

АЗАФИЛОНОВЫЕ ПИГМЕНТЫ ГРИБОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАТУРАЛЬНЫЕ КРАСИТЕЛИ

© 2023 г. Т. В. Антипова^{а, *}, В. П. Желифонова^а, К. В. Зайцев^б, М. Б. Вайнштейн^а

^аИнститут биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина
Российской академии наук — обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ

“Пуцинский научный центр биологических исследований РАН”, Пушкино, 142290 Россия

^бМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119234 Россия

*e-mail: tantipova@ibpm.pushchino.ru

Поступила в редакцию 23.05.2022 г.

После доработки 23.06.2022 г.

Принята к публикации 23.06.2022 г.

Микроскопические грибы образуют и экскретируют многочисленные и разнообразные вторичные метаболиты, в том числе пигменты различной окраски, которые могут быть использованы как альтернатива применяемым в промышленности химическим и растительным красителям. Одним из перспективных классов грибных пигментов являются азафилоновые соединения, впервые обнаруженные у грибов рода *Monascus*. В обзоре дан анализ публикаций по образованию пигментов азафилонового типа у грибов *Monascus*, а также у *Talaromyces* и *Aspergillus cavernicola*. Приведены краткие сведения об антимикробной, противоопухолевой, противовоспалительной и гипополипидемической активностях азафилоновых пигментов. Обсуждены возможные стратегии повышения производительности процесса получения, а также направленного синтеза желтых, оранжевых и красных пигментов и их производных. В целом обзор позволяет оценить важность азафилоновых пигментов, перспективы и пути расширения их производства для применения в качестве натуральных красителей в различных областях.

Ключевые слова: азафилоновые пигменты, грибы, *Monascus*, *Aspergillus cavernicola*, пищевые красители

DOI: 10.31857/S0026365622600432, **EDN:** NLPLKN

На протяжении десятилетий в пищевой промышленности используют синтетические красители на основе азосоединений, которые получают путем диазотирования ароматических аминов (Benkhaya et al., 2020). Однако оказалось, что применение азокрасителей может провоцировать появление ряда заболеваний, включая онкологические (Al Reza et al., 2019). Кроме того, были обнаружены доказательства связи потребления искусственных пищевых красителей с аллергическими реакциями и поведенческими проблемами у детей (Vakthavachalu et al., 2020). Эти и другие проблемы, связанные со здоровьем, поставили перед пищевой промышленностью необходимость разработки новых составов на основе натуральных красителей для сохранения и обогащения цветовой палитры продуктов (Faustino et al., 2019). В последние годы мировой спрос на безвредные красители природного происхождения быстро растет как в пищевой и косметической промышленности, так и в текстильной отрасли (Kalra et al., 2020; Pimenta et al., 2021).

В настоящее время большинство используемых в промышленности натуральных красителей

получают из растительных источников. Примерами могут служить корень свеклы *Beta vulgaris* (бетанин) или томат *Solanum lycopersicum* (ликопин). Производство таких растительных красителей сильно зависит от поставки сырых ингредиентов, которая подвержена сезонным колебаниям, как в отношении количества, так и качества. Вместе с этим существует независимый от сезонных колебаний биотехнологический источник природных пигментов — биомасса микроорганизмов, выращиваемая в реакторах.

Благодаря значительному генетическому разнообразию, микроорганизмы способны обеспечить чрезвычайно широкий спектр продуцируемых пигментов (Tuli et al., 2014). Выдано более 50 патентов по использованию микробных красителей пищевых продуктов в Японии, США, Франции и Германии. В настоящее время на рынке представлены несколько микробных пищевых красителей: пигменты *Monascus*, астаксантин из *Xanthophyllomyces dendrorhous*, “Арпинк ред” из *Penicillium oxalicum*, рибофлавин из *Ashbya gossypii* и β-каротин или ликопин из *Blakeslea trispora* (Dufossé, 2017). Возрастающий интерес представляют новые продуценты нату-

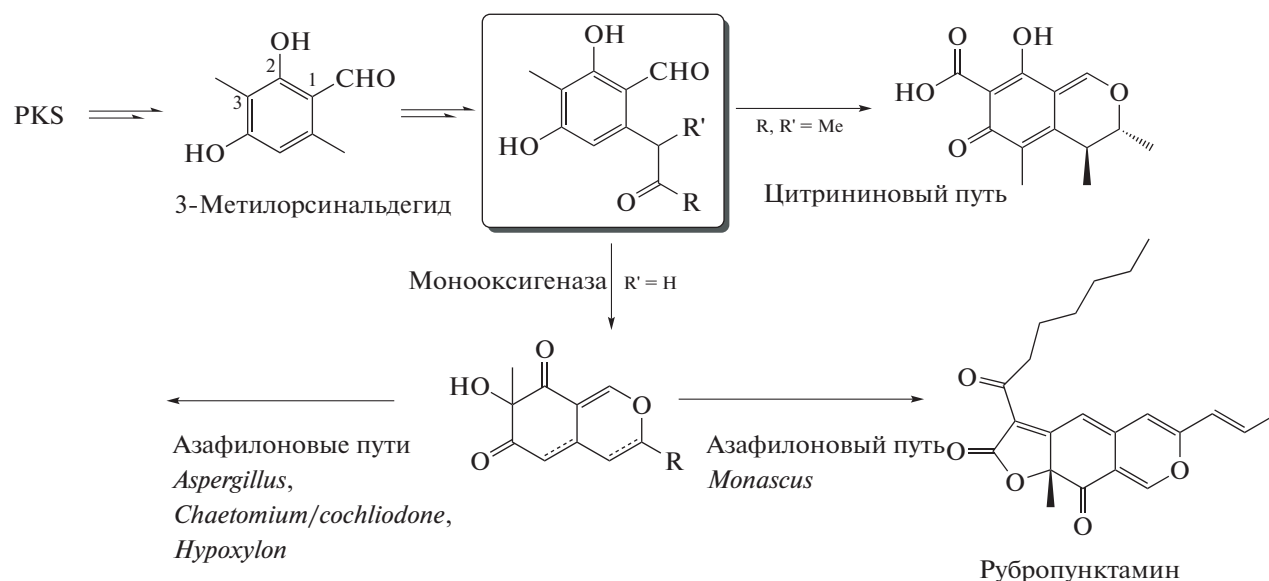


Рис. 1. Схема основных биосинтетических путей образования азафилоновых пигментов (Pavesi et al., 2021).

ральных красителей. Известно, что мицелиальные грибы образуют и экскретируют многочисленные классы вторичных метаболитов, включая пигменты различной окраски, и поэтому они могут быть использованы как новые источники безопасных и стабильных пигментов (Lagashetti et al., 2019; Morales-Oyervides et al., 2020). Преимущество грибных пигментов, по сравнению с химическими и растительными, состоит в том, что при их производстве могут быть использованы отходы агропромышленного комплекса (Faustino et al., 2019). Разнообразие пигментов грибов проявляется не только в их химической структуре, но и в цветовой гамме, которая может добавлять новые или дополнительные оттенки к цветовой палитре существующих красителей.

Одним из многообещающих классов грибных пигментов являются азафилоновые соединения, которые представляют собой вещества поликетидной природы, содержащие пиранохиноновое бициклическое ядро, хиральный четвертичный центр и гидроксильные группы в качестве заместителей (Chen et al., 2020; Pavesi et al., 2021; Liu, Wang, 2022). Традиционными продуцентами этих соединений являются грибы из рода *Monascus* (Patakova 2013; Vendruscolo et al., 2016; Chen et al., 2017). Эти грибы широко используются в странах Юго-Восточной Азии в течение почти двух тысяч лет в качестве натурального пищевого красителя, консерванта, а также в народной медицине для улучшения пищеварения и как болеутоляющее (Shib Pan, 2011; Chen et al., 2015). Например, красный ферментированный рис (“кодзи”, “ан-ка”, “ангкак”), приобретающий свой цвет после культивирования с грибом *Monascus purpureus*, применяется в качестве ценного терапевтического сред-

ства (Klimek et al., 2009). К настоящему времени азафилоновые соединения описаны у 61 рода грибов. К. Павези и соавт. выделили 5 основных биосинтетических путей, приводящих к образованию азафилоновых пигментов (Pavesi et al., 2021). Четыре из них были названы по продуцентам — азафилоновые пути *Monascus*, *Aspergillus*, *Chaetomium*, *Hypoxylon*, и один по конечному продукту — цитрининовый путь. Все основные биосинтетические пути имеют общее происхождение (рис. 1). Поликетидсинтазой (PKS) синтезируется общее промежуточное соединение 3-метилорсинальдегид, который с помощью ферментативных реакций преобразуется в цитринин, либо гидроксилируется монооксигеназой с образованием пиранохинонового ядра, общего для остальных азафилоновых путей.

С точки зрения получения натуральных пищевых красителей наиболее интересны и перспективны пигменты, образуемые азафилоновым путем *Monascus*. Термины “азафилоновый путь *Monascus*” и “*Monascus*-подобные пигменты” исторически закрепились в связи с тем, что эти пигменты впервые были обнаружены у грибов данного рода, однако впоследствии такие пигменты были обнаружены и у грибов других родов.

В настоящем обзоре приводятся современные данные о пигментах, образуемых различными грибами по азафилоновому пути *Monascus* (МП), биологической активности пигментов и о факторах, влияющих на процесс ферментации и цветовую палитру полученных продуктов.

АЗАФИЛОНЫ ГРИБОВ РОДА *MONASCUS*

В настоящее время у *Monascus* идентифицировано около сотни различных азафилоновых соединений (Chen et al., 2017). Существует шесть наиболее известных МП трех цветов: желтого (анкафлавин и монаскин), оранжевого (монаскорубрин и рубропунктатин) и красного (монаскорубрамин и рубропунктамин) (Liu et al., 2018; Pavesi et al., 2021). Эти пигменты образуются с помощью азафилонового пути *Monascus*, при котором исходный поликетид пиранохинон в результате этерификации, восстановления и региоселективной конденсации Кнёвенагеля с последующим восстановлением преобразуется в трициклический продукт, содержащий лактон (рис. 2). Восстановление фуранонового кольца трициклического продукта приводит к образованию анкафлавина и монаскина, либо в результате окисления связи C_{4a}–C₅ FAD-зависимой оксиредуктазой синтезируются оранжевые пигменты рубропунктатин и монаскорубрин (Chen et al., 2017). Из этих оранжевых пигментов в результате прямой реакции с эндогенным аммонием или с основными аминокислотами, такими как аргинин, образуются красные пигменты рубропунктамин и монаскорубрамин. Из-за нуклеофильного характера непротонированной аминогруппы для замены в этой реакции O на N более благоприятны щелочные условия. Известно 42 различных красных пигмента, большинство из которых были получены в результате неферментативной реакции рубропунктатамина и монаскорубрина с различными аминокислотами. Производные пигментов с аминокислотными остатками (ППА) имели более высокую растворимость в воде и термическую стабильность (Wong, Koehler, 1983; Jung et al., 2003). При этом заметно повышалась фотостабильность пигментов в условиях облучения солнечным светом и устойчивость при нейтральной кислотности среды, что делает полученные ППА потенциальными пищевыми красителями (Liu et al., 2018).

Кроме указанных шести основных МП при различных условиях культивирования у *Monascus* были выделены минорные желтые пигменты, такие как ксантомонасины, монаскопиридины, монаскусоны, монасникатинаты, монасфлуоны, монаспирепиридин А и др. Некоторые из этих минорных пигментов могут быть интермедиатами в биосинтетическом пути или продуктами разложения основных пигментов (Patakova, 2013). Продукция микотоксина цитринина также известна для *Monascus* (Blanc et al., 1995; Sabater-Vilar et al., 1999). Было показано, что у этих грибов продукция пигментов и цитринина регулируется общим сигнальным белком G, который играет ключевую роль в образовании вторичных метаболитов. В настоящее время в промышленности используются мутанты штаммов *Monascus*, которые утра-

тили способность синтезировать микотоксин. Тем не менее, в США и ряде европейских стран использование продуктов жизнедеятельности этих грибов в качестве пищевых красителей по-прежнему не разрешено из-за возможного присутствия цитринина и другого нежелательного соединения – статина мевинолина, неконтролируемый прием которого может привести к побочным эффектам.

АЗАФИЛОНЫ ГРИБОВ РОДА *PENICILLIUM* И *TALAROMYCES*

Недавно отдельные представители родов *Talaromyces* и *Penicillium* были признаны потенциально пригодными для промышленного производства природных пигментов, подобных тем, которые продуцируют виды *Monascus* (Maragi et al., 2009; Morales-Oyervides et al., 2020). Известно по меньшей мере несколько видов грибов *Talaromyces* и *Penicillium*, способных образовывать такие пигменты. По данным филогении виды грибов *Talaromyces* высоко гомологичны видам *Penicillium*. Гомология между видами *Penicillium* и *Monascus* намного ближе, чем между видами *Talaromyces* и *Monascus* (Liu et al., 2018). Ряд авторов объясняет появление азафилоновых пигментов *Monascus* у грибов других родов горизонтальным переносом генов, ответственных за биосинтез этих соединений, при этом организация и содержание генов могут различаться в зависимости от эволюционных перестроек (Chen et al., 2019).

У гриба *T. marneffeii* были обнаружены оранжевые пигменты монаскорубрин и рубропунктатин и их аминокислотные конъюгаты красного цвета (Woo et al., 2014). Однако *T. marneffeii* – диморфный гриб, образующий дрожжеподобные клетки, может вызывать серьезные микозы у людей с нарушенным иммунитетом, в частности, у больных СПИДом. Поэтому применение этого гриба и его продуктов в пищевой промышленности запрещено.

Грибы *T. purpurgenum* образуют большое количество окрашенных соединений, относящихся к монаскоподобным пигментам (Ogihara et al., 2000; Maragi et al., 2006; Frisvad et al., 2013). Некоторые из этих пигментов были структурно охарактеризованы, среди них фиолетовый пигмент PP-V (10Z)-12-карбоксимонаскорубрамин и оранжевый пигмент PP-O (10Z)-12-карбоксимонаскорубрин (Arai et al., 2015). Новая серия азафилоновых пигментов, названных атророзины, недавно была выделена из гриба *T. atroroseus* (Isbrandt et al., 2020). Атророзины А-У имели такое же азафилоновое ядро и карбоксильную группу при C₁ как и PP-O, их изохромоновая система также может включать аминокислоты. Несмотря на то, что предшественник атророзина PP-O во время культивирования первоначально был получен в виде смеси двух изомеров (соотношение *цис* : *транс* равно 3 : 2), атроро-

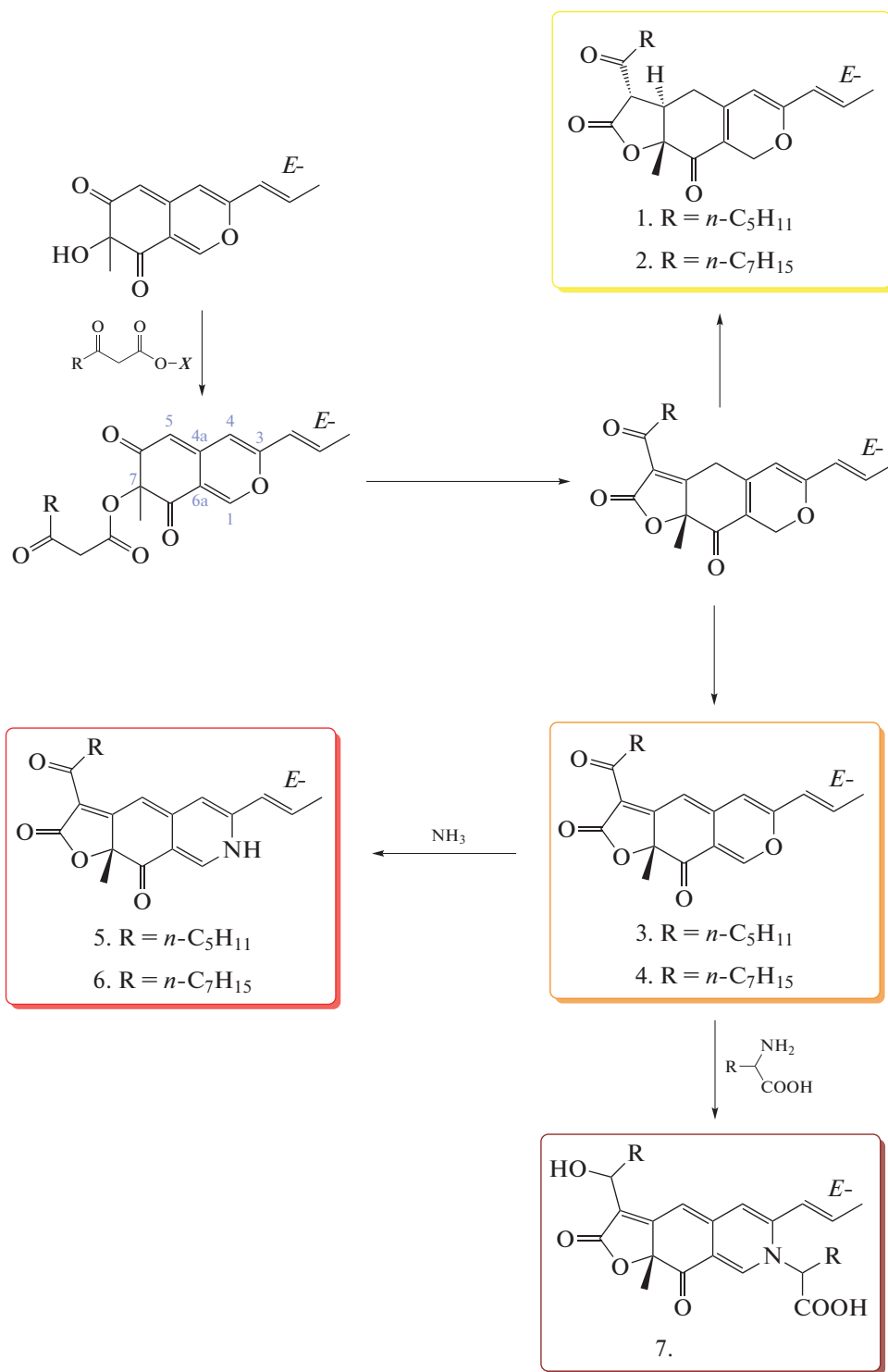


Рис. 2. Биосинтетический путь образования пигментов у *Monascus* (Chen et al., 2017): 1 – монасцин, 2 – анкафлавин, 3 – рубропунктатин, 4 – монаскорубрин, 5 – рубропунктамин, 6 – монаскорубрамин, 7 – производные пигментов с аминокислотами.

зины образовывались исключительно как *цис*-диастереомер (99.5%), возможно, из-за стерических взаимодействий с включенной аминокислотой.

T. purpurogenum интересен с точки зрения промышленного получения пищевых пигментов, но у этих грибов также встречаются цитотоксичные соединения рубратоксины А и В и лютеоскирин

(Frisvad et al., 2013). *T. atrovirens* вместе с оранжевыми пигментами *Monascus* образует миторубрин — азафилоновое соединение, не содержащее кольцо лактона в структуре. *T. atrovirens* рассматривается как потенциальный штамм для замещения *Monascus* sp. при производстве пигментов (Maragi et al., 2009).

Склеротиорин и ротиорин (как и монаскорубрин) являются сходными представителями класса кислородсодержащих гетероциклических соединений. При этом склеротиорин и ротиорин были выделены из культуры *P. sclerotiorum*, путем твердофазной ферментации, а также в жидкой культуре при стационарном культивировании (Curtin et al., 1940; Jackman et al., 1958). Склеротиорин представлял собой желтое аморфное вещество, а ротиорин был выделен в виде длинных красных игл. Ротиорин имеет трициклическую структуру с линейным лактонным кольцом, подобную пигментам *Monascus*. С помощью каскадных реакций ротиорина с первичными аминами, используя фосфаты как катализатор, в погруженной культуре были получены несколько производных ротиорина (Wu et al., 2021). Их рассматривают как альтернативный источник натуральных красителей вместо традиционных пигментов *Monascus*. Однако крупномасштабное производство минорного метаболита ротиорина при погруженном культивировании остается сложным и экономически невыгодным процессом (Liu, Wang, 2022).

АЗАФИЛОНЫ ГРИБОВ РОДА *ASPERGILLUS*

Многообещающим и безопасным источником природных красных пигментов могут быть грибы вида *Aspergillus cavernicola*. У них были обнаружены красные пигменты *цис*- и *транс*-кавернамины и их предшественники — оранжево-желтые пигменты кавернины (рис. 3) (Petersen et al., 2020). В экстракте *A. cavernicola* содержался также красный азафилоновый пигмент гидрокси-кавернамин. Эти метаболиты содержат изобутильный фрагмент в отличие от *n*-пентильных и *n*-гептильных фрагментов у пигментов *Monascus*. Относительно более короткая и разветвленная хвостовая часть структуры способствует лучшему растворению этих пигментов в воде по сравнению с монаскоподобными. В недавно опубликованном изобретении (Petersen et al., 2020) предлагается также способ получения отдельных азафилоновых пигментов путем ферментации *A. cavernicola* в жидкой среде с добавлением различных аминокислот, пептидов, аминокислот и других первичных аминов в качестве источников азота. В результате реакции нуклеофильного замещения по RN-группе оранжевых пигментов под действием соответствующих аминов получают различные производные красного цвета. Можно предположить, что эти производные обладают лучшими характеристиками для

использования в качестве пищевых красителей. Кроме того, у одного из штаммов *A. cavernicola* был выделен метаболит — монасникотиновая кислота (МНК) (Antipova et al., 2018; 2022). МНК по структуре близка монасникотинам, монаспир-пиридину А и монасопиридинам, ранее обнаруженных у грибов рода *Monascus*. При этом МНК в нейтральных условиях — бесцветное соединение, но из-за кето-енольной таутомерии в кислых условиях приобретает желтоватое окрашивание (Рыцков и соавт., 2021).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЗАФИЛОНОВ

Азафилоновые пигменты представляют собой класс соединений, обладающих разнообразной биологической активностью. Имеются многочисленные данные об антимикробной, противовирусной, цитотоксической активностях монаскоподобных пигментов, также они могут действовать как ингибиторы различных ферментов (Osmanova et al., 2010; Liu et al., 2018; Pimenta et al., 2021).

Оранжевые пигменты монаскорубрин и рубропунтагин, в отличие от красных пигментов монаскорубрамина и рубропунтамина обладают антимикробной активностью в отношении *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, некоторых мицелиальных грибов и дрожжей (Martinkova et al., 1995). Более того, полученные производные красных пигментов с аминокислотами, имеющих фенильное кольцо (*D*-,*L*-фенилаланин и *D*-,*L*-тирозин), показали высокую антимикробную активность против бактерий (4–8 мкг/мл); кроме того, грамположительные бактерии были более восприимчивы к ингибированию, чем грамотрицательные бактерии, а лекарственная устойчивость *Lactobacillus* была незначительной (Kim et al., 2006). Производные с *D*-,*L*-аспарагином и *D*-,*L*-тиозином были эффективны против *Candida albicans* и мицелиальных грибов *A. niger* и *P. citrinum*. Антимикробную активность ППА связывают со снижением доступности кислорода для клеток из-за адсорбции пигментов клеточными стенками бактерий. Интересно отметить, что ППА также ингибировали репликацию вируса гепатита С за счет снижения активности вирусной РНК-полимеразы и пути биосинтеза мевалоната (Sun et al., 2012). Производное 2-амино-4-пиколина *in vitro* значительно ингибировало продукцию оксида азота и показало низкую цитотоксичность, что позволяет рассматривать это соединение в качестве потенциального пищевого красителя с противовоспалительным эффектом (Choe et al., 2020).

Для желтых пигментов *Monascus*, таких как анкафлавин (Su et al., 2005), монасцин (Akihisa et al., 2005), монаскуспилоин (Camphausen et al., 2012), монаспирпиридин А (Hsu et al., 2012) и монафилоны А (Hsu et al., 2010), и для водорастворимых желтых

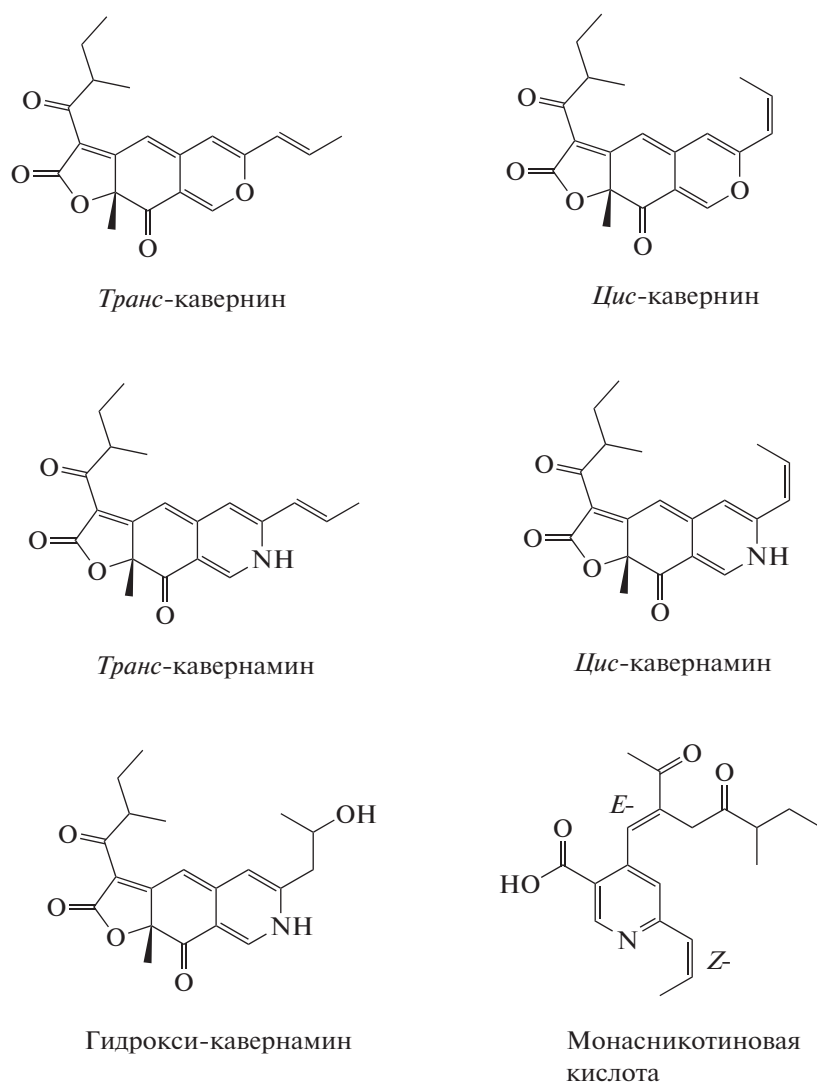


Рис. 3. Вторичные метаболиты гриба *Aspergillus cavernicola*.

пигментов (Tan et al., 2018) показана противоопухолевая активность по отношению к различным клеточным линиям рака. Было обнаружено, что анкафлавин в синергизме с монаколином К ингибировали пролиферацию и индуцировали апоптоз в клетках LCC рака легкого мыши (Ho, Pan, 2009). Обработка клеток HeLa рубропунктагином в темноте или при световом облучении приводила к дозозависимому апоптозу по митохондриальному пути, включая потерю потенциала митохондриальной мембраны, активацию каспазы-3, каспазы-8 и каспазы-9 и увеличение уровня внутриклеточных активных форм кислорода. Индуктивный эффект апоптоза клеток HeLa усиливался при световом излучении (Zheng et al., 2016). Изучение противоопухолевой активности монасникотиновой кислоты показало, что она снижает пролиферацию и миграцию клеток рака простаты LnCaP и ингибирует сигнальные пути АКТ-mTORC1 и FAK-Src (Рысцов

и соавт., 2021). МНК является перспективным соединением для получения различных производных с более высокой степенью противоопухолевой активности.

МП и ППА способны ингибировать разные ферменты и потому могут использоваться для профилактики и лечения различных заболеваний (атеросклероз, ожирение и др.). Гиполипидемический механизм МП заключается, в основном, в снижении уровня липидов в крови и в предотвращении атеросклероза за счет увеличения холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) или снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (Liu et al., 2018). Монасцин и анкафлавин снижали уровень ЛНП и сохраняли содержание ЛВП. Эти пигменты ингибировали экспрессию ацетил-коэнзима А-ацетилтрансферазы, микросомального белка-переносчика триацилглицеринов и апопротеина В-100, тем самым

предотвращая сборку ЛНП (Lee et al., 2018). Эфир-холестерин-переносимый белок (СЕТР), ингибирование которого помогает поддерживать высокий уровень холестерина ЛВП в крови, является мишенью для лечения атеросклероза. ППА оказывали ингибирующее действие на СЕТР, среди которых производные L-Thg и L-Tug проявляли самую высокую ингибирующую активность (IC_{50} 1.0 и 2.3 мкМ соответственно) (Jang et al., 2014).

Ингибиторы протеин-тирозин фосфатазы типа 1В (РТР1В) используют для лечения метаболического синдрома и для терапии онкологических заболеваний. Скрининг потенциальных ингибиторов РТР1В из красного риса показал, что монаскорубрамин проявлял селективную ингибирующую активность в отношении РТР1В (Jin et al., 2016). Монаскотинаты действуют как агонисты РРА γ (рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом) и могут использоваться для профилактики и/или лечения резистентности к инсулину при сахарном диабете 2 типа (Wu et al., 2018).

БИОТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ МП

За последнее десятилетие многие исследования были сосредоточены на оптимизации процесса биотехнологического производства МП. Было разработано несколько методов повышения производительности и цветовой гаммы МП, включая скрининг и мутагенез штаммов, иммобилизацию микробных клеток, нокаут генов, получение рекомбинантных штаммов и оптимизацию условий культивирования. Благодаря проведенным исследованиям, были выявлены факторы, влияющие на процесс ферментации и выход продуктов: способ культивирования, состав питательных сред (источник углерода и азота, соотношение С/Н, кофакторы, поверхностно-активные вещества, промежуточные соединения цикла трикарбоновых кислот), тип и возраст инокулята (споры и мицелий), температура, рН, уровень кислорода и скорость перемешивания, свет, влажность, а также экстракция и очистка пигментов (Chen et al., 2020; Karla et al., 2020; Morales-Oyervides et al., 2020; Pavesi et al., 2021). Описания основных методов, повышающих производительность процессов получения пигментов и регуляции их цвета, сосредоточены в нескольких областях.

Одним из подходов является оптимизация процесса путем подбора наиболее эффективных углеродных субстратов. Грибы *Monascus* выращивали в средах с разными источниками углерода: сахароза, мальтоза, глицерин, лактоза, глюкоза и т.д. При использовании глицерина *M. purpureus* продуцировал значительные количества желтых и красных пигментов, количество которых увеличивалось с повышением концентрации субстрата (Shi et al., 2021). На уровне экспрессии генов по-

казано, что это связано с образованием в процессе гликолиза и метаболизма углерода большого количества предшественников, участвующих в биосинтезе пигментов. При этом биомасса грибов и биосинтез пигментов штаммами *Monascus* достигали максимальных значений при отношении углерода к азоту 9 : 1. Продукция пигментов и условия проведения процесса сильно зависят от того, осуществляется ли культивирование в жидкой среде или на твердом субстрате (Johns, Stuart, 1991; Embaby et al., 2018). Другим важным подходом является удешевление себестоимости конечной продукции за счет использования максимально дешевых субстратов – отходов сельского хозяйства и связанных с ним производств (Bühler et al., 2013; Liu et al., 2020; Asghari et al., 2021; Chen et al., 2021).

Производство пигментов определенной цветовой гаммы выгодно, поскольку это устраняет этапы разделения пигментов нужного цвета на стадии очистки и выделения. Поэтому еще одним подходом является получение на стадии культивирования чистых экстрактов, преимущественно одного цвета, содержащих меньшее количество ненужных веществ (Venil et al., 2020). Цвет пигментов, продуцируемых грибами, зависит от источника азота и рН среды (Shi et al., 2015). У *Monascus* нитратная форма азота способствовала образованию только оранжевых и желтых пигментов. Аммонийная форма азота, аминокислоты, первичные амины, аминоксахара и др. были наиболее благоприятны для биосинтеза красных пигментов у *Monascus*, *Talaromyces* и *Aspergillus* (Pimenta et al., 2020). Показано, что цвет и продукция пигментов, продуцируемых грибами, зависит от рН среды культивирования. Наибольшая продукция красных и желтых пигментов *M. purpureus* была получена при исходной величине рН 5.0 (Agboyibor et al., 2019). В кислых условиях у *M. ruber* и *M. anka* были получены преимущественно оранжевые и желтые компоненты (Li et al., 2019). Пигменты с различными оттенками синтезировались *T. amestolkiae* DPUA 1275 в зависимости от начального значения рН среды. В нейтральных и щелочных условиях синтезировались темно-желтые пигменты, а пигменты темно-красного цвета были получены в кислых условиях (Oliveira et al., 2019).

Интересным направлением биотехнологических исследований являются работы по стимулированию образования пигментов грибами при окислительном стрессе. В качестве мягко воздействующего фактора рассматривают облучение голубой или даже ультрафиолетовой частью спектра (Chen et al., 2017). По данным (Huang et al., 2017) при окислительном стрессе, вызванном H_2O_2 , наблюдалось увеличение накопления водорастворимого желтого пигмента. Авторы показали, что это повышение происходило за счет усиления экспрес-

сии соответствующих генов и за счет увеличения количества предшественников биосинтеза пигмента. Сходным примером в развитии метода стимуляции образования пигментов окислителями является работа, где добавление в среду перекисных солей увеличивало продукцию каротиноидных пигментов у принципиально другой группы грибов (красных дрожжей *Rhodospiridium sphaerocarum* и *R. diobovatum*) на 130–140% по сравнению с контролем (Ячкула и соавт., 2021). Стратегии кофакторной метаболической инженерии, такие как добавление экзогенных кофакторов, обеспечение электролитной стимуляции во время погруженного культивирования, инактивация NADH-хиноноксидоредуктазы у *M. purpureus* увеличивало образование желтого пигмента (Liu et al., 2021).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Азафилоновые пигменты грибов *Monascus* могут широко применяться в пищевой, косметической, медицинской и текстильной промышленности в качестве безвредных натуральных красителей. Более того, многие из этих соединений и их производных обладают функциональной физиологической активностью и могут стать отличным ресурсом для проектирования и разработки новых терапевтических средств в будущем. В качестве альтернативных источников монаскоподобных пигментов, помимо представителей рода *Monascus*, в обзоре рассмотрены грибы *Talaromyces* и *A. cavernicola*, которые не синтезируют микотоксин (цитринин) и могут безопасно использоваться в крупномасштабном производстве.

Показано, что в результате простой реакции нуклеофильного замещения в оранжевых пигментах с соответствующими аминами можно получить разнообразные красные пигменты, в том числе такие, которые обладают не только улучшенными характеристиками для использования в качестве пищевых красителей (лучшей растворимостью, фотостабильностью и др.), но и большей функциональной активностью для их возможного терапевтического применения. В связи с этим разработка и конструирование новых пигментов для новых стратегий лечения болезней, в особенности онкологических, должны быть ориентированы на детальное определение химической структуры и механизма действия, лежащего в основе фармакологической активности.

Биотехнологические исследования последних десятилетий выявили несколько факторов, влияющих на процесс получения азафилоновых пигментов грибами. Подбор подходящих условий для культивирования, например, источников азота и pH среды культивирования, позволяет задавать соотношения продуцируемых красных и желтых пигментов. Использование дешевого растительного сырья или его отходов позволяет существен-

но снижать себестоимость продукции. В целом, грибы, продуцирующие азафилоновые соединения, являются надежной промышленной основой для эффективного биосинтеза пигментов определенной цветовой гаммы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит материалов, полученных с использованием животных в качестве объектов исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Рысцов Г.К., Антипова Т.В., Зайцев К.В., Земскова М.Ю. Противоопухолевая активность монасникотиновой кислоты, выделенной из гриба *Aspergillus cavernicola* // Биоорганическая химия. 2021. Т. 47. Р. 162–172.
- Rystov G.K., Antipova T.V., Zaitsev K.V., Zemskova M.Y. Antitumor activity of monasnicotinic acid isolated from the fungus *Aspergillus cavernicola* // Russ. J. Bioorg. Chem. (Moscow). 2021. V. 47. P. 307–316.
<https://doi.org/10.1134/S1068162021010209>
- Ячкула А.А., Делеган Я.А., Антипова Т.В., Вайнштейн М.Б. Действие персульфатов на накопление красных каротиноидов в культурах дрожжей: *Rhodospiridium sphaerocarum*, *R. diobovatum* и *Rhodotorula glutinis* // Биотехнология. 2021. Т. 37. № 3. С. 20–28.
<https://doi.org/10.21519/0234-2758-2021-37-3-20-28>
- Agboyibor C., Kong W.-B., Zhang A.-M., Niu S.-Q. Nutrition regulation for the production of *Monascus* red and yellow pigment with submerged fermentation by *Monascus purpureus* // Biocatal. Agric. Biotechnol. 2019. V. 21. P. 101276.
<https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101276>
- Akihisa T., Tokuda H., Ukiya M., Kiyota A., Yasukawa K., Sakamoto N., Kimura Y., Suzuki T., Takayasu J., Nishino H. Anti-tumor-initiating effects of monascin, an azaphilone pigment from the extract of *Monascus pilosus* fermented rice (red-mold rice) // Chem. Biodivers. 2005. V. 2. P. 1305–1309.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.200590101>
- Al Reza M.S., Hasan M.M., Kamruzzaman M., Hossain M.I., Zubair M.A., Bari L., Abedin M.Z., Reza M.A., Khalid-Bin-Ferdous K.M., Haque K.M.F., Islam K., Ahmed M.U., Hossain M.K. Study of a common azo food dye in mice model: Toxicity reports and its relation to carcinogenicity // Food Sci. Nutr. 2019. V. 7. P. 667–677.
<https://doi.org/10.1002/fsn3.906>
- Antipova T.V., Zaitsev K.V., Zhrebker A.Ya., Tafeenko V.A., Baskunov B.P., Zhelifonova V.P., Ivanushkina N.E., Kononikhin A.S., Nikolaev E.N., Kozlovsky A.G. Monasnicotinic acid, a novel pyridine alkaloid of the fungus *Aspergillus cavernicola*: isolation and structure establishment // Mendeleev Commun. 2018. V. 28. № 1. P. 55–57.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.01.018>
- Antipova T.V., Zhelifonova V., Zaitsev K.V., Zhrebker A., Baskunov B., Oprunenko Y.F. Formation of azaphilone pig-

- ments and monascinic acid by the fungus *Aspergillus cavernicola* // J. Agric. Food Chem. 2022. V. 70. P. 7122–7129.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c01952>
- Arai T., Kojima R., Motegi Y., Kato J., Kasumi T., Ogihara J. PP-O and PP-V, *Monascus* pigment homologues, production, and phylogenetic analysis in *Penicillium purpurogenum* // Fungal Biol. 2015. V. 119. P. 1226–1236.
<https://doi.org/10.1016/j.funbio.2015.08.020>
- Asghari M., Jahadi M., Hesam F., Ghasemi-Sepro N. Optimization of *Monascus* pigment production on date waste substrates using solid state fermentation // Appl. Food Biotechnol. 2021. V. 8. P. 247–254.
<https://doi.org/10.22037/afb.v8i3.34278>
- Bakthavachalu P., Kannan S.M., Qoronfleh M.W. Food color and autism: a meta-analysis // Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management. Advances in Neurobiology / Eds. Essa M.M., Qoronfleh M.W. Berlin—Heidelberg, Germany: Springer, 2020. V. 24. P. 481–504.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_15
- Benkhaya S., M'rabet S., El Harfi A. Classifications, properties, recent synthesis and applications of azo dyes // Heliyon. 2020. V. 6. P. e03271.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03271>
- Blanc P.J., Loret M.O., Goma G. Production of citrinin by various species of *Monascus* // Biotechnol. Lett. 1995. V. 17. P. 291–294.
- Bühler R.M.M., Dutra A.C., Vendruscolo F., Moritz D.E., Nino J.L. *Monascus* pigment production in bioreactor using a co-product of biodiesel as substrate // Food Sci. Technol. 2013. V. 33. Suppl. 1. P. 9–13.
<https://doi.org/10.1590/S0101-20612013000500002>
- Camphausen K., Chiu H.W., Fang W.H., Chen Y.L., Wu M.D., Yuan G.F., Ho S.Y., Wang Y.J. Monascopiloin enhances the radiation sensitivity of human prostate cancer cells by stimulating endoplasmic reticulum stress and inducing autophagy // PLoS One. 2012. V. 7. P. e40462.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040462>
- Chaudhary V., Katyal P., Poonia A. K., Kaur J., Puniya A.K., Panwar H. Natural pigment from *Monascus*: the production and therapeutic significance // J. Appl. Microbiol. 2021. P. 1–21.
<https://doi.org/10.1111/jam.15308>
- Chen Ch., Tao H., Chen W., Yang B., Zhou X., Luo X., Liu Y. Recent advances in the chemistry and biology of azaphilones // RSC Adv. 2020. V. 10. P. 10197–10220.
<https://doi.org/10.1039/D0RA00894J>
- Chen W., Chen R., Liu Q., He Yi., He K., Ding X., Kang L., Guo X., Xie N., Zhou Y., Lu Y., Cox R.J., Molnár I., Li M., Shao Y., Chen F. Orange, red, yellow: biosynthesis of azaphilone pigments in *Monascus* fungi // Chem. Sci. 2017. V. 8. P. 4917–4925.
- Chen W., Feng Y., Molnár I., Chen F. Nature and nurture: confluence of pathway determinism with metabolic and chemical serendipity diversifies *Monascus azaphilone* pigments // Nat. Prod. Rep. 2019. V. 36. P. 561–572.
<https://doi.org/10.1039/c8np00060c>
- Chen W., He Y., Zhou Y., Shao Y., Feng Y., Li M., Chen F. Edible filamentous fungi from the species *Monascus*: early traditional fermentations, modern molecular biology, and future genomics // Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. 2015. V. 14. P. 555–567.
- Chen X., Yan J., Chen J., Gui R., Wu Y., Li N. Potato pomace: An efficient resource for *Monascus* pigments production through solid-state fermentation // J. Biosci. Bioeng. 2021. V. 132. P. 167–173.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2021.03.007>
- Choe D., Song S.M., Shin C.S., Johnston T.V., Ahn H.J., Kim D., Ku S. Production and characterization of anti-inflammatory *Monascus* pigment derivatives // Foods. 2020. V. 9. P. 858.
<https://doi.org/10.3390/foods9070858>
- Curtin T.P., Reilly J. Sclerotiorine, C₂₀H₂₀O₅Cl, a chlorine-containing metabolite product of *Penicillium sclerotiorin* van Beyma // Biochem. J. 1940. V. 34. P. 1418–1421.
- Dufossé L. Pigments, microbial // Encyclopedia of Microbiology (4th ed). 2019. P. 579–594.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.13091-2>
- Embaby A.M., Hussein M.N., Hussein A. *Monascus* orange and red pigments production by *Monascus purpureus* ATCC16436 through co-solid state fermentation of corn cob and glycerol: An eco-friendly environmental low cost approach // PLoS One. 2018. V. 13. P. e0207755.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207755>
- Faustino M., Veiga M., Sousa P., Costa E. M., Silva S., Pintado M. Agro-food byproducts as a new source of natural food additives // Molecules. 2019. V. 24. P. 1056.
<https://doi.org/10.3390/molecules24061056>
- Frisvad J.C., Yilmaz N., Thrane U., Rasmussen K.B., Houbraken J., Samson R.A. *Talaromyces atrovirens*, a new species efficiently producing industrially relevant red pigments // PLoS One. 2013. V. 8. P. e84102.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084102>
- Ho B.Y., Pan T.M. The *Monascus* metabolite monacolin K reduces tumor progression and metastasis of Lewis lung carcinoma cells // J. Agric. Food Chem. 2009. V. 57. P. 8258–8265.
- Hsu L.C., Hsu Y.W., Liang Y.H., Liaw C.C., Kuo Y.H., Pan T.M. Induction of apoptosis in human breast adenocarcinoma cells MCF-7 by monapurpyridine A, a new azaphilone derivative from *Monascus purpureus* NTU 568 // Molecules. 2012. V. 17. P. 664–673.
- Hsu Y.W., Hsu L.C., Chang C.L., Liang Y.H., Kuo Y.H., Pan T.M. New anti-inflammatory and anti-proliferative constituents from fermented red mold rice *Monascus purpureus* NTU 568 // Molecules. 2010. V. 15. P. 7815–7824.
- Huang T., Tan H.L., Lu F.J., Chen G., Wu Z.Q. Changing oxidoreduction potential to improve water-soluble yellow pigment production with *Monascus ruber* CGMCC 10910 // Microb. Cell Fact. 2017. V. 16. P. 208.
<https://doi.org/10.1186/s12934-017-0828-0>
- Isbrandt T., Tolborg G., Ødum A., Workman M., Larsen T.O. Atrovirensins: a new subgroup of *Monascus* pigments from *Talaromyces atrovirens* // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2020. V. 104. P. 615–622.
- Jackman G.B., Robertson A., Travers R.B., Whalley W.B. The chemistry of fungi. Part XXXIV. Rotiorin, a metabolite of *Penicillium sclerotiorum* van Beyma // J. Chem. Soc. 1958. V. 372. P. 1825–1832.
- Jang H., Choe D., Shin C.S. Novel derivatives of *Monascus* pigment having a high CETP inhibitory activity // Nat.

- Prod. Res. 2014. V. 28. P. 1427–1431.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2014.905561>
- Jin Y., Cheng X., Jiang F., Guo Z., Xie J., Fu L. Application of the ultrafiltration-based LC-MS approach for screening PTP1B inhibitors from Chinese red yeast rice // *Anal. Methods*. 2016. V. 8. P. 353–361.
<https://doi.org/10.1039/C5AY01767J>
- Johns M.R., Stuart D.M. Production of pigments by *Monascus purpureus* in solid culture // *J. Ind. Microbiol.* 1991. V. 8. P. 23–28.
<https://doi.org/10.1007/BF01575587>
- Jung H., Kim C., Kim K., Shin C.S. Color characteristics of *Monascus* pigments derived by fermentation with various amino acids // *J. Agric. Food Chem.* 2003. V. 51. P. 1302–1306.
<https://doi.org/10.1021/jf0209387>
- Kalra R., Conlan X.A., Goel M. Fungi as a potential source of pigments: harnessing filamentous fungi // *Front Chem.* 2020. V. 8. P. 369.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00369>
- Kim C., Jung H., Kim Y.O., Shin S.C. Antimicrobial activities of amino acid derivatives of monascus pigments // *FEMS Microbiol. Lett.* 2006. V. 264. P. 117–124.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00451.x>
- Klimek M., Wang S., Ogunkanmi A. Safety and efficacy of red yeast rice (*Monascus purpureus*) as an alternative therapy for hyperlipidemia // *P & T*. 2009. V. 34. P. 313–327.
- Lagashetti A.C., Dufossé L., Singh S.K., Singh P.N. Fungal pigments and their prospects in different industries // *Microorganisms*. 2019. V. 7. P. 604.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7120604>
- Lee C.L., Wen J.Y., Hsu Y.W., Pan T.M. The blood lipid regulation of *Monascus*-produced monascin and ankaflavin via the suppression of low-density lipoprotein cholesterol assembly and stimulation of apolipoprotein A1 expression in the liver // *J. Microb. Immun. Infection*. 2018. V. 51. P. 27–37.
<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.06.003>
- Li L., Chen S., Gao M., Ding B., Zhang J., Zhou Y., Liu Y., Yang H., Wu Q., Chen F. Acidic conditions induce the accumulation of orange *Monascus* pigments during liquid-state fermentation of *Monascus ruber* M7 // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019. V. 103. P. 8393–8402.
- Liu J., Luo Y., Guo T., Tang C., Chai X., Zhao W., Bai J., Lin Q. Cost-effective pigment production by *Monascus purpureus* using rice straw hydrolysate as substrate in submerged fermentation // *J. Biosci. Bioeng.* 2020. V. 129. P. 229–236.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2019.08.007>
- Liu J., Wu J., Cai X., Zhang C., Liang Y., Lin Q. Regulation of secondary metabolite biosynthesis in *Monascus purpureus* via cofactor metabolic engineering strategies // *Food Microbiol.* 2021. V. 95. P. 103689.
<https://doi.org/10.1016/j.fm.2020.103689>
- Liu L., Wang Z. Azaphilone alkaloids: prospective source of natural food pigments // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2022. V. 106. P. 469–484.
<https://doi.org/10.1007/s00253-021-11729-6>
- Liu L., Zhao J., Huang Y., Xin Q., Wang Z. Diversifying of chemical structure of native *Monascus* pigments // *Front. Microbiol.* 2018. V. 9. P. 1–12.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03143>
- Mapari S.A., Meyer A.S., Thrane U., Frisvad J.C. Identification of potentially safe promising fungal cell factories for the production of polyketide natural food colorants using chemotaxonomic rationale // *Microb. Cell Fact.* 2009. V. 8. P. 24.
<https://doi.org/10.1186/1475-2859-8-24>
- Mapari S.A.S., Meyer A.S., Thrane U. Colorimetric characterization for comparative analysis of fungal pigments and natural food colorants // *J. Agric. Food Chem.* 2006. V. 54. P. 7028–7035.
<https://doi.org/10.1021/jf062094n>
- Martínková L., Jzlová P., Veselý D. Biological activity of polyketide pigments produced by the fungus *Monascus* // *J. Appl. Microbiol.* 2008. V. 79. № 6. P. 609–616.
- Morales-Oyervides L., Ruiz-Sánchez J.P., Oliveira J.C., Sousa-Gallagher M.J., Méndez-Zavala A., Giuffrida D., Dufossé L., Montañez J. Biotechnological approaches for the production of natural colorants by *Talaromyces/Penicillium*: a review // *Biotechnol. Adv.* 2020. V. 43. P. 107601.
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107601>
- Ogihara J., Kato J., Oishia K., Fujimoto Y. Biosynthesis of PP-V, a monascorubramine homologue, by *Penicillium* sp. AZ // *J. Biosci. Bioeng.* 2000. V. 90. P. 678–680.
[https://doi.org/10.1016/S1389-1723\(00\)90017-3](https://doi.org/10.1016/S1389-1723(00)90017-3)
- Oliveira F., Pedrolli D.B., Teixeira M.F.S., Ebinuma V.C.S. Water-soluble fluorescent red colorant production by *Talaromyces amestolkiae* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019. V. 103. P. 6529–6541.
- Osmanova N., Schultze W., Ayoub N. Azaphilones: a class of fungal metabolites with diverse biological activities // *Phytochem. Rev.* 2010. V. 9. P. 315–342.
<https://doi.org/10.1007/s11101-010-9171-3>
- Patakova P. *Monascus* secondary metabolites: production and biological activity // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2013. V. 40. P. 169–181.
<https://doi.org/10.1007/s10295-012-1216-8>
- Pavesi C., Flon V., Mann S., Leleu S., Prado S., Franck X. Biosynthesis of azaphilones: a review // *Nat. Prod. Rep.* 2021. V. 38. P. 1058–1071.
<https://doi.org/10.1039/D0NP00080A>
- Petersen T.I., Kroll-Moller P., Larsen T.O., Ødum A.S.R. A novel class of pigments in *Aspergillus* // *Patent Application WO 2020/094830 A1*, 2020.
- Pimenta L.P.C., Gomes D.C., Cardoso P.G., Takahashi J.A. Recent findings in azaphilone pigments // *J. Fungi*. 2021. V. 7. P. 541.
<https://doi.org/10.3390/jof7070541>
- Sabater-Vilar M., Maas R.F.M., Fink-Gremmels J. Mutagenicity of commercial *Monascus* fermentation products and the role of citrinin contamination // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 1999. V. 444. P. 7–16.
[https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(99\)00095-9](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(99)00095-9)
- Shi J., Zhao W., Lu J., Wang W., Yu X., Feng Y. Insight into *Monascus* pigments production promoted by glycerol based on physiological and transcriptome analyses // *Proc. Biochem.* 2021. V. 102. P. 141–149.
<https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.12.006>
- Shi K., Song D., Chen G., Pistolozzi M., Wu Z., Quan L. Controlling composition and color characteristics of *Monascus* pigments by pH and nitrogen sources in submerged fermentation // *J. Biosci. Bioeng.* 2015. V. 120. P. 145–154.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2015.01.001>

- Shi Y.C., Pan T.M. Beneficial effects of *Monascus purpureus* NTU 568-fermented products: a review // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2011. V. 90. P. 1207–1217.
<https://doi.org/10.1007/s00253-011-3202-x>
- Su N.W., Lin Y.L., Lee M.H., Ho C.Y. Ankaflavin from *Monascus*-fermented red rice exhibits selective cytotoxic effect and induces cell death on Hep G2 cells // J. Agric. Food Chem. 2005. V. 53. P. 1949–1954.
- Sun J.M., Kim S.J., Kim G.W., Rhee J.K., Kim N.D., Jung H., Jeun J., Lee S.H., Han S.H., Shin C.S., Oh J.W. Inhibition of hepatitis C virus replication by *Monascus* pigment derivatives that interfere with viral RNA polymerase activity and the mevalonate biosynthesis pathway // J. Antimicrob. Chemother. 2012. V. 67. P. 49–58.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkr432>
- Tan H., Xing Z., Chen G., Tian X., Wu Z. Evaluating antitumor and antioxidant activities of yellow *Monascus* pigments from *Monascus ruber* fermentation // Molecules. 2018. V. 23. P. 3242.
<https://doi.org/10.3390/molecules23123242>
- Tuli H.S., Chaudhary P., Beniwal V., Sharma A.K. Microbial pigments as natural color sources: current trends and future perspectives // J. Food Sci. Technol. 2015. V. 52. P. 4669–4678.
<https://doi.org/10.1007/s13197-014-1601-6>
- Vendruscolo F., Bühler R.M.M., Carvalho J.C., Oliveira D., Moritz D.E., Schmidell W., Ninow J.L. *Monascus*: a reality on the production and application of microbial pigments // Appl. Biochem. Biotechnol. 2016. V. 178. P. 211–223.
<https://doi.org/10.1007/s12010-015-1880-z>
- Venil C.K., Velmurugan P., Dufossé L., Devi P.R., Ravi A.V. Fungal pigments: potential coloring compounds for wide ranging applications in textile dyeing // J. Fungi. 2020. V. 6. P. 68.
<https://doi.org/10.3390/jof6020068>
- Wong H.C., Koehler P.E. Production of water-soluble *Monascus* pigments // J. Food Sci. 1983. V. 48. P. 1200–1203.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1983.tb09191.x>
- Woo P.C., Lam C.W., Tam E.W.T., Lee K.C., Yung K.K.Y., Leung C.K.F., Sze K.H., Lau S.K.P., Yuen K.Y. The biosynthetic pathway for a thousand-year-old natural food colorant and citrinin in *Penicillium marneffeii* // Sci. Rep. 2014. V. 4. P. 6728.
<https://doi.org/10.1038/srep06728>
- Wu M.D., Cheng M.J., Yech Y.J., Chen Y.L., Chen K.P., Chen I.Sh., Yang P.Hs., Yuan G.F. Monasnicotines A–D, four new pyridine alkaloids from the fungal strain *Monascus pilosus* BCRC 38093 // Molecules. 2011. V. 16. P. 4719–4727.
<https://doi.org/10.3390/molecules16064719>
- Wu S., Liu L., Zhang X., Wang Z. Submerged culture of *Penicillium sclerotiorum* for production of rotiorin alkaloids by using biosynthetic and chemical catalytic cascade reactions // Proc. Biochem. 2021. V. 104. P. 10–18.
- Zheng Y., Zhang Y., Chen D., Chen H., Lin L., Zheng C., Guo Y. *Monascus* pigment rubropunctatin: a potential dual agent for cancer chemotherapy and phototherapy // J. Agric. Food Chem. 2016. V. 64. P. 2541–2548.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b05343>

Fungal Azaphilone Pigments as Promising Natural Colorants

T. V. Antipova^{1, *}, V. P. Zhelifonova¹, K. V. Zaitsev², and M. B. Vainshtein¹

¹Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms, Pushchino Scientific Centre of Biological Research, Russian Academy of Sciences, Pushchino, 142290 Russia

²Department of Chemistry, Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: tantipova@ibpm.pushchino.ru

Received May 23, 2022; revised June 23, 2022; accepted June 23, 2022

Abstract—Microscopic fungi form and excrete numerous and diverse secondary metabolites, including pigments of various colors, which may be used as an alternative to chemical and plant colorants used in industry. Azaphilone compounds, first discovered in fungi of the genus *Monascus*, are among the promising classes of fungal pigments. The review analyzes the publications on formation of azaphilone-type pigments in *Monascus* fungi, as well as in *Talaromyces* and *Aspergillus cavernicola*. Brief information is provided concerning the antimicrobial, antitumor, anti-inflammatory, and hypolipidemic activities of azaphilone pigments. Possible strategies for increasing the efficiency of the production process and directed synthesis of yellow, orange, and red pigments and their derivatives are discussed. In general, the review provides for assessment of the role of azaphilone pigments, as well as of the prospects and ways to expand their production for use as natural dyes in various fields.

Keywords: azaphilone pigments, fungi, *Monascus*, *Aspergillus cavernicola*, food colorants