Inhibition of the biosynthesis of polyketide mycotoxins by microbial metabolites

Erokhin D.V., Mikityuk O.D., Shcherbakova L.A., Dzhevakhina V.G.

All-Russian Research Institute of Phytopathology, Bolshie Vyazemy, Russia

E-mail: erokhin.denis.v@gmail.com

Key message. 6-Demethylmevinoliin, a secondary metabolite of *Penicillium citrinum*, is able to efficiently inhibit the biosynthesis of two polypeptide mycotoxins, aflatoxin B1 and zearalenone, by 92 and 78% of the control, respectively.

Keywords: mycotoxins, polyketide biosynthesis, 6-demethylmevinolin, zearalenone, aflatoxin B1

Contamination of plant materials with mycotoxins produced by some saprophytic and phytopathogenic fungi is a serious problem of food and agricultural industries. In some regions of Russia, the level of grain contamination with mycotoxins reaches 45–65%. Fungicides are inefficient in the case of resistant strains and may also contaminate agricultural products. Therefore, inhibition of the mycotoxin biosynthesis by non-toxic natural compounds of the plant or microbial origin (especially the last ones, in the view of a large-scale industrial production) can be a promising solution. We perform the search and study of potential natural inhibitors of the mycotoxin biosynthesis for many years. The most promising and efficient compound we found is 6-demethylmevinolin (6-DMM), a secondary metabolite of *Penicillium citrinum*. This compound is able to significantly (92% of the control) inhibit the biosynthesis of aflatoxin B1 even in low concentrations (1 µg/mL), which almost do not suppress the growth of a toxin-producing *Aspergillus flavus*. A high efficiency of 6-DMM was confirmed *in vitro* and also for the treatment of wheat, corn, and rice grain with the further inoculation with a toxigenic *A. flavus* strain. Recent experiments with zearalenone (another mycotoxin produced by *Fusarium culmorum*) showed that 6-DMM (50 µg/mL) is also able to significantly (up to 78% of the control) inhibit the biosynthesis of this polyketide toxin that indirectly confirms a hypothesis that this compound may block some early stages of the polyketide biosynthetic pathway, as well as shows a high potential of the 6-DMM use to prevent contamination of agricultural products with polyketide mycotoxins of different origin.

The study of the 6-DMM activity in relation to zearalenone was supported by the Russian Science Foundation (project RSF 19-76-10031). Results on the effect of 6-DMM on the aflatoxin B1 biosynthesis were obtained within the framework of the earlier completed project RSF 14-16-00150.

Ингибирование биосинтеза поликетидных микотоксинов микробными метаболитами

Ерохин Д.В., Микитюк О.Д., Щербакова Л.А., Джавахия В.Г.

Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, Большие Вяземы, Россия

Аннотация. Метаболит гриба *Penicillium citrinum* 6-деметилмевинолин, оказался способен эффективно блокировать биосинтез двух поликетидных микотоксинов, афлатоксина В1 и зеараленона (на 92 и 78% от контроля, соответственно).

Ключевые слова: микотоксины, биосинтез поликетидов, 6-деметилмевинолин, зеараленон, афлатоксин

Контаминация сельскохозяйственной продукции микотоксинами, вырабатываемыми некоторыми сапрофитными и фитопатогенными грибами, представляет значительную проблему для пищевой и сельскохозяйственной индустрии. В ряде регионов России степень загрязнения зерновой продукции микотоксинами достигает 45–65%. Применение фунгицидов малоэффективно в случае устойчивых штаммов и приводит к контаминации продукции самими пестицидами. Перспективным вариантом решения проблемы может быть подавление биосинтеза микотоксинов в грибах-продуцентах при помощи нетоксичных природных соединений растительного или микробного происхождения, причем последние предпочтительнее с точки зрения возможности их промышленной наработки в больших объемах. В течение ряда лет мы проводим поиск и исследование потенциальных ингибиторов биосинтеза микотоксинов природного происхождения. Наиболее эффективным соединением оказался 6-деметилмевинолин (6-ДММ), вторичный метаболит гриба *Penicillium citrinum*, способный значительно (на 92% от контроля) подавлять биосинтез афлатоксина В1 даже в невысоких концентрациях (1 мкг/мл), практически не влияющих на рост продуцента токсина *Aspergillus flavus*. Высокая эффективность 6-ДММ была подтверждена не только *in vitro*, но также и при обработке им зерна пшеницы, кукурузы и риса с последующим искусственным заражением токсигенным штаммом *A. flavus*. Недавние эксперименты, проведенные с еще одним микотоксином – зеараленоном (продуцент – *Fusarium culmorum*), показали, что 6-ДММ способен существенно (на 78% от контроля при концентрации 50 мкг/мл) подавлять биосинтез и этого поликетидного токсина, что косвенно подтверждает гипотезу о том, что данное соединение может блокировать ранние стадии поликетидного пути биосинтеза, и свидетельствует о перспективности и высоком потенциале применения 6-ДММ для профилактики загрязнения растительной продукции поликетидными микотоксинами различного происхождения.

Исследование активности 6-ДММ в отношении зеараленона выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект РНФ 19-76-10031). Результаты по влиянию 6-ДММ на биосинтез афлатоксина В1 были получены в рамках ранее завершенного проекта РНФ 14-16-00150.