагидроксиантрахинона и бутиролактона) 	<i>Paecilomyces fumoroseus</i> , <i>P. carneus</i> [78, 79]	Ингибирование протеин-тирозинкиназ [78, 79]

уточнения положения гидроксильных групп в боковых цепях антрахинона.

Большое значение для выявления строения природных антрахинонов имеют современные методы анализа – ПМР-, ЯМР-, УФ-, ИК- и масс-спектрометрия, круговой дихроизм и др. [27, 28, 31, 36, 38, 39].

**Биосинтез антрахинонов.** Пути синтеза антрахинонов различаются у растений и грибов. Так, в отличие от растений, для которых характерны шикиматный и ацетатно-малонатный пути, у грибов соединения поликетидной природы преимущественно синтезируются по ацетатно-малонатному пути.

Вторичные метаболиты грибов, образующиеся из ацетата и малоната, сильно различаются по своему строению (предшественники меланинов, афлатоксины, нафтохиноны, антрахиноны и др.). Исследования с  $^{14}\text{C}$ -ацетатом, введенным в среду выращивания *Penicillium islandicum*, подтвердили включение метки в эмодин и исландицин [40]. У *Aspergillus versicolor* при добавлении  $^{14}\text{C}$ -ацетата происходило включение меченого углеродного атома в аверуфин (2) и версиколорин (3) [41]. Показано, что у *A. parasiticus* метка из  $[2-^{13}\text{C}]$ -малоната включалась в аверуфин [42]. Совместное участие ацетатных и малонатных единиц в синтезе антрахинонов было показано в опытах с *Penicillium brunnerum*, в которых были использованы меченые  $^{14}\text{C}$ -ацетат и  $^{14}\text{C}$ -малонат. Антраценовые ядра пигмента ругулозина (16) также образуются

из одной ацетатной и семи малонатных единиц [43]. Более поздние эксперименты подтвердили включение метки из ацетата в димерные дигидроантраценоны флегмацинового типа у *Cortinarius sinapicolor* [34, 35].

Синтез поликетидных соединений контролируется нередуцирующими поликетидсинтазами – мультиферментными комплексами, осуществляющими региоселективную циклизацию  $\beta$ -поликетидной цепи с образованием различных ароматических структур. В этом процессе в качестве “затравки” выступает молекула ацетил-КоА, к которой последовательно присоединяются молекулы малонил-КоА. В процессе конденсации происходит отщепление свободной карбоксильной группы и в результате образуется неустойчивое соединение –  $\beta$ -поликетидная цепь, которая служит предшественником многих хинонов (рисунок). Циклизация с образованием трех колец завершается образованием стабильного предшественника антрахинонов. В состав мультиферментного комплекса входят ацил-переносящий белок (АПБ), трансацилаза, осуществляющая выбор в качестве стартовой единицы ацетил-КоА (СТА), кетосинтаза (КС), катализирующая декарбоксилирующую конденсацию и последовательно присоединяющая малонил-КоА для удлинения цепи, малонил-КоА трансацилаза (МТА), доставляющая следующие малонильные остатки, и доменного белка-шаблона (БШ), определяющего региоселективность циклизации поликетидной цепи и конечную структуру

ру продукта (рисунок) [44]. В качестве дополнительных доменов в мультиферментном комплексе присутствуют метилтрансферазы и редуктазы. В зависимости от региоселективности циклизации первого кольца и размера конечного продукта различают 5 основных групп БШ в составе нередуцирующих поликетидсинтаз. Группа I – обеспечивает циклизацию по C2–C7 атомам и катализирует образование моноциклических соединений; группа II – циклизация C2–C7 и синтез бициклических соединений; группа III – циклизация C2–C7 и синтез полициклических продуктов, группа IV – циклизация C4–C9 и синтез полициклических продуктов, группа V – циклизация по C6–C11 атомам и синтез полициклических продуктов [44, 45]. Синтез антрахинонов осуществляется с участием БШ-доменов групп IV (например, норсолориновой кислоты у *A. parasiticus*) и V (эмодин и аспертецина у *A. nidulans*, атрохризона у *A. terreus*) [45] (рисунок). Нередуцирующие поликетидсинтазы подавляют спонтанную циклизацию реакционной поликетидной цепи и контролируют региоселективность образования сложных поликетидных соединений. Внедрение меченных углеродных атомов из ацетата в молекулу хризофанол (7) у актиномицетов и гриба *Drechslera catenaria* происходит по-разному, что указывает на различие способов циклизации поликетидной цепи у грибов и актиномицетов [46]. Введение или удаление боковых замещающих групп на поздних стадиях биосинтеза создает разнообразие природных антрахинонов. Метильные группы антрахинонов происходят из метионина (через S-аденозилметионин) [28, 31, 34, 47].

**Распространение антрахинонов у грибов и их биологическая активность.** Антрахиноны широко распространены у представителей царства грибов. Выявлено наличие антрахинонов у *Aspergillus* spp., *Eurotium* spp., *Fusarium* spp., *Drechslera* spp., *Penicillium* spp., *Emericella purpurea*, *Curvularia lunata*, *Mycosphaerella rubella*, *Microsporium* sp. и др. Состав хиноидных пигментов одного и того же вида может варьировать в зависимости от места обитания. Так, было показано, что состав комплекса пигментов штаммов *P. funiculosum*, выделенных из дерново-подзолистой, бурой горнолесной, песчано-пустынной почв и выщелоченного чернозема, различался [48]. Свет видимой части спектра значительно снижал как накопление биомассы, так и образование пигментов у микелиальных грибов *Isaria farinose*, *E. nidulans*, *F. verticillioides* и *P. purpurogenum* [6]. Антрахиноны и другие фенольные вещества являются предшественниками темно-окрашенных гуминоподобных пигментов в почве [49].

Наиболее широко распространенным в природе антрахиноном является эмодин (1), который выделен из грибов, лишайников, а также цветковых растений и насекомых. Эмодин служит важ-

ным интермедиатом в биосинтезе других соединений грибов [47, 50, 51]. Этот антрахинон очень характерен для *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Cladosporium* spp., способных контаминировать агропродукты [52–54].

Антрахиноны аверуфин (2) и версиколорин (3) у *A. versicolor* и *A. parasiticus* являются предшественниками микотоксина стеригматоцистина [55–57]. В спорах *A. nidulans* обнаружен димерный антрахинон аскохинон [58]. Из *Aspergillus* sp. выделен также другой распространенный антрахинон – хризофанол (7) [59]. Хризофанол синтезируется возбудителем заболевания зерна ячменя *Drechslera teres*, вызывая его розовое окрашивание [60]. Метилирование эмодина по 8-гидроксигруппе приводит к образованию куестина (9) у *A. terreus* [47]. Эмодин, эндокроцин и цинодонтин (10) обнаружены у *Pyrenochaeta terrestris*, эмодин и эндокроцин у *A. aculeatus* [51].

Ксеротолерантный гриб *E. purpurea* (телеоморфная форма рода *Aspergillus purpureus*) образует нетоксичные водорастворимые желтые пигменты эпурпурины, некоторые из которых относятся к антрахинонам [61, 62].

Среди биологически активных соединений эндофитного гриба *Ampelomyces* sp. из растения *Urospermum picroides*, используемого в народной медицине в качестве противовоспалительного средства, присутствуют 3-О-метилалатернин, макроспорин и алтеросоланолы (13) [63].

Симбионты жуков-короедов грибы *Geosmithia* sp. продуцируют гидроксильированные антрахиноны 1,3,6,8-тетрагидроксиантрахинон, 1-ацетил-2,3,6,8-тетрагидроксиантрахинон (родолампрометрин) и 1-ацетил-2,4,5,7,8-пентагидроксиантрахинон, проявляющие антимикробную и противовоспалительную активность [64].

Антрахиноны *Trichoderma* spp. подавляют рост многих почвенных патогенных бактерий и грибов и способствуют росту растений. Среди продуцируемых антрахинонов обнаружены пахибазин (6), хризофанол, эмодин,  $\omega$ -гидроксипахибазин, 1,5- и 1,7-дигидрокси-3-гидроксиметил-9,10-антрахиноны [65].

Плодовые тела представителей родственных родов макромицетов *Cortinarius/Dermocybe*, а также рода *Tricholoma* образуют темно-оранжевый пигмент фаллацинол (11), а также ярко-желтый димерный антрахинон флавоманнин и зеленые дигидроантраценоны – торосахризон и атрохризон. Присутствие антрахинонов в форме антраценонов (восстановленное кольцо Б) достаточно характерно для грибов. Эти соединения используются в качестве красителей [31, 66, 67].

*Curvularia lunata* является продуцентом цинодонтин (10), гельминтоспорина (8) и хризофанол (таблица) [68]. Цинодонтин используют для получения красителей Disperse Blue 7 и Acid Green 28,

в молекуле которых присутствует метильная группа в 3-положении [68, 69]. Цинодонтин накапливается также в культуре *Drechslera avenae* (патогенного для дикого овса *Avena sterilis*, но безвредного для других растений) и родственных видов, используемых для получения фунгицидных препаратов [14, 70, 71].

Многие виды *Phoma* (*P. sorgina*, *P. herbarum*, *P. exigua*, *P. macrostoma*, *P. foveata*) секретируют антрахиноновые пигменты, проявляющие гербицидные свойства, что позволяет использовать их для борьбы с сорными травами [72]. Основным действующим веществом с гербицидными свойствами признан димер, состоящий из тороса-хризона-8-О-метилового эфира и эмодин-1-О-метилового эфира [5]. Ранее в культуре фитопатогенного гриба *P. foveata* были идентифицированы пахибазин, хризофанол, эмодин [73].

Различные производные гелминтоспорина (8), выделенные из *Cochliobolus sativus*, ингибировали рост растений, а в микросомах печени крыс подавляли холестерол-ацилтрансферазную активность [74].

*Alternaria* spp. продуцируют макроспорин, гидроксидантрахиноны алтерсоланолы (13) и их димеры (14) – алтерпорриолы [75–77]. У филогенетически близких видов *Ulocladium* sp. эти пигменты не обнаружены [76].

Красный водорастворимый пигмент, синтезируемый энтомопатогенным грибом *Isaria farinosa* (несовершенная стадия *Cordyceps militaris*), также имеет антрахиноновую природу, его строение и токсичность интенсивно изучаются в настоящее время [6]. Пецилохиноны (22), выделенные из *Raecilomyces carneus*, способны ингибировать протеин-тирозинкиназы (в микромолярных концентрациях) [78–79].

*Fusarium oxysporum*, выделенный из корней заболевших лимонных деревьев, продуцирует антрахиноны, не имеющие гидроксильных заместителей в 1,4-положениях и замещенные по 2- или 3-положениям ацетильными или 1-гидроксиэтильными группами [80]. Из экстракта мицелия гриба *Chrysosporthe cubensis*, патогенного для эвкалиптов и гвоздичных деревьев, выделены скирин и оксискирин, димерные антрахиноны, в состав которых входит эмодин [81].

Необычный аза-антрахинон фомазарин наряду с цинодонтином выделен из фитопатогенного гриба *Pyrenochaeta terrestris*, вызывающего порошение корней чеснока и кукурузы [82].

*P. oxalicum* – продуцент водорастворимого красного пигмента антрахиноновой природы, используется в пищевой промышленности [83]. Пигмент из *P. oxalicum* обладает противораковой активностью [84]. *P. frequentans* (Westling) способен синтезировать куестин и куестинол [85], а *P. janthinellum* – исландицин [86]. Многие

виды *Penicillium* являются продуцентами гепатокарциногенных димерных антрахинонов, например ругулозина (16), руброскирина (17) и лютеоскирина (19) [87, 88].

Необычные фармакологические свойства вторичных метаболитов морских грибов, в том числе и синтезируемых ими антрахинонов, давно привлекают внимание исследователей [89]. Эти грибы являются частью сообщества, образованного водорослями, губками, кораллами и животными. Они могут вести сапрофитный образ жизни, но чаще обнаруживаются как симбионты. Многие представители рода *Eurotium* (*E. amstelodami*, *E. repens*, *E. chevalieri*, *E. rubrum*, *E. herbariorum* и др.), обитающие в соленой воде, способны синтезировать антрахиноны фисцион (4), флуороглауцин, алатернин, катенарин (5), куестин (9), куестинол [90, 91]. Токсичность и мутагенность морских видов рода *Aspergillus* обусловлена присутствием фисциона, фисционантрона, эритроглауцина, эмолина, димера эмодин-фисциона (15), куестинола, катенарина, руброкристина, аспергиолидов А и Б и др. [21, 92]. Изоляты *Fusarium* spp. PSU-F14 and PSU-F135, выделенные из кораллов морской веревки, продуцируют фузарантрахинон, проявляющий антимикробную активность [93]. Представители *Alternaria* sp., выделенные из кораллов *Sarcophyton* sp., являются продуцентами гидроалтерсоланолов, дигидроалтерсоланола и антраноидных димеров алтерпорриолового типа, обладающих антибактериальной активностью и проявляющих цитотоксичную активность для клеток HeLa и KB [94]. Представитель рода *Microsphaeropsis*, выделенный из морских губок, синтезирует 1,3,6,8-тетрагидроксиантрахиноны, ингибирующие протеин-тирозинкиназы [95]. Антрахиноны *Microsporium* sp. интенсивно изучаются в связи с проявляемой противораковой активностью [13, 89].

Лишайники, как и грибы, обладают способностью синтезировать различные антрахиноны [54, 96–98]. Предполагается, что наличие этих соединений способствует их выживаемости в условиях низких температур, интенсивного и длительного ультрафиолетового облучения. В лишайниках рода *Parmeliaceae*, занимающих обширные пространства лесотундры, обнаружены широко распространенные среди грибов антрахиноны – хризофанол, исландицин (12), цинодонтин, эмодин, 5-гидроксиэмодин и др. [96]. Методом иммунофлуоресцентного анализа эмодин также обнаружен у *Cladonia* sp., *Cetraria islandica*, *Evernia mesomorpha*, *Brioria chhlybeiformis*, *Usnea filipendula*, *U. subfloridana* [54].

**Биологическая активность антрахинонов грибов.** Как уже отмечалось ранее, антрахиноны обладают широким спектром биологической активности, включая бактериостатическое, противогрибковое, противовирусное, гербицидное,

инсектицидные действия. Предположительно, эти соединения у грибов участвуют в межвидовых взаимодействиях. Так, антрахиноны, синтезируемые эндофитными грибами, выступают в качестве защитных соединений растения-хозяина от насекомых или других микроорганизмов [99, 100]. Антрахиноны могут действовать как прямые антагонисты патогенных микроорганизмов или повышать устойчивость растения-хозяина [100]. Красный пигмент цинодонтин, выделяемый *Drechslera avenae* (патотип *Avena sterilis*, дикого овса), проявляет фунгитоксичность по отношению к *Sclerotinia minor*, *S. sclerotiorum* и *Botrytis cinerea*, а также *Verticillium dahliae*. Фунгитоксичность цинодонтина проявлялась в тех же концентрациях, что и у промышленных фунгицидов — дихлорана и карбендазима [14]. Сравнение фунгитоксичности разных производных антрахинонов на *B. cinerea* показало, что наличие метильной группы в кольце А усиливало фунгитоксичное действие [101]. Антрахиноны не вызывали окисления липидов мембран и не индуцировали образования активных форм кислорода, наблюдавшиеся при применении промышленных дикарбоксимидных фунгицидов [101], что указывает на иной механизм действия.

Фаллацинол (11) впервые был обнаружен в *Deratomyce* sp. [102], а также выделен из лишайников рода *Caloplaca*. Этот антрахинон проявляет антибактериальные и фунгицидные свойства [97, 98].

Гриб *Stemphylium globuliferum* является патогенным для многих видов растений, но с марокканской блошиной мятой *Mentha pulegium* сосуществует как эндофит. Выделяемые из *S. globuliferum* антрахиноны — димеры алтерпорриолового типа — проявляют ингибирующую активность в отношении 24 протеинкиназ при концентрациях 0.64–1.4 мкг/мл [103]. У эндофитного гриба *Ampelemysces* sp. также выделены алтерсоланола, ингибирующие протеинкиназы; другой антрахинон этого гриба — 3-О-метилалатернин — при концентрации 50 мкг/мл полностью ингибировал образование биопленок *Staphylococcus epidermidis*, а макроспорин — на 50% [104].

Протеинкиназы играют ключевую роль в реакции клеток на сигналы, отвечающие за пролиферацию и трансформацию клеток. Способность ингибировать протеинкиназы была выявлена и у многих антрахинонов грибов. Так, ранее было показано, что эмодин ингибировал протеин-тирозинкиназы [11, 105]. Тетрагидроксиантрахиноны *Microspheeropsis* sp., симбионта *Aplysina aerophoba*, ингибировали рецепторы тирозинкиназ, протеинкиназы С-ε (PKC-ε), циклинзависимой киназы 4 (CDK4) и эпидермального фактора роста (EGF) [95], пецилохиноны гриба *Paecilomyces carneus* — ингибиторы v-abl тирозинкиназы [78, 79], алтерсоланола и алтерпорриолы также ингиби-

ровали протеинкиназную активность [104]. Способность ингибировать Cdc25B фосфатазу и подавлять рост культуры раковых клеток проявляли эмодин, куестин, фисцион [106].

У антрахинонов *Trichoderma harzianum* антифунгальная активность выражена сильнее, чем противобактериальная [107]. Наиболее активным соединением оказался 1,5-дигидрокси-3-гидроксиметил-9,10-антрахинон [107]. Представители рода *Trichoderma* подавляли рост фитопатогенных грибов *Rhizoctonia solani* и *B. cinerea*, а основные антрахиноны рода *Trichoderma* — пахибазин и эмодин — также действовали губительно на *R. solani* и *B. cinerea* [108]. Было показано, что антрахиноны рода *Trichoderma* участвуют в процессе патогенеза, способствуя закручиванию гиф вокруг уничтожаемого гриба [108]. Взаимодействие гиф *T. harzianum* с *R. solani* или повышение концентрации экзогенного эмодина или пахибазина увеличивало также уровень цАМФ в мицелии *T. harzianum*, что указывало на регуляторные функции антрахинонов в этом процессе [108].

Антибактериальные свойства проявляют многие антрахиноны — эмодин, фисцион, куестин, хризофанол, катенарин, алтерсоланола [9, 11, 109–111]. Антрахиноны австралийских грибов рода *Cortinarius* были губительны для *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [112]. Тетрагидроксиантрахиноны *Alternaria solani* также проявляли выраженную антибактериальную активность [76]. Грамположительные бактерии были более чувствительны к действию антрахинонов [9]. Катенарин и эмодин ингибировали ДНК-зависимую РНК-полимеразу *E. coli* [113]. Ряд природных антрахинонов проявляют выраженную противовирусную активность [114].

Характерной чертой антрахинонов, выделяемых грибами рода *Aspergillus*, является способность стимулировать синтез экзопротеаз [115]. Выделение антрахинонов грибами рода *Aspergillus* стимулируется при совместном культивировании грибов разных видов [116].

Наличие хиноидной структуры позволяет антрахинонам участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, проявляя антиоксидантные или прооксидантные свойства. Способность некоторых антрахинонов (например, алатернин) предотвращать окисление линолевой кислоты показано в тестах *in vitro* [117, 118]. Прооксидантное и токсичное действие многих антрахинонов может объясняться образованием семихинонового радикала [119].

Токсичные антрахиноны патогенного гриба *Mycosphaerella rubella* и *Ramularia collo-cygni* — рубеллины (21) — вызывали окисление ненасыщенных жирных кислот на свету и способствовали развитию болезни на листьях растений [120–122]. Их действие было обусловлено образованием

синглетного кислорода [121]. Алтерсоланол А проявлял фитотоксичность и ингибировал рост культуры клеток *Nicotiana rustica*. В митохондриях, выделенных из *N. rustica*, в присутствии алтерсоланола А наблюдалось стимулирование окисления НАДН [123]. Алтерсоланол действовал так же, как акцептор электронов с препаратами диафоразы [124]. Антрахиноны могут проявлять и антиоксидантные свойства. Эндофитный гриб *Eurotium rubrum*, живущий в тканях мангрового растения *Hibiscus tiliaceus*, продуцирует бис-дигидроантраценон эурорубин и *seco*-антрахиноны 3,2-О-метил-9-дегидроксиэуротинон и 4,2-О-метил-4-О-( $\alpha$ -D-рибофуранозил)-9-дегидроксиэуротинон, выступающие ловушками радикалов [125].

Некоторые антрахиноны могут проявлять нефротоксичное, гепатотоксичное и канцерогенное действия. Сюда относятся микотоксин ругулозин, продуцируемый *Penicillium cyclopium*, *P. variable*, *P. canescens*, лютеоскирин и эритроскирин, характерные для *P. islandicum* [87, 88, 126]. Эти соединения проявляют гепатотоксическое действие, нарушают окислительное фосфорилирование, в концентрации 0.5 мкг/мл оказывают онкогенное действие на культуру клеток эмбрионов мышей [88]. Исследование цитотоксичности на культуре клеток V-79 показало, что антрахиноны (эмодин, антралин, хризаробин, дантрон и др.) могут ингибировать рост на 50% в пределах концентраций от 0.2 до 20 мкг/мл, причем цитотоксичность существенно зависела от строения антрахинона. Антрахиноны с карбонильными группами в 9- и 10-положениях были менее токсичны, чем соединения с одной карбонильной группой в 9-положении. Положение заместителей в боковых цепях также оказывало влияние на этот процесс [127]. У млекопитающих биотрансформация эмодина до более токсичных метаболитов 2-гидроксиэмодина и  $\omega$ -гидроксиэмодина происходила с участием цитохрома P450 [128].

Проверка мутагенности на разных тест-системах выявила способность 1,3-гидроксиантрахинонов (пурпурин и эмодин) трансформировать клетки штамма *Salmonella* TA1537, но эти соединения не оказывали влияния на фибробласты мышей и гепатоциты крысы [129]. Более поздние исследования также показали, что мнение о мутагенности антрахинонов, вероятно, преувеличено и связано с высокой чувствительностью представителей рода *Salmonella* к действию антрахинонов, а также с наличием токсичных примесей в испытываемых образцах антрахинонов [130].

Было показано, что эмодин и эмодинантрон являются сильными разобщающими агентами, причем для нарушения митохондриального дыхания необходимо присутствие гидроксильных групп в  $\beta$ -положении [51, 131]. Фисцион (О-метилованное производное эмодина в  $\beta$ -положе-

нии) разобщающего действия не оказывал. Аверуфин — метаболический предшественник стеригматоцистина и афлатоксина В1 — имеет гидроксильную группу в  $\beta$ -положении антрахинонового ядра в дополнение к 1,8-дигидроксильным группам, таким же, как у эмодина, и способен нарушать окислительное фосфорилирование в митохондриях [131]. Руброскирин, бис-антрахинон *P. islandicum*, в концентрации 10 мкМ также оказывал разобщающий эффект на митохондриях крыс, тогда как лютеоскирин и ругулозин таким действием не обладали [126].

Некоторые грибные антрахиноны обладают противораковым действием [132–134]. Механизм противоракового действия антрахинонов, по-видимому, связан с активированием каспазного каскада и развитием апоптоза. Нарушение митохондриального дыхания в присутствии антрахинонов является важным этапом их антиканцерогенного действия [132, 135]. Антрахиноны (например, эмодин, хризофанол) могут проявлять противовоспалительное действие, механизм которого связан с подавлением активности NF- $\kappa$ B/caspase-1 *in vitro* and *in vivo* [11, 136]. Являясь ингибитором гликозилирования белков, эмодин обладает противодиабетическим действием [137], а также полезен при некоторых неврологических заболеваниях [138–140]. Этот антрахинон проявляет гепатопротекторное действие [141]. На культуре клеток гепатоцитов было показано, что эмодин и в меньшей степени хризофанол защищали клетки от алкогольной интоксикации, повышая уровень глутатиона в них [59]. Эмодин подавлял образование метастазов, являлся блокатором фосфорилирования рецептора 2 (KDR/Flk-1) [142, 143].

Структура из трех колец, лежащая в основе молекулы антрахинонов, допускает возможность интеркаляции этих соединений с участками ДНК. Потенциальная токсичность антрахинона зависит от его способности связывать ДНК и может быть прогнозирована методом резонансного светового рассеивания [144, 145].

Антрахиноны нашли применение в аналитической работе. Модификация дезоксинуклеозидов или дезоксинуклеозидтрифосфатов путем присоединения молекулы антрахинона по 5-положению пиримидина или 7-положению 7-дезаденина позволяет получить подходящий субстрат для полимеразы и введения метки в ДНК [146]. Антрахиноны могут использоваться в качестве метки пептидов путем их присоединения к N-концу. Подобные соединения применялись как ингибиторы топоизомеразы, фармакологической мишени для предотвращения развития онкологических заболеваний [147].

Разнообразие соединений антрахиноновой природы в грибах, широкий спектр проявляемой ими активности в сочетании с развитием методов

их идентификации способствовало нахождению новых соединений, перспективных для медицины и агрохимии. Однако функции антрахинонов в живых клетках остаются во многом не изученными. Способность антрахинонов проявлять антибактериальные, антифунгицидные, противовирусные, инсектицидные и гербицидные свойства согласуются с предположением об их участии в межвидовых взаимодействиях. В настоящее время выявлено большое разнообразие антрахинонов у эндофитных грибов и морских грибов-симбионтов, живущих на кораллах, водорослях, губках и др. Наличие сведений о способности некоторых антрахинонов ингибировать протеинкиназы, включая тирозинкиназы, изменять уровень цАМФ в клетках, вызывать апоптоз указывает на их возможное участие в передаче внутрисклеточного сигнала.

Таким образом, антрахиноны грибного происхождения издавна используются в народной медицине как биологически активные соединения с широким спектром действия. В настоящее время исследование свойств новых антрахинонов расширяет арсенал лекарственных препаратов, главным образом фунгицидов, противораковых средств, иммуномодуляторов. Кроме того, контаминация продуктов сельского хозяйства микроскопическими грибами может приводить к образованию токсичных антрахинонов и вызывать отравления. С целью мониторинга возможного заражения продуктов микроскопическими грибами проводится совершенствование методов выявления контаминантов и методов экспресс-анализа следовых количеств антрахинонов в продуктах [54, 144, 145].

Важным направлением применения антрахинонов грибного происхождения является их использование в качестве натуральных красителей, что позволяет сократить экологически вредное производство синтетических красителей. Антрахиноны находят применение в микроэлектронике и современных нанотехнологиях [7].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бриттон Г. Биохимия природных пигментов М.: Мир, 1986. 425 с.
2. Raisanen R., Nousiainen P., Hynnianen P.H. // Textile Res. J. 2001. V. 71. № 11. P. 922–927.
3. Raisanen R., Nousiainen P., Hynnianen P.H. // Textile Res. J. 2001. V. 71. № 11. P. 1016–1022.
4. Perumal K., Stalin V., Chandrasekareenthiran S., Sumathi E., Saravanakumar A. // Textile Res. J. 2009. V. 79. № 13. P. 1178–1187.
5. Quereshi S., Khan A.A., Pandey A.K. // Химия природных соединений. 2011 V. 47. № 4. С. 465–467.
6. Velmurugan P., Lee Y.H., Nanthakumar K., Kamala-Kannan S., Dufosse L., Mapari S.A., Oh B.-T. // J. Basic Microbiol. 2010. V. 50. № 6. P. 581–590.
7. Файн В.Я. 9,10-Антрахиноны и их применение. М.: Центр фотохимии РАН, 1999. 92 с.
8. Chaichit N., Sihanonth P., Petsom A., Sangyanich P. // Dyes and pigments. 2008. V. 77. № 3. P. 653–656.
9. Anke H., Kolthoum I., Zaehner H., Laatsch H. // Arch. Microbiol. 1980. V. 126. № 3. P. 223–230.
10. Kanokmedhakul S., Kanokmedhakul K. Phonkkered N., Soyong K., Kongsaree P., Suksamrarn A. // Planta medica. 2002. V. 68. № 9. P. 834–836.
11. Srinivas G., Babykutty S., Sathiadevan P.P., Srinivas P. // Med. Res. Reviews. 2007. V. 27. № 5. P. 591–608.
12. Newman D.J., Cragg G.M. // Curr. Opinion Investigation. Drags. 2009. V. 10. № 12. P. 1280–1296.
13. Zhang C., Kim S.K. // Adv. Food Nutr. Res. 2012. V. 65. P. 415–421.
14. Chrysayi-Tokousbalides M., Kastanias M.A. // J. Agric. Food Chem. 2003. V. 51. № 17. P. 4920–4923.
15. Semple S.J., Pyke S.M., Reynolds G.D., Flower R.L. // Antiviral. Res. 2001. V. 49. № 3. P. 169–178.
16. Perchellet E.M., Magill M.J., Huang X., Dalke D.M., Hua D.H., Perchellet J.P. // Anticancer Drugs. 2000. V. 11. № 3. P. 339–352.
17. Huang W.-Y., Cai Y.-Z., Xing J., Corke H., Sun M. // Economic Botany. 2007. V. 61. № 1. P. 14–30.
18. Borges W.S., Pupo M.T. // J. Braz. Chem. Soc. 2006. V. 17. № 5. P. 929–934.
19. Aly A.H., Debbab A., Kjer J., Proksch P. // Fungal Diversity. 2010. V. 41. № 1. P. 1–16.
20. Xu A., Wang Y., Wen J., Liu P., Liu Z. // Internat. J. Food Microbiol. 2011. V. 146. № 1. P. 14–22.
21. Bachmann M., Luethy J., Schlatter C. // J. Agric. Food Chem. 1979. V. 27. № 6. P. 1342–1347.
22. Nemeikaite-Ceniene A., Sergediene E., Nivinskas H., Cenas N. // Z. Naturforsch. C. 2002. B. 57. № 9–10. S. 822–827.
23. Sanakawa U. // The Biosynthesis of mycotoxins / Ed. P. Steyn. N. Y.: Acad. Press, 1980. P. 357–394.
24. Fujimoto H. // Encyclopedia of Dairy Sciences. 2 Ed. / Eds. J. Fuquay, P. Fox, P. McSweeney. Chiba, Japan: Teikyo Heisei University, 2011. P. 792–800.
25. Saito M., Enomoto M., Tatsuno T., Uruguchi K. Fungal Toxins / Eds. A. Ciegler, S. Kadis, S.J. Ahl. London: Academic Press, 1971. P. 299–380.
26. Enomoto M., Ueno I. // Mycotoxins. / Ed. I.F.H. Purchase. Amsterdam: Elsevier, 1974. P. 303–326.
27. Музычкина П.А. Природные антрахиноны. Биологические свойства и физико-химические характеристики / Ред. Г.А. Толстикова. М.: ФАЗИС, 1998. 864 с.
28. Gill M., Gimenez A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1990. P. 1159–1167.
29. Birk I.R.C., Rhee C. // Biochem. J. 1966. № 1. V. 98. P. 112–116.
30. Файн В.Я. Электронные спектры поглощения и строение 9,10-антрахинонов. М.: Центр фотохимии. РАН. Изд-во: Компания “Спутник”. 2003. 230 с.
31. Gill M. // Natural Prod. Rep. 1999. V. 16. № 2. P. 301–317.

32. Muller M., Lamottke K., Steglich W., Busemann S., Reichert M., Bringmann G., Spiteller P. // Eur. J. Org. Chem. 2004. V. 2004. № 23. P. 4850–4855.
33. Elsworth C., Gill M., Milanovic N.M. // Australian J. Chem. 1999. V. 52. № 9. P. 867–874.
34. Elsworth C., Gill M., Gimenez A., Milanovic N., Raudies E. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1999. № 1. P. 119–125.
35. Gill M., Gimenez A., Jhingran A.G., Milanovic N.M., Palfreyman A.R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1998. № 12. P. 3431–3435.
36. Gao J.-M., Qin J.-C., Pescitelli G., Di Pietro S., Ma Y.-T., Zhang A.-L. // Org. Biomol. Chem. 2010. V. 8. № 15. P. 3543–3551.
37. Файн В.Я., Зайцев Б.Е., Рябов М.А. // Координационная химия. 2004. Т. 30. № 5. С. 360–364.
38. Ayers S., Graf T.N., Adcock A.F., Kroll D.J., Shen Q., Swanson S.M., Matthew S., Carcache de Blanco E.J., Wani M.C., Darveaux B.A., Pearce C.J., Oberlies N.H. // J. Antibiot. (Tokyo). 2011. V. 65. № 1. P. 3–8.
39. Stodulkova E., Man P., Kolarik M., Fleiger M. // J. Chromatogr. 2010. A. V. 1217. № 40. P. 6296–6302.
40. Gatenbeck S. // Acta Chem. Scand. 1958. V. 12. № 10. P. 1211–1214.
41. Hsien D.P.H., Singh R., Yao R.C., Bennett W. // Appl. Environ. Microbiol. 1978. V. 35. № 5. P. 980–982.
42. Chandler I.M., Simpson T.J. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1987. № 1. P. 17–18.
43. Shibata S., Ikekata T. // Chem. Pharm. Bull. 1963. V. 11. № 3. P. 368–372.
44. Javidpour P., Korman T.P., Shkya G., Tsai S.-C. // Biochemistry. 2011. V. 50. № 21. P. 4638–4649.
45. Li Y., Chooi Y.-H., Sheng Y., Valentine J., Tang Y. // J. Amer. Chem. Soc. 2011. V. 133. № 46. P. 15773–15785.
46. Bringmann G., Noll T.F., Gulder T.A.M., Grune M., Dreyer M., Wilde C., Pankewitz F., Hilker M., Payne G.D., Jones A.L., Goodfellow M., Fiedler H.-P. // Nature Chem. Biol. 2006. V. 2. № 8. P. 429–433.
47. Chen Z.-G., Fujii I., Ebizuka Y., Sankawa U. // Arch. Microbiol. 1992. V. 58. № 1. P. 29–34.
48. Колесников М.П., Мирчинк Т.Г., Лурье Н.Ю. // Почвоведение. 1984. № 2. С. 71–76.
49. Saiz-Jimenez C., Haider K., Martin J.P. // Soil Sci. Soc. Amer. Proc. 1975. V. 39. № 3. P. 649–653.
50. Sankawa U., Ebizuka Y., Shibata S. // Tetrahed. Lett. 1973. V. 14. № 23. P. 2125–2128.
51. Kurobane I., Vining L.C., McInnes A.G. // J. Antibiot. (Tokyo). 1979. V. 32. № 12. P. 1256–1266.
52. Wells J.M., Cole R.J., Kirksey J.W. // Appl. Microbiol. 1975. V. 30. № 2. P. 26–28.
53. Wang W., Zhu T., Tao H., Lu Z., Fang Y., Gu Q., Zhu W. // J. Antibiot. (Tokyo). 2007. V. 60. № 10. P. 603–607.
54. Кононенко Г.П., Буркин А.А., Толмашева Т.Ю. // Прикл. биохимия и микробиология. 2012. Т. 48. № 1. С. 81–87.
55. Berger Y. // Phytochemistry. 1980. V. 19. P. 2279–2780.
56. Kawai K., Nozara Y., Maebayshi Y., Yamazaki M., Hamasaki T. // Appl. Environ. Microbiol. 1984. V. 47. № 3. P. 481–483.
57. Ubbink-Kok T., Andersen J., Konings W. // Antimicrob. Agents Chemother. 1986. V. 30. № 1. P. 147–151.
58. Brown D., Salvo J. // Appl. Environ. Microbiol. 1978. V. 35. № 5. P. 980–982.
59. Qian Z.-J., Zhang C., Li Y.-X., Je J.-Y., Kim S.-K., Jung W.-K. // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011. V. 2011. № 452621.
60. Львова Л.С., Орлова Н.Ю., Бекдаурова Г.И., Хасанов Б.А., Глухова Л.А. // Труды ВНИЗ. 1991. № 117. С. 52–55.
61. Mapari S.A., Meyer A.S., Thrane U., Frisvad J.C. // Microb. Cell Factories. 2009. V. 8. № 24.
62. Hideyuki T., Koohei N., Ken-ichi K. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 1996. V. 44. № 8. P. 2227–2230.
63. Aly A.H., Edrada-Ebel R., Wray V., Muller W.E., Kozytska S., Hentschel U., Proksch P., Ebel R. // Phytochemistry. 2008. V. 69. № 9. P. 1716–1725.
64. Stodulkova E., Kolarik M., Kresinova Z., Kuzma M., Sulc M., Man P., Novak P., Marsik P., Lanada P., Olsavska J., Chudickova M., Pazoutova S., Cerny J., Bella J., Flieger M. // Folia Microbiol. 2009. V. 54. № 3. P. 179–187.
65. Liu S.-Y., Lo C.-T., Shibu M. A., Leu Y.-L., Jen B.-Y., Peng K.-C. // J. Agric. Food Chem. 2009. V. 57. № 16. P. 7288–7292.
66. Velsek J., Cejpek K. // Czech. J. Food Sci. 2011. V. 29. № 2. P. 87–102.
67. Gill M. // Natural Prod. Rep. 1996. V. 13. № 4. P. 513–528.
68. Hobson D.K., Wales D.S. // J. Soc. Dyers Colour. 1998. V. 114. № 1. P. 42–44.
69. Hobson D.K., Edwards R.L., Wales D.S. // J. Chem. Technol. Biotechnol. 1997. V. 70. № 3. P. 343–348.
70. Engstom K., Brishammar S., Bengtsson M., Andersson R. // Mycol. Res. 1993. V. 97. № 3. P. 381–384.
71. Van Eijk G.W., Roeymans H.J. // Experiment. Mycol. V. 1981. V. 5. № 4. P. 373–375.
72. Rai M., Deshmukh P., Gade A., Ingle A., Kovics G.J., Irinyi L. // Critical Rev. Microbiol. 2009. V. 35. № 3. P. 182–196.
73. Bick I.R., Rhee C. // Biochem J. 1966. V. 98. № 1. P. 112–116.
74. Barbosa L.C.A., Nogueira L.B., Maltha C.R.A., Teixeira R.R., Silva A.A. // Molecules. 2009. V. 14. № 2. P. 160–173.
75. Stoessl A. // Can. J. Chem. 1969. V. 47. № 5. P. 767–776.
76. Andersen B., Dongo A., Pryor B.M. // Mycol. Res. 2008. V. 112. № 2. P. 241–250.
77. Lazarovits G., Steele R.W., Stoessl A. // Z. Naturforsch. Sect. C. 1988. B. 43c. № 11–12. S. 813–817.
78. Fredenhagen A., Mett H., Meyer T., Buchdunger E., Regenass U., Roggo B., Petersen F. // J. Antibiot. (Tokyo). 1995. V. 48. № 11. P. 1355–1358.

79. *Petersen F., Fredenhagen A., Mett H., Lydon N.B., Delmendo R., Jenny H.B., Peter H.H.* // J. Antibiot. (Tokyo). 1995. V. 48. № 3. P. 191–198.
80. *Baker R.A., Tatum J.H.* // J. Ferment. Bioeng. 1998. V. 85. № 3. P. 359–361.
81. *Micales J.A., Stipes R.J., Bonde M.R.* // Mycologia. 1987. V. 79. № 5. P. 707–720.
82. *Birch A.J., Butler D.N., Effenberger R., Rickards R.W., Simpson T.J.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1979. P. 807–815.
83. *Sardaryan E., Zihlova H., Strnad R., Cermakova Z.* // Pigments in Food, more than colours / Ed. L. Dufosse. Quimper, France: Universite de Bretagne Occidentale Publ., 2004. P. 207–208.
84. *Mapari S.A., Nielsen K.F., Larsen T.O., Frisvad J.C., Meyer A.S., Thrane U.* // Curr. Opin. Biotechnol. 2005. V. 16. № 2. P. 231–238.
85. *Mahmoodian A., Stickings C.E.* // Biochem. J. 1964. V. 92. № 4. P. 369–374.
86. *Marinho A.M.R., Rodrigues-Filho E., Moitinho M.L.R., Santos L.S.* // J. Brazil. Chem. Soc. 2005. V. 16. № 3. P. 280–283.
87. *Ueno Y., Sato N., Ito T., Ueno I., Enomoto M., Tsunoda H.* // J. Toxicol. Sci. 1980. V. 5. № 4. P. 295–302.
88. *Ueno Y., Habano W., Yamaguchi H., Masuda T., Morimura S., Nemoto K., Kojima S., Tashiro F.* // Food Chem. Toxicol. 1991. V. 29. № 9. P. 607–13.
89. *Rateb M.E., Ebel R.* // Natural Prod. Rep. 2011. V. 28. № 2. P. 290–344.
90. *Butinar L., Zalar P., Frisvad J.C., Grunde-Cimerman N.* // FEMS Microbiol. Ecol. 2005. V. 51. № 2. P. 155–166.
91. *Parameswaran P.S., Gawas D., Tilvi S., Naik C.G.* // National seminar on new frontiers in marine research. Proc. MBR 2004. New Delhi (India): National Institute of Ocean Technology, Chennai (India), 2004. P. 3–9.
92. *Du L., Zhu T., Liu H., Fang Y., Zhu W., Gu Q.* // J. Natural Prod. 2008. V. 71. № 7. P. 1837–1842.
93. *Trisuwan K., Khamthong N., Rukachaisirikul., Phongpaichit S., Preedanon S., Sakayaroj J.* // J. Natural Prod. 2010. V. 73. № 9. P. 1507–1511.
94. *Zheng C.-J., Shao C.-L., Guo Z.-Y., Chen J.-F., Deng D.-S., Yang K.-L., Chen Y.-Y., Fu X.-M., She Z.-G., Lin Y.-C., Wang C.-Y.* // J. Natural Prod. 2012. V. 75. № 2. P. 189–197.
95. *Brauers G., Edrada R.A., Ebel R., Proksch P., Wray V., Berg A., Grafe U., Schachtele C., Totzke F., Finkenzeller G., Marme D., Kraus J., Munchbach M., Michel M., Bringmann G., Schaumann K.* // J. Natural Prod. 2000. V. 63. № 6. P. 739–745.
96. *Кривошекова О.Е., Степаненко Л.С., Мищенко Н.П., Денисенко В.А., Максимов О.Б.* // Химия природ. соединений. 1983. Т. 2003. № 3. С. 283–289.
97. *Manojlović N.T., Novaković M., Stevović V., Solujić S.* // Pharmac. Biol. 2005. V. 43. № 8. P. 718–722.
98. *Manojlović N.T., Marković Z., Gritsanapan W., Boonpragob K.* // Russ. J. Phys. Chem. A. 2009. V. 83. № 9. P. 1554–1557.
99. *Guo B., Wang Y., Sun X., Tang K.* // Прикл. биохимия и микробиология. 2008. V. 44. № 2. P. 153–158.
100. *Benitez T., Rincon A.M., Limon M.C., Codon A.C.* // Int. Microbiol. 2004. V. 7. № 4. P. 249–260.
101. *Mendoza L., Araya-Maturana R., Cardona W., Delgado-Castro T., García C., Lagos C., Cotoras M.* // J. Agric. Food Chem. 2005. V. 53. № 26. P. 10080–10084.
102. *Gill M., Morgan P.M.* // ARKIVOC. 2001. V. 7. № 2. P. 145–156.
103. *Debbab A., Ebel R., Edrada-Ebel R.A., Wray V., Kubbutat M.H.G., Proksch P.* // Planta Medica. 2009. V. 75. № 9. P. 884–891.
104. *Debbab A., Aly A.H., Edrada-Ebel R., Wray V., Pretsch A., Pescitelli G., Kurtan T., Proksch P.* // Europ. J. Org. Chem. V. 2012. № 7. P. 1351–1359.
105. *Jayasuriya H., Koonchanok N.M., Geahlen R., McLaughlin J.L., Chang C.J.* // J. Natural Prod. 1992. V. 5. № 4. P. 696–698.
106. *Choi S.-G., Kim J., Sung N.-D., Son K.-H., Cheon H.-G., Kim K.-R., Kwon B.-M.* // Natur. Prod. Res.: Formerly Natur. Prod. Lett. 2007. V. 21. № 6. P. 487–493.
107. *Liu S.-Y., Lo C.-T., Shibu M.A., Leu Y.-L., Jen B.-Y., Peng K.-C.* // J. Agric. Food Chem. 2009. V. 57. № 16. P. 7288–7292.
108. *Lin Y.-R., Lo C.-T., Liu S.-Y., Peng K.-C.* // J. Agric. Food Chem. 2012. V. 60. № 9. P. 2123–2128.
109. *Coopoosamy R.M., Magwa M.L.* // Afr. J. Biotechnol. 2006. V. 5. № 16. P. 1508–1510.
110. *Tamkou J.D.D., Tala M.F., Wabo H.K., Kuate J.R., Tane P.* // J. Ethnopharmacol. 2009. V. 124. № 4. P. 571–575.
111. *Yagi A., Okamura N., Haraguchi H., Abo T., Hashimoto K.* // Phytochemistry. 1993. V. 33. № 1. P. 87–91.
112. *Beattie K.D., Rouf R., Gander L., May T.W., Ratkowsky D., Donner C.D., Gill M., Grice I.D., Tiralongo E.* // Phytochemistry. 2010. V. 71. № 8–9. P. 948–955.
113. *Anke H., Koltoum I., Zaehner H., Laatsch H.* // Arch. Microbiol. 1980. V. 126. № 3. P. 231–236.
114. *Sydiskis R.J., Owen D.G., Lohr J.L., Rosler K.-H.A., Blomster R.N.* // Antimicrob. Agents Chemother. 1991. V. 35. № 12. P. 2463–2466.
115. *Егоров Н.С., Колесников М.П., Ландау Н.С., Буюк Л.И.* // Докл. АН СССР. 1979. Т. 245. № 6. С. 1497–1500.
116. *Буюк Н.С., Ландау Н.С., Колесников М.П., Егоров Н.С.* // Микробиология. 1983. Т. 52. № 5. С. 750–754.
117. *Choi J.S., Chung H.Y., Jung H.A., Park H.J., Yokoza-wa T.* // J. Agric. Food Chem. 2000. V. 48. № 12. P. 6347–6351.
118. *Wakulinski W., Kachlicki P., Sobiczewski P., Schollenberger M., Zamorski Cz., Lotocka B., Sarova J.* // J. Pathol. 2003. V. 151. № 1. P. 74–79.
119. *Ueno I., Sekijima M., Hoshino M., Ohya-Nishiguchi H., Ueno Y.* // Free Radical Res. 1995. V. 23. № 1. P. 41–50.
120. *Heiser I., Hess M., Schmidtke K.-U., Vogler U., Miethbauer S., Liebermann B.* // Physiol. Mol. Plant Pathol. 2004. V. 64. № 3. P. 135–143.
121. *Miethbauer S., Heiser I., Liebermann B.* // J. Phytopathol. 2003. V. 151. № 11–12. P. 665–668.
122. *Arnone A., Nasini G., Camarda L., Assante A.* // Gazz. Chim. Ital. 1989. V. 119. № 1. P. 35–39.

123. Miethbauer S., Haase S., Schmidtke K.-U., Gunther W., Heiser I., Liebermann B. // *Phytochemistry*. 2006. V. 67. № 12. P. 1206–1213.
124. Haraguchi H., Abo T., Fukuda A., Okamura N., Yagi A. // *Phytochemistry*. 1996. V. 43. № 5. P. 989–992.
125. Li D.-L., Li X.-M., Wang B.-G. // *J. Microbiol. Biotechnol.* 2009. V. 19. № 7. P. 675–680.
126. Mori S., Sugihara Y., Kitagawa A., Nozawa Y., Ogihara Y. // *Mycotoxin Res.* 1996. V. 12. № 2. P. 91–98.
127. Bondy G.S., Armstrong C.L., Dawson B.A., Héroux-Metcalf C., Neville G.A., Rogers C.G. // *Toxicol. in Vitro*. 1994. V. 8. № 3. P. 329–335.
128. Mueller S.O., Stopper H., Dekant W. // *Drug Metab. Dispos.* 1998. V. 26. № 6. P. 540–554.
129. Westendorf J., Marquardt H., Poginsky B., Dominiak M., Schmidt J., Marquardt H. // *Mutat. Res.* 1990. V. 240. № 1. C. 1–12.
130. Butterworth B.E., Mathre O.B., Ballinger K.E., Adalsteinsson O. // *Int. J. Toxicol.* 2004. V. 23. № 5. P. 335–344.
131. Kawai K., Nozawa Y., Maebayashi Y., Yamazaki M., Hamasaki T. // *Appl. Environ. Microbiol.* 1984. V. 47. № 3. P. 481–483.
132. Huang Q., Lu G.D., Shen H.M., Chung M.C.M., Ong C.N. // *Med. Res. Rev.* 2007. V. 27. № 5. P. 609–630.
133. Ghosh S., Sarma M.D., Patra A., Hazra B. // *J. Pharm. Pharmacol.* 2010. V. 62. № 9. P. 1158–1166.
134. Chun-Guang W.U., Jun-Qiang Y.I., Bei-Zhong L., Dan-Ting J., Chong W., Liang Z., Dan Z., Yan W. // *Eur. J. Pharmacol.* 2010. V. 627. № 1–3. P. 33–41.
135. Chiang J.H., Yang J.S., Ma C.Y., Yang H.Y., Huang H.Y., Hsia T.C., Kuo H.M., Wu P.P., Lee T.H., Chung J.G. // *Chem. Res. Toxicol.* 2011. V. 24. № 1. P. 20–29.
136. Kim S.J., Kim M.C., Lee B.J., Park D.H., Hong S.H., Um J.Y. // *Molecules*. 2010. V. 15. № 9. P. 6436–6451.
137. Jang D.S., Lee G.Y., Kim Y.S., Lee Y.M., Kim C.S., Yoo J.L., Kim J.S. // *Biol. Pharm. Bull.* 2007. V. 30. P. 2201–2210.
138. He Z.H., He M.F., Ma S.C., But P.P.H. // *J. Ethnopharmacol.* 2009. V. 121. № 2. P. 313–317.
139. Wu Y., Tu X., Xia H., Huang H., Wan J., Cheng Z., Liu M., Chen G., Zhang H., Fu J., Liu Q., Liu D.X. // *Life Sci.* 2007. V. 81. № 17–18. P. 1332–1338.
140. Liu T., Jin H., Sun Q.R., Xu J.H., Hu H.T. // *Brain Res.* 2010. V. 1347. № 1. P. 149–160.
141. Zhao Y.L., Wang J.B., Zhou G.D., Shan L.M., Xiao X.H. // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2009. V. 104. № 5. P. 463–469.
142. Krivobok S., Seigle-Murandi F., Steiman R., Manin D.R., Betina V. // *Mutat. Res.* 1992. V. 279. № 1. P. 1–8.
143. Kwak H.-H., Park M.-J., Park C.-M., Moon S.-I., Yoo D.-H., Lee H.-C., Lee S.-H., Kim M.-S., Lee H.-W., Shin W.-S., Rark I.-C., Rhee C.H., Hong S.-I. // *Internat. J. Cancer*. 2006. V. 118. № 11. P. 2711–2720.
144. Awasthi P., Dogra S., Awasthi L.K., Barthwal R. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011. V. 696. № 3. P. 385–400.
145. Yang X.-M., Li J.-S., Li Q.-Q., Yan L.-J. // *Asian J. Chem.* 2011. V. 23. № 8. P. 3631–3634.
146. Balintová J., Pohl R., Horáková P., Vidláková P., Havran L., Fojta M., Hocek M. // *Chem. Europ. J.* 2011. V. 17. № 50. P. 14063–14073.
147. Giles G.I., Sharma R.P. // *J. Peptide Sci.* 2005. V. 11. № 7. P. 417–423.

## Fungal Anthraquinones (Review)

N. N. Gessler<sup>a</sup>, A. S. Egorova<sup>a</sup>, and T. A. Belozerskaya<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> *Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Leninskii pr. 33, Moscow, 119071 Russia*

<sup>b</sup> *Department of Biology, Moscow State University, Moscow, 119992 Russia*

*e-mail: tabinbi@mail.ru*

Received May 17, 2012

**Abstract**—The review is devoted to the characteristics of anthraquinones—a group of pigments of quinoid nature often found in fungi. The distribution of anthraquinones in fungi, the routes of their biosynthesis, and their biological activity are considered.