

К 80-летию Института микробиологии и вирусологии им. Д. К. Заболотного Национальной академии наук Украины

УДК 528.288-11+577.18

А. М. Зайченко, д.б.н., Е. В. Андриенко, к.б.н.,
Е. С. Цыганенко, к.б.н.

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ТРИХОТЕЦЕНОВЫЕ МИКОТОКСИНЫ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Институт микробиологии и вирусологии им.
Д. К. Заболотного НАН Украины, Киев

Ранее нами были опубликованы работы [4-6, 11, 12], посвященные характеристике продуцентов макроциклических трихотеценов (МЦТЦ), их распространению в природе, физико-химическим свойствам, методам индикации этих веществ, физиологии токсинообразования, оценке токсигенного потенциала и биологической активности МЦТЦ.

Настоящий обзор продолжает серию работ относительно МЦТЦ и посвящен механизмам их действия.

Прежде всего следует констатировать факт малой изученности биохимических механизмов действия этих соединений. Только для некоторых из них было показано, что они являются активными ингибиторами синтеза белка [47]. В частности, сообщается о влиянии веррукарина А на этап инициации синтеза полипептидной цепи у эукариот [22]. Отсутствуют в литературе данные и о влиянии МЦТЦ на другие этапы синтеза белка. Крайне скудны сведения о влиянии этих микотоксинов и на другие стороны метаболизма.

Разноплановость биологического действия МЦТЦ может свидетельствовать о функционировании их ингибиторных механизмов на клеточном уровне. Одним из таких механизмов является ингибирование синтеза белка.

Согласно современным представлениям [26], ингибиторы синтеза белка можно разделить на 3 класса,

основываясь на их способности угнетать различные этапы этого процесса:

- ингибиторы инициации, которые подавляют процессы, предшествующие образованию комплекса между рибосомой, тРНК и метионил-тРНК;
 - ингибиторы элонгации пептидной цепочки, которые подавляют связывание тРНК с рибосомой, образование пептидной связи и последующие транслокационные процессы;
 - ингибиторы терминации пептидной цепочки, которые предотвращают процессы, связанные с завершением синтеза белка.
- E. Cundliffe, J.E. Davies [23] подразделяют ингибиторы инициации на 2 подкласса:
- те, которые ингибируют только функции интактных рибосом;
 - те, которые предотвращают образование 80S инициативного комплекса.

C.M. Wei, C.S. McLaughlin [51] относят трихотеценовые микотоксины к наиболее сильным ингибиторам синтеза белка в клетках эукариот. Т-2 токсин, диацетоксисцирпенон и веррукарин А являются ингибиторами инициации, а триходермин, кроктокол, трихотецин — ингибиторами терминации. Однако, установлено [20], что экспрессия типа ингибирования часто определяется не только природой микотоксина, но и его концентрацией, что, с нашей точки зрения, снимает вопрос о строгой специфичности

действия этих метаболитов.

Некоторые исследователи [28] полагают, что тип ингибирования, по-видимому, связан с размером молекулы субстрата, и большие молекулы трихотеценов (например, МЦТЦ) ингибируют белковый синтез на этапе инициации, в то время как меньшие молекулы ингибируют этап терминации. Хотя особенности функционирования этих веществ на молекулярном уровне все еще неизвестны, некоторые исследователи [17, 23] считают, что трихотецены обладают биоалкилирующими свойствами, и тип ингибирования белкового синтеза определяется "12,13"-эпоксигруппой.

Ранее отмечалось антибактериальное действие веррукарина А [27], а также некоторых менее сложных трихотеценов. Однако, в литературе отсутствуют какие-либо сведения относительно возможных механизмов такого действия, хотя они представляются важными прежде всего в плане их сравнительной оценки в системе прокариот и эукариот.

Изучение механизма действия некоторых МЦТЦ (веррукарин А, роридин А и роридин Н) в прокариотической системе молликутов [10] показало значительные различия в характере влияния этих веществ: веррукарин А и роридин А ингибировали процесс трансляции; роридин А и роридин Н стимулировали активность ДНК-полимеразы и общий синтез РНК *in vivo*. В свою очередь, веррукарин А и роридин А оказывали активирующее действие на синтез ДНК. Установлены концентрационные различия в характере действия отдельных МЦТЦ на исследуемые процессы.

Несколько иной характер действия этих веществ был установлен в отношении белок-синтезирующей системы *S. cerevisiae* [13].

Все трихотеценовые микотоксины, ингибирующие синтез белка, угнетают также и пептидилтрансферазную активность. Механизм такого действия состоит в конкуренции за место связывания на рибосоме. Веррукарин А среди других изученных трихотеценов обладал максимальной активностью в экспериментах на дрожжевых сферопластах [22], но уступал по силе действия ДАОС и сцирпентриолу в системе кроличьих ретикулоцитов [51]. Ингибирующие концентрации трихо-

теценов в системе кроличьих ретикулоцитов в экспериментах *in vivo* и *in vitro* заметно различались, что дало основание предположить включение их в процессы повреждения клеточных мембран [47].

Специфика ингибирования трихотерминации белкового синтеза у дрожжей была продемонстрирована в работе [32]. Авторы пришли к заключению, что трихотермин является ингибитором стадии терминации в синтезе белка. Это заключение было сделано как на основании результатов изучения полисомного профиля дрожжей, предварительно обработанных трихотермином, так и на образовании полисом из моносом в присутствии микотоксина. Вполне вероятно, что все соединения трихотерминовой группы подавляют стадию терминации, поскольку все ингибиторы пептидилтрансферазного центра у 70S и 80S типах рибосом, изученные на стадии терминации, были активными ее ингибиторами [19]. Это обстоятельство оказалось вполне прогнозируемым, поскольку пептидилтрансферазный центр является каталитическим центром также и для пептидилгидролазы, которая необходима на стадии терминации как в прокариотической, так и в эукариотической системах.

Установлено [23], что нивалензол, Т-2 токсин и веррукарин А вызывают быстрый распад полисом в клетках HeLa. Аналогичный эффект этих токсинов был отмечен и на дрожжевых сферопластах. Таким образом, эти соединения являются сильными ингибиторами инициации синтеза полипептидной цепи у эукариот. Сравнивая структурные формулы различных трихотеценов, авторы предположили, что наличие заместителя в положении С-15 может быть решающим в определении типа специфического действия веществ этой группы микотоксинов.

Нами [7, 10, 15] изучались некоторые аспекты механизма действия МЦТЦ с использованием комплекса тест-систем, которые отражают особенности их биологической активности, с одной стороны, и имеют существенные различия в организации белок-синтезирующих систем и процессах энергообеспечения клеток, — с другой. Так, исследование фунгистатической активности предполагало использование парной

системы — чувствительного к МЦТЦ штамма дрожжей *S. cerevisiae* "Феодосия" и трех устойчивых вариантов, адаптированных последовательными пересевами к высоким концентрациям этих соединений. Однако, такая постановка работы не имела успеха, поскольку не было обнаружено существенных различий в чувствительности к МЦТЦ у исходной культуры и адаптированных вариантов. При этом предполагалось, что проявление устойчивости последних имело место на фенотипическом уровне.

При исследовании фитотоксической активности в качестве модельной системы была использована одноклеточная зеленая водоросль *Chlorella vulgaris* — классическая модель с хорошо изученным метаболизмом и используемая не одним поколением исследователей [24].

Сравнительное изучение влияния МЦТЦ на функционирование белок-синтезирующей системы предполагало использование простейшего представителя прокариот — *Acholeplasma laidlawii*, который имел существенные отличия в этой системе и лишен клеточной стенки [10].

С учетом проявления одного из симптомов дендродохиотоксикоза — контрактуры мышц, предполагалось также использование в качестве модельной системы препаратов саркоплазматического ретикулаума кролика, ответственного в норме за сокращение скелетных мышц.

Особенности физиологии избранных тест-систем предполагали унификацию используемых условий культивирования, которые отрабатывались в предварительных экспериментах, как и действующие концентрации исследуемых микотоксинов.

Было показано [14, 15], что концентрации микотоксинов, которые вызывают 30 — 50% ингибирование роста тест-культур, существенно различаются. Так, для веррукарин А действующие концентрации, вызывающие 30 % ингибирование роста, различались на 3 порядка. Наиболее выраженным это действие было в отношении хлореллы. Следовательно, фитотоксическая активность веррукарин А оказалась наиболее специфичной.

Что же касается действия МЦТЦ на синтез макромолекул, то наиболее пестрым оно оказалось в отно-

шении *A. laidlawii*. В этом случае лишь дендродохин обладал способностью ингибировать синтез как белка, так и нуклеиновых кислот. В то же время было показано, что веррукарин А в концентрациях от 1 до 5 мкг/мл, а роридин А и Н в диапазоне концентраций 1 — 50 мкг/мл проявляют активирующее действие на синтез РНК *in vivo*. Уровень активации при этом достигал 200 % и был в соответствии с таковым, полученным в опытах *in vitro* [10], хотя и на более низком уровне.

Столь разноплановое действие исследуемых МЦТЦ авторы склонны объяснить различиями в структуре макролидной олефиновой группировки этих соединений.

Данные, полученные в отношении влияния исследуемых МЦТЦ на синтез белка в прокариотической системе, дают основание утверждать, что процессы репликации и транскрипции нуклеиновых кислот более чувствительны к действию микотоксинов, чем процессы трансляции.

Однако, рядом исследователей [31, 33, 34] было показано, что веррукарин А и роридин А, наряду с простыми трихотеценами, ингибируют функционирование митохондриальной белок-синтезирующей системы, аналогичной таковой прокариот.

Действие МЦТЦ на синтез макромолекул у представителей эукариот проявлялось в различной степени выраженным ингибирующим эффектом. Так, у дрожжей [13] наиболее чувствительным к действию микотоксинов оказался процесс синтеза белка, затем — синтез РНК и ДНК. Следует подчеркнуть, что концентрация МЦТЦ порядка 0,5 мкг/мл, которая на 90 % ингибирует как синтез белка, так и нуклеиновых кислот у хлореллы, не оказывала влияния на эти процессы у дрожжей. Так, веррукарин А и роридин А в концентрации 10 мкг/мл подавляли синтез ДНК более, чем на 25 %, а синтез РНК — на 40 %, что может свидетельствовать о большей выраженности фитотоксического действия исследуемых метаболитов.

С учетом предположения о том, что действие микотоксинов направлено на ключевой фермент этого этапа — ДНК-зависимую РНК-полимеразу, авторы [45, 49] выделили из дрожжевой модели три формы этого фермента, ответственных за синтез, соответственно, трех типов

РНК: РНК-полимеразу I — за синтез высокомолекулярной рРНК, полимеразу II — за синтез мРНК и полимеразу III — за синтез низкомолекулярных тРНК и рибосомальной 5S-РНК [50, 52]. Было показано, что исследуемые микотоксины оказывали активирующее действие на РНК-полимеразу I в диапазоне концентраций от 1 до 80 мкг/мл.

Кривые зависимости активности фермента от концентрации веррукарина А, роридина А и дендродохина имели куполообразную форму, в то время как кривая такой зависимости от роридина Н имела линейный характер, была пропорциональной концентрации токсина и достигала 160 % от контроля при концентрации 100 мкг/мл. Наиболее выраженное разнонаправленное действие исследуемые микотоксины оказывали на РНК-полимеразу II. Только на активность РНК-полимеразы III все исследуемые МЦТЦ оказывали ингибирующее действие, особенно роридины А и Н (до 50 %).

Установлено [53], что веррукарин А является не только ингибитором синтеза тРНК, но и оказывает влияние на агрегатное состояние полисом и скорость синтеза тРНК в культуре клеток печени.

Исходя из изложенного, можно заключить, что действие исследуемых микотоксинов сопровождается нарушением в соотношении форм РНК у дрожжей, что неизбежно сопровождается последующими сбоями в белок-синтезирующей системе на следующем этапе трансляции [14].

Основным различием в действии исследуемых МЦТЦ на активность прокариотических и эукариотических полимераз является то, что они либо не оказывают влияния на фермент прокариот (как в случае веррукарина А), либо активируют его [90], в то время как действие микотоксинов в отношении полимеразы эукариот более разнопланово — от активации до ингибирования. Исследователи предполагают, что такой характер действия может определяться особенностями субединичного состава этих ферментов. Отмеченные эффекты МЦТЦ были установлены при выращивании хлореллы в условиях, оптимальных для фотосинтеза.

Нами [7] был установлен также факт депигментации водоросли.

Развитие "альбинизма" у *C. vulgaris*, а также у некоторых высших растений под действием афлатоксинов ранее отмечалось другими исследователями [43, 54]. Механизм такого действия представлен в обзоре [24], и заключается в ингибировании ранних стадий синтеза хлорофиллов.

Нами [7, 13, 15] было показано, что синтез пигментов хлореллы более чувствителен к действию МЦТЦ, чем синтез белка. Так, при концентрации токсинов порядка 0,05 мкг/мл ($\approx 0,1$ мкМ) синтез белка ингибируется на 50%, в то время как синтез пигментов — на 80%. Наряду с этим, представляется интересным факт ингибирования синтеза пигментов в опытах *in vivo* уже после 12 часов культивирования хлореллы, в то время, как подавление роста водоросли отмечается лишь к 30 часам.

Нарушение синтеза пигмент-белкового комплекса, в свою очередь, может оказаться следствием повреждений, обеспечивающих синтез предшественников пигментов или энергетических процессов, которые функционируют за счет систем фотофосфорилирования и/или окислительного фосфорилирования.

Внесение в среду для культивирования хлореллы одного из предшественников синтеза пигментов — ацетил-КоА не устраняло ингибирующего эффекта микотоксинов [15].

Что касается возможного участия окислительного фосфорилирования при росте клеток на свету (в условиях, оптимальных для фотосинтеза), то его энергетический вклад несущественен или вообще не имеет места [29]. Суммарный же синтез АТФ в клетках хлореллы под действием исследуемых микотоксинов снижается, что свидетельствует о нарушении процессов фотофосфорилирования.

Влияние исследуемых МЦТЦ на уровень АТФ, как было нами показано [15], сравнимо с действием разобщителя фотофосфорилирования обоих типов — циклического и нециклического — карбонилцианидхлорфенилгидразина (КЦХФГ), под действием которого уровень АТФ на свету у хлореллы резко снижается. Исследования концентрационной зависимости действия экзогенно вносимой АТФ показали, что восстанавливающий эффект наблюда-

ется лишь в определенном диапазоне ее концентраций [3,15].

Полученные результаты позволяют сделать заключение о нарушении микотоксинами процессов фотофосфорилирования у хлореллы, о чем ранее сообщалось [48].

Сравнение результатов, полученных при изучении действия токсинов в световом и темновом режиме культивирования водоросли, свидетельствует о том, что ингибирующее влияние микотоксинов направлено только на процессы, происходящие в клетках хлореллы на свету.

Принимая во внимание, что при дендродохиотоксикозе в качестве одного из симптомов регистрируются явления контрактуры мышц [2], можно предположить участие токсических метаболитов гриба в нарушении функционирования мышечных клеток.

Для скелетных мышц характерны два циклически сменяющихся состояния — сокращение и расслабление. Процесс расслабления сопровождается снижением концентрации ионов кальция в цитоплазме, а процесс сокращения — ее повышением [1]. Регуляция этого процесса осуществляется с участием высокоспециализированной мембранной структуры — саркоплазматического ретикулума, который тесно связан с актомиозиновой сократительной системой, основным белковым компонентом которой является Ca^{2+} -АТФаза. Этот фермент осуществляет перенос кальция из цитоплазмы во внутренний объем саркоплазматического ретикулума (процесс расслабления). При этом используется энергия гидролиза АТФ. Затем под влиянием возбуждения возрастает проницаемость мембран саркоплазматического ретикулума, и кальций выходит в цитоплазму, обеспечивая процесс сокращения.

Из ряда возможных механизмов влияния дендродохина было установлено [16] его активирующее действие на Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФазу фракции мембран саркоплазматического ретикулума, обогащенной терминальными цистернами, и не оказывает влияния на Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФазу фракции мембран из продолговатых трубочек саркоплазматического ретикулума кролика. Естественно, что повышение активности фермента под действием ток-

сина требует объяснения, и наиболее вероятным представляется факт возможного различия свойств исследуемых субфракций мембран саркоплазматического ретикула. При этом, предполагается, что в продолговатом ретикуле сконцентрированы молекулярные структуры, которые обеспечивают накопление Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикуле, а в области терминальных цистерн структуры, обеспечивающие быстрое освобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула при возбуждении скелетных мышц [44].

Учитывая изложенное, можно предположить, что возрастание активности Mg^{2+} , Ca^{2+} -АТФазы в фракции терминальных цистерн под влиянием дендродохина может быть обусловлено частичным повышением содержания липидов в результате нарушения белок-липидных взаимодействий, обусловленных выраженными гидрофобными свойствами токсина.

Нарушение белок-липидных взаимодействий в мембранах, как правило, сопровождается пассивным транспортом ионов. При исследовании влияния МЦТЦ на выход ионов кальция из пассивно нагруженных визикул саркоплазматического ретикула было показано [16], что он возрастает пропорционально концентрации токсинов. Наиболее выраженное действие было характерным для веррукарина А. Под влиянием исследуемых микотоксинов имело место усиление потоков кальция через мембрану саркоплазматического ретикула в первую, быструю, фазу, обусловленную открытием Ca^{2+} -каналов. Микотоксины не оказывали существенного влияния на скорость выхода ионов кальция во вторую фазу, обусловленную диффузией Ca^{2+} через мембраны саркоплазматического ретикула. Полагают [16], что такой эффект является результатом не прямого действия токсинов на активность фермента, а объясняется увеличением проницаемости мембран саркоплазматического ретикула для кальция и разрушением его градиента на мембране.

Поскольку изменение скорости потоков Ca^{2+} через мембрану саркоплазматического ретикула, как функции действия микотоксинов, имеет место в первую фазу, можно

предположить, что МЦТЦ определяют канальную проводимость мембран и имеют ионофорные свойства. Эти данные хорошо согласуются с работами [36, 37, 55, 56].

При изучении влияния ряда трихотеченовых микотоксинов и других веществ на синтез каротиноидных пигментов у двух штаммов *Rhodotorula glutinis*, различающихся по чувствительности к этим метаболитам, было показано [8, 9], что все они стимулируют синтез пигментов как у чувствительного, так и у резистентного штамма. По стимулирующей активности их можно расположить в ряд: Т-2 токсин > дендродохин > веррукарин А > роридин Н > трихотетин, дезоксиниваленол. Аналогичный эффект был получен при внесении в среду сорбиновой кислоты, однако он был характерным лишь для чувствительного штамма. Обратное действие было отмечено при внесении в среду ионов цинка и марганца.

Наряду с этим, было показано увеличение числа компонентов каротиноидного комплекса под действием трихотеченовых микотоксинов и снижение его под действием патулина.

Биохимический механизм стимулирующего эффекта трихотеченов, по-видимому, основан на их способности подавлять активность ферментов ЦТК, залогом успешного функционирования которого является наличие ацетил-КоА-фрагментов. В присутствии трихотеченов активность ферментов ЦТК резко снижается и ацетил-КоА накапливается, что создает благоприятные предпосылки активизации синтеза каротиноидов. Косвенным подтверждением такого механизма действия трихотеченов является установленный нами стимулирующий эффект сорбиновой кислоты — специфического ингибитора ЦТК [25].

Сравнительное изучение действия трихотеченовых микотоксинов и дифениламина на этапы дегидрирования в синтезе каротиноидов с использованием парной модельной системы, включающей устойчивый (R) и чувствительный (S) к микотоксинам штаммы *R. glutinis*, показало [9], что используемая концентрация дифениламина (0,1 мМ), лимитирующая рост изучаемых штаммов на 20-40%, вызывала обесцвечивание розовых дрожжей, сниже-

ние синтеза пигментов каротиноидного комплекса в 2 и более раза. В клетках S-штамма значительно снижалось содержание окрашенных каротиноидов, в то время как клетки R-штамма утрачивали главным образом более высокомолекулярные каротиноиды. Роридины А и Н, веррукарин А и Т-2 токсин в исследуемых концентрациях (0,15 — 0,5 мкг/мл) повышали синтез каротиноидов на фоне снижения выхода компонентов, дающих поглощение в области 222,5 — 241,7 нм. Особенно выраженным этот эффект был при обработке клеток R-штамма веррукарином А, а клеток S-штамма — еще и Т-2 токсином. С другой стороны, в клетках дрожжей возрастало содержание фитоина и появлялся ϵ -каротин (под воздействием рориديнов А и Н) и β -зеакаротин (под воздействием Т-2 токсина), что, по всей вероятности, можно объяснить ингибирующим действием микотоксинов на этапы дегидрирования каротиноидов. В модельной системе каротиногенез S-штамма был более чувствительным к действию исследуемых концентраций трихотеченов, чем таковой R-штамма. Степень чувствительности обоих штаммов к микотоксинам в пределах исследуемых концентраций была ниже, чем к дифениламину. В пользу предположения о возможном ингибирующем действии микотоксинов может свидетельствовать накопление неокрашенных компонентов (фитоина, фитофлюина, ϵ -каротина, и β -зеакаротина), что особенно хорошо выражено у чувствительного штамма, хотя и в меньшей степени, чем эффект, вызываемый дифениламином.

В серии экспериментов по изучению электрофизиологических свойств мембран растительных клеток с использованием микроэлектродной техники нами [35, 38-40] было показано, что веррукарин А, роридин А и роридин Н в концентрациях от 5 до 100 мкг/мл вызывают снижение величины мембранного потенциала в клетках молодых и старых корневых волосков кукурузы и пшеницы, которое сопровождается изменением мембранного сопротивления и электропроводности. Влияние токсинов прежде всего направлено на изменение электрических параметров плазмалеммы. В длительных экспериментах эти ток-

сины ингибируют поглощение ионов калия корнями пшеницы и кукурузы. Более высокие концентрации исследуемых МЦТЦ (10 мкг/мл) вызывают деполяризацию мембран корневых волосков кукурузы. Эти результаты предполагают, что изменение электрофизиологических свойств и проницаемости мембраны является первичным местом действия токсинов. Изменение электрофизиологических свойств, в свою очередь, можно рассматривать как результат изменения биосинтеза белковых компонентов мембран, в частности каналов ионной проводимости [55, 56]. Под действием МЦТЦ происходит вытекание электролитов из клеток и, прежде всего, ионов калия. Результаты электронно-микроскопических наблюдений позволили установить, что микотоксины вызывают втягивание плазмалеммы и ее постепенный распад на пузырьчатые формы [40].

Хотя молекулярные основы действия трихотеченов все еще неизвестны, представлены экспериментальные доказательства взаимодей-

ствия этих веществ с тиоловыми остатками в пептидилтрансферазе [46].

В действительности, эпоксидная группа трихотеченов является реактивной в отношении SH-групп и не только пептидилтрансферазы, но и других тиолсодержащих ферментов — алкогольдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы. Кроме того, было показано, что глутатионтрансфераза цитозоля печени может катализировать конъюгацию трихотеченов с SH-группами таких ферментов [18, 21, 46]. Однако, предварительная инкубация дитиотрейтола, цистеина и глутатиона с фузареноном-X не снижала токсичности последнего для мышей или способности ингибировать синтез белка, что может указывать на специфичность взаимодействия эпоксигруппы трихотеченов с белковыми SH-группами [21, 30, 46].

Имеется ряд других данных относительно изучения механизма действия МЦТЦ. Было показано [41], что веррукарин А не оказывает существенного влияния на аэробный или анаэробный гликолиз в

клетках и тканях, суспендированных в растворе Кребса-Рингера. У крыс, обработанных веррукаринами А и J, развивается креатинурия, что может указывать на нарушение азотного обмена [21]. Отмечается необратимая депигментация волосяных покровов у мышей линии C57Bl при аппликации на кожу Т-2 токсина в концентрации ниже, чем это необходимо для инициации некрозов, что может быть обусловлено действием этого токсина на синтез меланинов [42].

Таким образом, представленные экспериментальные данные относительно биохимических механизмов действия МЦТЦ, полученные с использованием различных модельных систем, свидетельствуют о полифункциональности этих веществ, что обусловлено особенностями их химического строения, прежде всего, наличием в структуре "12,13"-эпоксигруппы, ненасыщенной связи в положении "9,10", макролидной олефиновой группировки с ее широким спектром модификаций.

ЛИТЕРАТУРА

- Бендолл Д. Мышцы, молекулы, движение. Очерк по мышечному сокращению. — Москва: Мир, 1970. — 256 с.
- Билай В.И., Пидопличко Н.М. Токсикобразующие микроскопические грибы. — Киев: Наук. думка, 1970. — 289 с.
- Глаголева Г.А., Чулановская М.В., Зеленский О.В. Фотосинтетический метаболизм и энергетика хлореллы. — Ленинград: Наука, 1987. — 119 с.
- Зайченко А.М., Андриенко Е.В., Циганенко Е.С. Макроциклические трихотеченовые микотоксины: биологическая активность // Соврем. пробл. токсикол. — 2006. — № 3. — С. 59-66.
- Зайченко А.М., Андриенко Е.В., Циганенко Е.С. Стахиботриотоксины: медицинские аспекты // Соврем. пробл. токсикол. — 2006. — № 4. — С. 17-20.
- Зайченко А.М., Рубежняк И.Г., Кобзистая О.П. Макроциклические трихотеченовые микотоксины: продуценты, распространение, определение, физиология токсинообразования, токсигенный потенциал // Совр. пробл. токсикол. — 2001. — № 2. — С. 56-62.
- Зайченко А.М., Тугай Т.И., Павловкин Я. О развитии "альбинизма" у *Chlorella vulgaris* под влиянием некоторых макроциклических трихотеченов / Деп. ВИНТИ 13.09.88. — № 8961 В88. — С. 1-16.
- Кириллова Л.М., Зайченко А.М. Влияние некоторых трихотеченовых микотоксинов на синтез каротиноидов *Rhodotorula glutinis* // Микробиол. журн. — 1995. — 57, № 2. — С. 24-31.
- Кириллова Л.М., Зайченко А.М. Каротиногенез *Rhodotorula glutinis* с трихотеченовыми микотоксинами и дифениламином // Микробиол. журн. — 1996. — 58, № 3. — С. 88-93.
- Скрипаль И.Г., Зайченко А.М., Бабичев В.В. и др. Влияние 12,13-эпокситрихотеченов на синтез макромолекул у молликутов и возможный его механизм // Микробиол. журн. — 1988. — 50, № 4. — С. 38-44.
- Смирнов В.В., Зайченко О.М., Андриенко О.В. Біологічно активні метаболіти грибів роду *Stachybotrys Corda* // Совр. пробл. токсикол. — 2002. — № 3. — С. 15-24.
- Смирнов В.В., Зайченко А.М., Рубежняк И.Г. Микотоксины: фундаментальные и прикладные аспекты // Совр. пробл. токсикол. — 2000. — № 1. — С. 5-12.
- Тугай Т.И. Новые данные о механизме действия некоторых макроциклических трихотеченов // Проблемы соврем. биологии. — 1986. — Деп. ВИНТИ № 6642 В86. — С. 191-194.
- Тугай Т.И. Изучение механизма действия макроциклических трихотеченов из *Dendrodochium toxicum* Pidopl. et Bilai: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Киев, 2000. — 20 с.
- Тугай Т.И., Зайченко О.М., Павловкин Я. Некоторые особенности механизмов фитотоксического действия макроциклических трихотеченов из *Dendrodochium toxicum* / Деп. ВИНТИ 13.09.88. — № 6963 В88. — С. 1-12.
- Тугай Т.И., Тугай В.А. Влияние макроциклических трихотеченов на фрагментированный саркоплазматический ретикулум скелетных мышц // Вісник проблем биол. і мед. — 1999. — Вип. 4. — С. 50-56.
- Bamburg J.R. Biological and biochemical actions of trichothecene mycotoxins // Progr. Mol. and Subcell. Biol. — 1983. — 8, № 1. — P. 41-110.
- Beasley V.R. Trichothecene Mycotoxicosis: Pathophysiological effects. — Boca Raton, FL: CRC Press, 1989. — 112 p.
- Cannon M., Jimenez A., Vazquez D. Competition between trichodermin and several other sesquiterpene antibiotics for binding to their receptor site(s) on eukaryotic ribosomes // Biochem. J. — 1976. — 160, № 1. — P. 137-145.
- Carter C.J., Cannon M. Inhibition of eukaryotic ribosomal function by the sesquiterpenoid antibiotic fusarenon-X // Eur. J. Biochem. — 1978. — 84, № 1. — P. 103-111.

21. Chu F.S. Mode of action of mycotoxins and related compounds // *Adv. Appl. Microbiol.* / Ed. by D. Perlman. — New York, San Francisco, London: Acad. Press, 1977. — Vol. 22. — P. 83-143.
22. Cundliffe E., Cannon M., Davies J.E. Mechanism of inhibition of eukaryotic protein synthesis by trichothecene fungal toxins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1974. — 71, № 1. — P. 30-34.
23. Cundliffe E., Davies J.E. Inhibition of initiation, elongation, and termination of eukaryotic protein synthesis by trichothecene fungal toxins // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1977. — 11, № 2. — P. 491-499.
24. Dashek W.V., Zlewellyn G.C. Mode of the hepatocarcinogen aflatoxins in plant system: A. review // *Mycopathology.* — 1983. — 81, № 2. — P. 83-94.
25. Garies M., Bauer J., von Montgelas A., Gelec B. Stimulation of aflatoxin B1 and T-2 toxin production by sorbic acid // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1984. — 47, № 2. — P. 416-418.
26. Grollman J., Huand S. Inhibition of initiation, elongation, and termination of eukaryotic protein synthesis by trichothecene fungal toxins // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1976. — 10, № 2. — P. 491-499.
27. Harri E., Loeffler W., Sigg H.P. et al. Über die verrucarine und roridine, eine gruppe von cytotatisch hockwirksamen antibiotica aus *Myrothecium*-arten // *Helv. Chim. Acta.* — 1962. — 45, № 3. — S. 839-853.
28. Jarvis B.B. Macrocytic trichothecenes. — *Mycotoxins and Phytoalexins* / Eds. by R.P. Sharma, D.K. Salunkhe. — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 361-421.
29. Kandler O., Tanner W. Die photoassimilation von glucose als indikator für die licht-phosphorylierung in vivo // *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* — 1966. — 79, № 1. — P. 48-50.
30. Linnainmaa K., Sorsa M., Ilus T. Epoxytrichothecene mycotoxins as C-mitotic agents in *Allium* // *Hereditas.* — 1979. — 90, № 2. — P. 151-156.
31. Makarevich V.G., Upiter G.D., Slugina M.D. et al. Regulation of tetracycline biosynthesis by control of antibiotic-producing organism growth // *Antibiotiki.* — 1976. — 21, № 2. — P. 205-209.
32. McLaughlin C.S., Vaughan M.H., Campbell I.M. et al. Inhibition of protein synthesis by trichothecenes. — *Mycotoxins in Human and Animal Health* / Eds. by J.V. Roderichs, C.W. Hesseltine, M.A. Mehlman. — Park Forest South: Pathotox. Publishers, 1977. — P. 263-273.
33. Pace J.G., Watts M.R., Canterbury U.S. T-2 toxin-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis // *Fed. Proc.* — 1985. — 44, № 5. — P. 1802-1806.
34. Pace J.G., Watts M.R. Hepatic subcellular distribution of [³H]T-2 toxin // *Toxicon.* — 1989. — 27, № 12. — P. 1307-1311.
35. Pavlovkin J., Bukovcakova M., Zajchenko A. Ucinok mykotoxinov na membranove systemy buniek hostitel'skych rastlin / *Patologicka fiziologia rastlin* (Zborn. referatov). — Bratislava: UEBE SAV, 1988. — S. 305-310.
36. Pavlovkin J., Grodzinskij D.M., Ktitorova I.N. et al. Vplyv toxinov hub rodu *Dendrodochium*, *Fusarium* a *Stachybotrys* na membranovy potential a elektricku vodivost membran buniek hostitel'skych rastlin / *Prace ustavu experimentalnej fytopatologie a entomologie*, zv. 2. — Bratislava: UEBE SAV, 1983. — S. 183-198.
37. Pavlovkin J., Grodzinskij D.M., Ktitorova I.N., Zajchenko A.M. Vyskum posobenja nektorich mykotoxinov na plasmalemu korenovch vlaskov hostitel'skych rastlin / *Cecoslovenske spolcnosti pro vedy zemedelske, lesnicke, veterinarni a potravinarske pri CSAV.* — Brno, 1982. — S. 60.
38. Pavlovkin J., Mistrik I., Zajchenko A.M. Vplyv mykotoxinov na ultrastrukturu a permeabilne vlastnosti membran primarnych korenov kukurice // *Biologia* (Bratislava). — 1986. — 41, № 11. — S. 1085-1090.
39. Pavlovkin J., Mistrik I., Zaichenko A.M. et al. Effects of mycotoxins on cell membranes of higher plant roots // *Biologia* (Bratislava). — 1986. — 41, № 7. — P. 681-686.
40. Pavlovkin J., Zajchenko A., Bukovcakova M. et al. Ucinok mykotoxinov na membrany buniek vissich rastlin / *X Czechoslovak Plant Protec. Conf.: Proc.* — Brno, 1992. — P. 73-74.
41. Rusch M.E., Stahelin H. Über einige biologische wirkungen des cytotaticum verrucarini A // *Arzneim.-Forsch.* — 1965. — 15, № 4. — S. 893-897.
42. Schoental R., Yoffe A.Z., Yagen B. Irreversible depigmentation of dark mouse hair by T-2 toxin (a metabolite of *Fusarium sporotrichiella*) and by calcium pantothenate // *Experientia.* — 1978. — 34, № 4. — P. 763-764.
43. Singh O.S., Sharma V.K. Inhibition of chlorophyll synthesis by aflatoxin in cucumber (*Cucumis sativus* L.) cotyledons // *Indian J. Exp. Biol.* — 1973. — 11, № 2. — P. 471-473.
44. Somlyo A.V., Kitazawa T., Gonzales-Serratos H. et al. Ion movements with calcium release and uptake in the sarcoplasmic reticulum. — *Calcium Biol. Syst.* — Proc. New York: London, 1985. — P. 351-358.
45. Tashiro F., Hiral K., Ueno Y. Inhibitory effects of carcinogenic mycotoxins on deoxyribonucleic acid polymerase and ribonuclease H // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1979. — 38, № 2. — P. 191-196.
46. Ueno Y., Matsumoto H. Inactivation of some thiol-enzymes by trichothecene mycotoxins from *Fusarium* species // *Chem. and Pharm. Bull.* — 1975. — 23, № 10. — P. 2439-2442.
47. Ueno Y., Nakajima M., Sakai K. et al. Comparative toxicology of trichothecene mycotoxins: inhibition of protein synthesis in animal cells // *J. Biochem. (Tokyo).* — 1973. — 74, № 2. — P. 285-296.
48. Urbach W., Simonis W. Inhibitor studies on the photophosphorylation in vivo by unicellular algae (*Ankistrodesmus*) with antimycin A, HOQNO, salicyldoxime and DCMU // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 1964. — 17, № 1. — P. 39-42.
49. Valenzuela P., Bell G., Weinberg F., Rutter W.J. Yeast DNA dependent RNA polymerases I, II, III. The existence of subunit common to the three enzymes // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 1976. — 71, № 4. — P. 1319-1325.
50. Valenzuela P., Hager G.L., Weinberg F., Rutter W.J. Molecular structure of yeast RNA polymerase III: Demonstration the tripartite transcriptive system in lower eukaryotes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1976. — 73, № 4. — P. 1024-1028.
51. Wei C.M., McLaughlin C.S. Structure-function relationship in the 12,13-epoxytrichothecenes. Novel inhibitors of protein synthesis // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* — 1974. — 57, № 3. — P. 838-844.
52. Weil P.A., Blatti S.P. Partial purification and properties of calf thymus deoxyribonucleic acid dependent RNA polymerase III // *Biochemistry.* — 1975. — 14, № 8. — P. 1636-1642.
53. Westerberg U.B., Bolssfoldi G., Eliasson E. Control of transfer RNA synthesis in the presence of inhibitors of protein syntheses // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1976. — 447, № 2. — P. 203-213.
54. Zaichenko A.M., Tugai T.I., Pavlovkin J. Effects of macrocytic trichothecenes on bleaching in *Chlorella vulgaris* // *Biologia* (Bratislava). — 1989. — 44, № 11. — P. 1097-1105.
55. Ziegler W., Pavlovkin J., Ranansky J., Zaichenko A.M. Ion channels induced by some mycotoxins in lipid bilayer membranes // *Biologia* (Bratislava). — 1994. — 49, № 6. — P. 855-861.
56. Ziegler W., Zaichenko A.M., Pokorny J., Pavlovkin J. Ionophoretic effect of some mycotoxins on lipid bilayers // *Acta Phytopathologica et Entomologica Hungarica.* — 1993. — 28, № 2-4. — P. 223-230.

О. М. Зайченко, О. В. Андриєнко, К. С. Циганенко

**МАКРОЦИКЛІЧНІ ТРИХОТЕЦЕНОВІ
МІКОТОКСИНИ: МЕХАНІЗМ ДІЇ (ОГЛЯД
ЛІТЕРАТУРИ)**

На основі літературних даних і власних багаторічних досліджень автори представляють сучасні уявлення щодо механізмів біохімічної дії макроциклічних трихотеченів.

O. M. Zaichenko, O. V. Andrienko, K. S. Tsyganenko

**MACROCYCLIC TRICHOTHECENE MYCOTOXINS:
MECHANISM OF ACTION (LITERATURE REVIEW)**

On the basis of literature data and own many years investigations authors represent modern presentations concerning mechanisms of the biochemical action of macrocyclic trichothecenes.