

海藻来源的真菌天然产物研究进展

毛芬琴¹, 尹冰洁², 嵇艳兰¹, 沈小童¹, 刘文², 孙坤来^{2*}

¹德清县人民医院, 浙江 德清

²浙江海洋大学食品与药学学院, 浙江 舟山

收稿日期: 2022年7月21日; 录用日期: 2022年8月23日; 发布日期: 2022年9月1日

摘要

海洋蕴含丰富的动植物和微生物资源, 由于其特殊的环境(高压、高盐度、低温、低氧和寡营养等), 使得生存在海洋中的动植物和微生物的代谢产物具有特异性。海洋微生物往往共附生于海洋动植物, 它们之间存在着相互依赖和营养竞争等关系。因此, 海洋动植物内生微生物可能会产生某些化合物去竞争营养物质, 这些产物是获得先导化合物和新药前体的重要资源。本文综述了近年来, 从海洋褐藻、红藻和绿藻来源真菌天然产物研究进展, 以期海洋微生物活性先导化合物的发现提供借鉴。

关键词

海洋微生物, 海藻, 代谢产物, 先导化合物, 生物活性

Research Progress on Fungal natural Products Derived from Seaweed

Fenqin Mao¹, Bingjie Yin², Yanlan Ji¹, Xiaotong Shen¹, Wen Liu², Kunlai Sun^{2*}

¹Deqing County People's Hospital, Deqing Zhejiang

²School of Food and Pharmacy, Zhejiang Ocean University, Zhoushan Zhejiang

Received: Jul. 21st, 2022; accepted: Aug. 23rd, 2022; published: Sep. 1st, 2022

Abstract

The ocean is rich in animal, plant and microorganism resources. Due to its special environment (high pressure, high salinity, low temperature, low oxygen and oligotrophic, etc.), the metabolites of animals, plants and microorganisms living in the ocean are specific. Marine microorganisms are often co-exist with marine animals and plants, and there are relationships between them, such as

*通讯作者。

文章引用: 毛芬琴, 尹冰洁, 嵇艳兰, 沈小童, 刘文, 孙坤来. 海藻来源的真菌天然产物研究进展[J]. 自然科学, 2022, 10(5): 593-604. DOI: 10.12677/ojns.2022.105071

interdependence and nutrient competition. Therefore, endophytic microorganisms of marine plants and animals may produce compounds to compete for nutrients, and these products are important resources for obtaining lead compounds and precursors for new drugs. In this paper, the research progress on natural products of fungi derived from brown algae, red algae and green algae was reviewed in order to provide reference for the discovery of active lead compounds of marine microorganisms.

Keywords

Marine Microorganism, Algae, Metabolites, Lead Compounds, Bioactivity

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

从二十世纪六十年代以来, 科研工作者们从陆地生物获得的结构新奇、活性显著天然产物的几率不断在下降, 科学家们慢慢把目光投向尚未充分开发并且蕴含丰富生物资源的海洋。由于海洋具有特殊的环境(高压、高盐度、低温、低氧和寡营养等), 使得海洋生物代谢出一些结构新奇的生物活性产物去竞争营养物质[1]。从目前获得的海洋天然产物, 按照化学结构分类简单分为大环内酯类、聚醚类化合物、萜类、生物碱类、肽类、甾体类和含硫大环类化合物等; 按照生物活性分类简单分为抗菌素、抗肿瘤化合物、抗病毒化合物、生物毒素、酶抑制剂、免疫抑制剂等[2]。

在 1945 年, Giuseppe Brotzu 等人从地中海撒丁岛沿岸的污水排放口附近海水样本中分离得到一株产头孢菌素的真菌头孢霉 *Cephalosporium acremonium*。1961 年, Edward Abraham 和 Guy Newton 从头孢霉 *Cephalosporium acremonium* 代谢产物中分离到抗菌谱广的头孢霉素 C (Cephalosporin C), 并确定其结构[3]。

到 1969 年, 瑞士科学家 Borel 从海洋丝状真菌 *Tolyptocladium inflatum* 的培养液中分离得到环孢霉素 A (cyclosporin A), 1978 年被 FDA 批准为免疫抑制药物并进行临床应用[4]。瑞士诺华公司于 1984 年成功上市了环孢霉素 A 产品山地明, 并于 1995 年对山地明进行剂型改造, 形成了现在临床中广泛应用的新山地明[5]。

1996 年 Fukumoto 等人从海洋真菌焦曲霉 *Aspergillus ustus* NSC-F038 分离到的天然产物 Phenylahistin, 下一年 Kaneo Kanoh 等人阐述了 Phenylahistin 为对映异构体(R:S = 3:1), 并确定了绝对构型, 在活性测试中发现只有(-)-(S)-Phenylahistin 显示出细胞毒活性和制微管聚合使细胞周期停止在 G2/M 期[6]。后续深入活性研究中, Kaneo Kanoh 等人发现对以下八种肿瘤细胞系 A431 (人皮肤鳞癌细胞)、A549 (人肺癌细胞)、Hela (人卵巢癌细胞)、K562 (人慢性髓系白血病细胞)、MCF7 (人乳腺癌细胞)、WiDr (人大肠癌细胞)、TE-671 (人横纹肌瘤细胞)和 P388 (鼠白血病细胞)有很强的抑制作用, IC₅₀ 值范围为 $1.8 \times 10^{-7} \sim 3.7 \times 10^{-6}$ M [7]。Yoshio Hayashi 等人进一步优化 Phenylahistin 的生物活性以及消除手性, 合成了一系列 Phenylahistin 的类似物, 其中普那布林(Plinabulin NPI-2358)表现出很好的药物开发价值[8]。普那布林作为抗肿瘤候选药物, 目前已进入临床 III 期研究[9]。

海洋真菌具有很大研究价值和产生药物先导化合物的潜力, 近年来, 科研工作者们不断的从海洋藻类中分离到活性真菌菌株, 并产生了很多结构新奇的生物活性天然产物。以下简单综述近年来, 从海洋褐藻、红藻和绿藻来源真菌天然产物研究进展。

1.1. 海洋褐藻来源真菌天然产物

2012年, Hao-Fen Sun *et al.* 从褐藻 *Sargassum* 中分离得到一株文氏曲霉 *Aspergillus wentii* EN-48, 并在其发酵产物中分离到三个新的二萜类化合物 asperolides A-C (1~3) (见图 1), 以及五个类似物, 其中化合物 1 和 2 对各种肿瘤细胞系表现出弱活性[10]。后续又从该菌发酵产物中得到两个新的 secoanthraquinone 类化合物 wentiquinones A (4)和 B (5) (见图 1) [11]。2014年, Xin Li 从 *Aspergillus wentii* EN-48 发酵物中获得一个新的 secoanthraquinone 类化合物 wentiquinones C (6), 以及一个新的苯甲酰胺衍生物 7 (见图 1), 其中化合物 7 对 DPPH 自由基显示清除活性, IC_{50} 值为 $5.2 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ [12]。

2014年, Sherif S. Ebada *et al.* 从两株曲霉 BM-05 和 BM-05ML (德国赫尔戈兰岛海域的褐藻 *Sargassum*) 的共培养物中, 获得了一个新的环三肽 psychrophilin E (8) (见图 1), 化合物 8 对肿瘤细胞系 K562, HCT116 (人结肠癌细胞), A2780 (人卵巢癌细胞)和 A2780CisR (耐顺铂的人卵巢癌细胞)均显示出弱的抑制活性, IC_{50} 值范围为 $27.3\sim 67.8 \mu\text{M}$ [13]。

2014年, Olesya I. Zhuravleva *et al.* 从日本海拉祖尔纳亚湾采集的褐藻海黍子 *Sargassum miyabei* 表面分离到两株真菌 *Penicillium thomii* KMM 4645 和 *Penicillium lividum* KMM 4663, 并从它们发酵的乙酸乙酯萃取物中一共获得了七个新的 6,6-spiroketal 类化合物 sargassopenillines A-G (9~15) (见图 1), 其中化合物 9 和 10 含有与 6,6-螺缩酮部分稠合的芳环, 这是稀有的天然化合物。化合物 11 具有抑制致癌核因子 AP-1 的转录活性, IC_{50} 值为 $15 \mu\text{M}$ [14]。

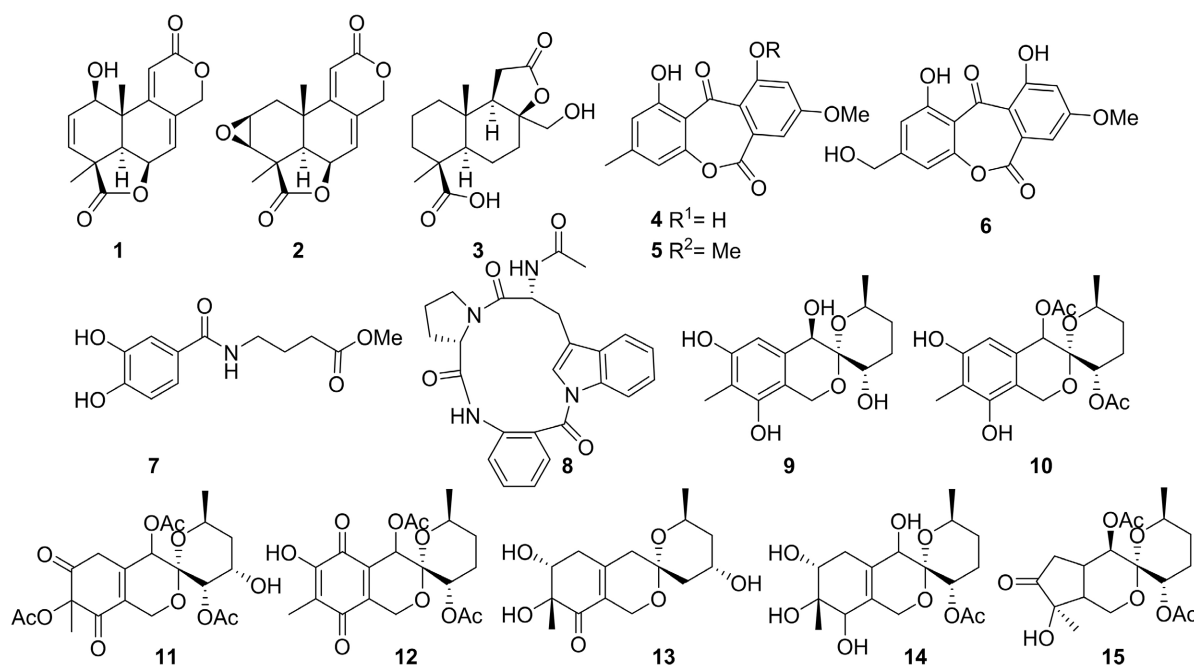


Figure 1. Structures of compound 1~15

图 1. 化合物 1~15 的结构式

2015年, 杨海滨从表面灭菌的马尾藻 *Sargassum sp.* 新鲜组织中(于 2009 年 7 月采自中国山东省烟台市沿海)分离出一株糙刺篮状菌 *Talaromyces* CF-16, 并从其发酵产物中获得一对新天然产物, 即喹啉衍生物对映异构体 19 和 20 (见图 2), 生物活性显示有弱的卤虫致死活性, LD_{50} 值分别为 97.8 和 $106.4 \mu\text{g/mL}$ [15]。

2016年, Maria P. Sobolevskaya *et al.*对真菌 *Penicillium thomii* KMM 4645 继续研究, 获得了一个新的萘类化合物 21, 以及三个新的呋喃-2-羧酸的衍生物 22~23 (见图 2), 并且化合物 21 对海洋软体动物 *Pseudocardium sachalinensis* 结晶茎中的 endo-1,3- β -D-葡聚糖酶具有显著的抑制活性, IC_{50} 值为 2×10^{-7} M [16]。

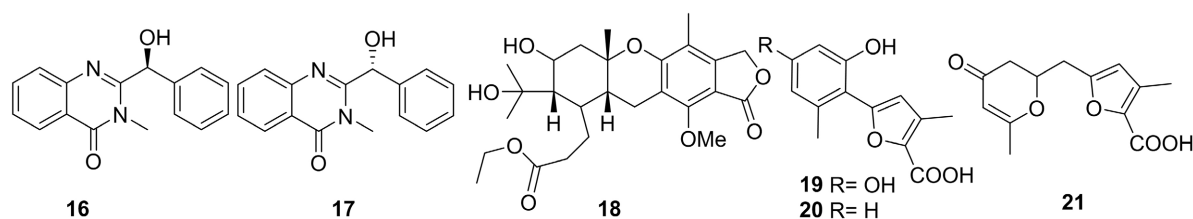


Figure 2. Structures of compound 16~21

图 2. 化合物 16~21 的结构式

2016年, Maria P. Sobolevskaya *et al.*对一株青霉 *Penicillium thomii* Maire KMM 4675 (日本海俄罗斯岛诺维克湾的褐藻 *Sargassum pallidum*)代谢产物研究, 获得了十一个新的聚酮类化合物 pallidopenillines (22~32) (见图 3), 并对以上化合物人前列腺癌细胞系 22Rv1, PC-3 和 LNCaP 进行细胞毒性研究, 结果显示 Pallidopenilline G (30)对 22Rv1 细胞系表现出细胞毒性, IC_{50} 值为 $9.8 \mu\text{M}$, 并且 1-acetylpallidopenilline A (23)和 30 浓度分别为 2 和 $1 \mu\text{M}$ 时, 能够抑制 40% 的 22Rv1 细胞集落生长[17]。

同年, 该研究组从来源于越南南海海域 *Padina* sp.褐藻的青霉 KMM 4672 的发酵物中, 获得了三个新的环二硫代二酮哌嗪类化合物 pretrichodermamides D-F (33~35), 以及两个已知的环二硫代二酮哌嗪类 pretrichodermamide C (36)和 N-methylpretrichodermamide B (37) (见图 3)。化合物 33~35 含有稀有的 1,2-恶唑烷部分, 并且 33 和 34 是相关生物碱中恶唑酮结合部分的第一个差向异构体。其中化合物 37 显示出对雄激素受体靶向治疗具有抗性的 22Rv1 人前列腺癌细胞的强细胞毒性[18]。

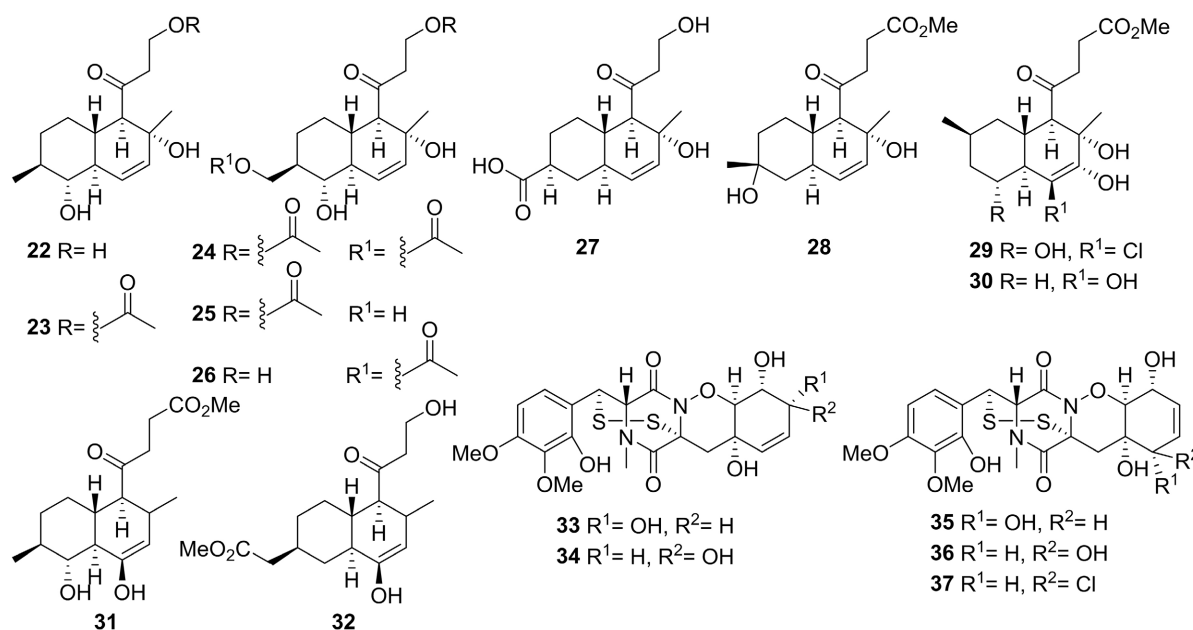


Figure 3. Structures of compound 22~37

图 3. 化合物 22~37 的结构式

2018年, Yin-Ping Song *et al.* 从中分离到一株从梗饱科真菌 *Trichoderma asperellum* cf44-2 (与2010年采集自中国舟山群岛(N30°01'20", E122°05'14")的褐藻 *Sargassum* sp. 组织), 并从菌株发酵产物中获得了三个新的没药烷衍生物 trichaspin (38), trichaspsides A (39) 和 B (40), 以及三个新的 cyclonerane sesquiterpenes 9-cycloneren-3,7,11-triol (41), 11-cycloneren-3,7,10-triol (42) 和 7,10-epoxycycloneran-3,11,12-triol (43), 以及一个 harziane 二萜 11-hydroxy-9-harzien-3-one (44) (见图4)。其中化合物38是具有乙基化没药烷新骨架, 39和40分别代表没药烷和去没药烷倍半萜的第一个氨基糖苷。生物活性显示, 化合物39、40、43和44对五种水产致病菌(*Vibrio parahaemolyticus*, *V. anguillarum*, *V. harveyi*, *V. splendidus*, and *Pseudoalteromonas citrea*)有弱的抑制活性, 39和40能够抑菌可能与其取代的氨基糖苷有关[19]。

Yin-Ping Song *et al.* 还从 *T. asperellum* cf44-2 的发酵物中获得一个高度转化麦角固醇衍生物 Tricholumin A (45) (见图4), 并发现45能抑制四种浮游植物(*Chattonella marina*, *Heterosigma akashiwo*, *Karlodinium veneficum* 和 *Prorocentrum donghaiense*), 其 IC_{50} 值分别为 0.56、0.37、0.59 和 0.27 $\mu\text{g/mL}$ 。并且对三株水产致病菌 *V. harveyi*, *V. splendidus* 和 *Pseudoalteromonas citre* 有弱的抑菌活性; 对农业致病真菌 *Glomerella cingulata* 也有抑制作用, 其 MIC 值为 12 $\mu\text{g/mL}$ [20]。

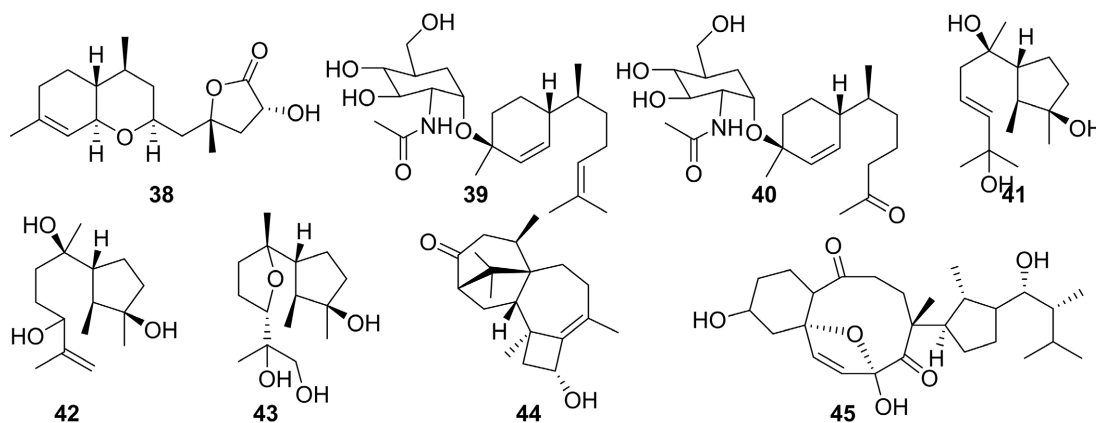


Figure 4. Structures of compound 38~45

图4. 化合物38~45的结构式

1.2. 海洋红藻来源真菌天然产物

2012年, RanRan Sun *et al.* 从真菌菌株 *Aspergillus wentii* pt-1 (于2010年5月从中国平潭岛海岸采集的表面灭菌海洋红藻 *G. flabelliformis* 的新鲜组织中分离)的次级代谢产物中获得了三个新的氧杂萜酮类化合物 yicathin A-C (46~48) (见图5)。化合物47显示对大肠杆菌有抑制活性, 抑菌圈直径为9 mm (10 $\mu\text{g/disk}$), 48对大肠杆菌, 金黄色葡萄球菌, 炭疽菌也有抑制作用, 抑菌圈直径分别为12、7.5、11 mm (10 $\mu\text{g/disk}$)。并且, 化合物46~48对盐水产致死有弱的活性, IC_{50} 值分别为0.20、0.22和0.30 μM [21]。

2014年, Peng Zhang *et al.* 从真菌菌株 *Paecilomyces variotii* EN-291 (2013年从中国山东省青岛海岸采集的红藻 *Grateloupia turuturu* 中分离)代谢产物中, 获得了一个新颖的含3H-氧杂环庚烷的生物碱, 即 varioxepine A (49) (见图5), 其结构是前所未有地缩合3,6,8-三氧杂双环[3.2.1]辛烷基, 并且49对植物病原真菌禾谷镰刀菌有抑制作用, 其 MIC 值为4 $\mu\text{g/mL}$ [22]。接着在2015年, 该研究者从 *Paecilomyces variotii* EN-291 的发酵产物中分离到两个新的含氧杂环庚烷的二酮哌嗪类生物碱, varioloids A (50) 和 B (51) (见图5), 并且51和52能够抑制植物病原真菌禾谷镰刀菌, MIC 值分别为8和4 $\mu\text{g/mL}$ [23]。

2015年, War War May Zin *et al.* 从真菌 *Neosartorya takakii* KUFC 7898 (采集自泰国 Samaesarn 岛海

洋红藻 *Amphiroa* sp.) 代谢产物中获得三个新化合物, meroditerpene sartorenol (52), 新天然产物 takakiamide (53) 和 tryptoquivaline U (54) (见图 5) [24]。

同年, 王佳宁从中国山东省烟台市采集的松节藻中分离到真菌 *Penicillium crustosum* EN-311, 并从菌株的 PDB 培养代谢产物中纯化鉴定了八个混源萜类化合物, 包括三个新化合物 55~57 (见图 5), 生物活性结果显示化合物 55 和 56 具有显著的卤虫致死活性, LD_{50} 值分别为 1.98 和 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [25]。

在 2016 年, Peng Zhang *et al.* 还从 *Paecilomyces variotii* EN-291 的发酵产物中分离鉴定了两个新的生物碱, varioloid C (58) 和 D (59) (见图 5), 对 58 和 59 进行细胞毒活性研究, 结果表明化合物对 58 和 59 对 A549、HCT116 和 HepG2 细胞系具有细胞毒活性, IC_{50} 值范围为 2.6~8.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [26] [27]。

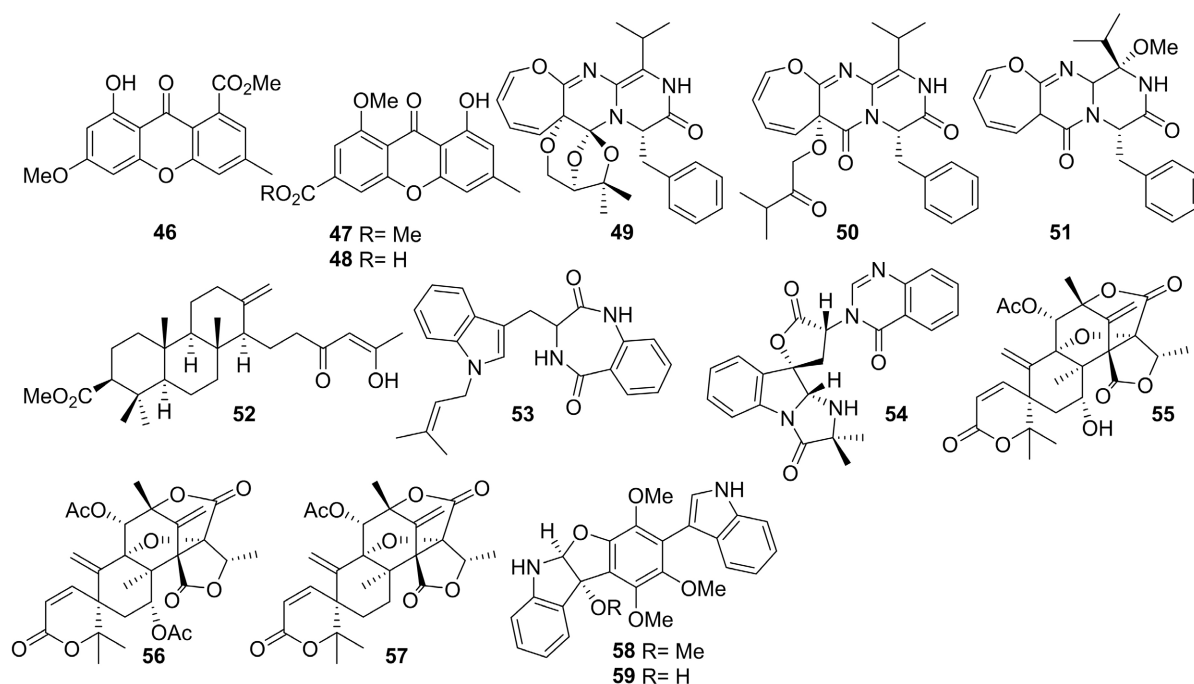


Figure 5. Structures of compound 46~59

图 5. 化合物 46~59 的结构式

2018 年, Zhen-Zhen Shi *et al.* 从海洋红藻 *Gracilaria vermiculophylla* 组织中分离出一株真菌 *Trichoderma virens* Y13-3, 通过发酵后从萃取物中获得三个新骨架的聚酮类化合物 trichorenins A-C (60~62) (见图 6), 活性研究发现化合物 60~62 分别能够有效地抑制浮游植物 *Chattonella marina* 和 *Karlodinium veneficum*, 其 IC_{50} 值分别为 0.41、0.56、0.41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 1.0、0.87、0.69 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [28]。同年, Zhen-Zhen Shi *et al.* 还从 *Trichoderma virens* Y13-3 发酵物中分离出八个新的胡萝卜烷型倍半萜 trichocarotins A-H (63~70) 和一个新的杜松烷型倍半萜 trichocadinin A (71) (见图 6), 63~70 的发现极大地增加了真菌来源胡萝卜烷型倍半萜分子多样性, 并且之前从未在真菌 *Trichoderma* sp. 中发现杜松烷型骨架, 抗海洋浮游生物活性结果显示, 化合物 65~67、69 对四种海洋浮游植物 (*Chattonella marina*, *Heterosigma akashiwo*, *Karlodinium veneficum*, *Prorocentrum donghaiense*) 有明显抑制作用, IC_{50} 值范围在 0.24~7.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间, 化合物 70 对 *Artemia salina* 有弱抑制作用, 半数致死浓度 (Median lethal concentration, LC_{50}) 值为 21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [29]。

2018 年, Dan Chen *et al.* 从未鉴定的海洋红藻组织 (采集自中国山东省青岛) 中分离出一株真菌 *Acremonium vitellinum*, 并且从真菌的代谢产物中获得了三个氯霉素衍生物 72~74 (见图 6), 其中 73 被报道为新天然

产物, 在抗棉铃虫 *Helicoverpa armigera* (Hübner) (Lepidoptera: Noctuidae) 上表现出强的杀虫性, LC_{50} 分别为 0.93 ± 0.05 、 0.56 ± 0.03 和 0.91 ± 0.06 mg/mL。研究者还对化合物 73 的杀虫活性深入了研究 73 对棉铃虫解毒和保护酶(谷胱甘肽 S-转移酶、过氧化氢酶)活性的影响, 以及对棉铃虫总抗氧化能力(T-AOC)的影响。并通过筛选棉铃虫基因序列, 鉴定了许多与杀虫剂靶标和解毒代谢相关的基因。通过使用 GO 和 KEGG 数据库对这些差异表达基因的功能预测, 发现 73 显著影响代谢过程, 生物过程和催化活性过程[30]。

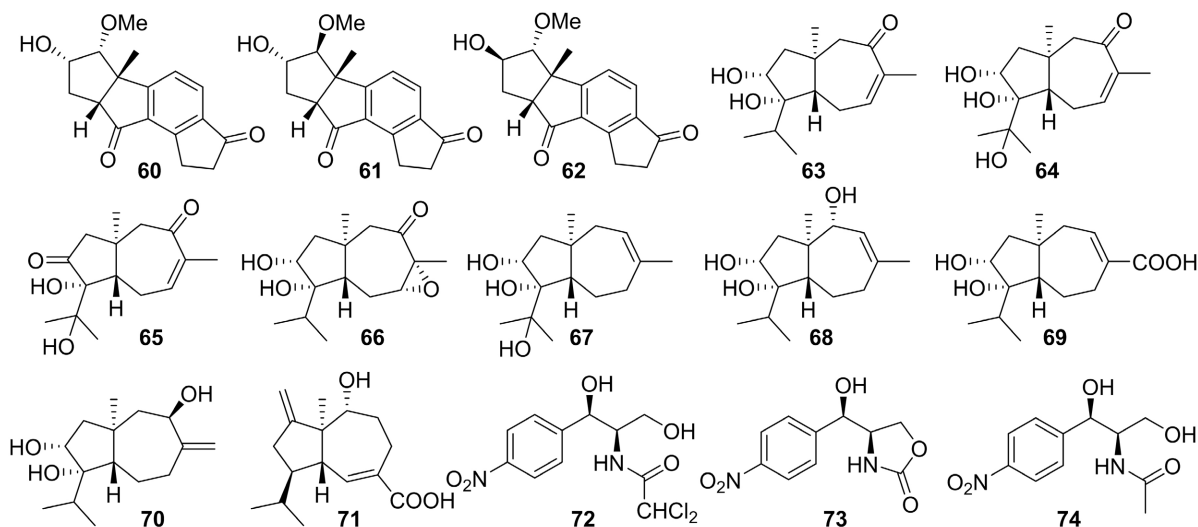


Figure 6. Structures of compound 60~74

图 6. 化合物 60~74 的结构式

2018 年 Sui-Qun Yang *et al.* 从菌株 *Aspergillus alabamensis* EN-547 (于 2016 年 6 月采自青岛二浴礁石区的一株日本仙菜 *Ceramium japonicum*) 中分离鉴定了两个新的二酮吗啉类衍生物 4-epi-seco-shornephine Amethylester (75) 和 4-epi-seco-shornephine A carboxylic acid (76), 一个新的高度共轭麦角甾酮类化合物(77) (见图 7), 抑菌结果显示 75~77 对 *Escherichia coli*、*Micrococcus luteus*、*Edwardsiella ictaluri* 和 *Vibrio alginolyticus* 有弱的抑制作用, MIC 值范围为 16~64 $\mu\text{g/mL}$ [31]。

同年, Sui-Qun Yang *et al.* 从聚多曲霉 *Aspergillus sydowii* EN-534 和桔青霉 *Penicillium citrinum* EN-535 (中国山东省青岛市海域采集的一株凹顶藻 *Laurencia okamurai* 样品中分离得到的两株内生真菌) 大米固体培养基共培养物中分离鉴定了十个桔霉素类衍生物, 其中包括两个新的化合物 seco-penicitrinol A (78) 和 penicitrinol L (79) (见图 7), 生物活性结果显示化合物 78 和 79 对 *E. ictaluri* 和 *V. alginolyticus* 有弱的抑制活性; 78 和 79 有弱的流感神经氨酸酶抑制活性, IC_{50} 值分别为 24.7 和 41.5 nM [32]。

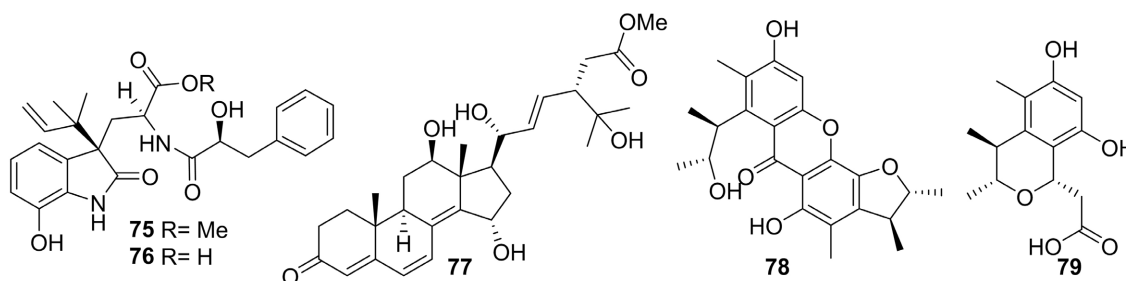


Figure 7. Structures of compound 75~79

图 7. 化合物 75~79 的结构式

1.3. 海洋绿藻来源真菌天然产物

2006年, Ana Kralj *et al.* 从真菌 *Emericella nidulans var. acristata* (来源于地中海撒丁岛采集的海洋绿藻) 代谢产物中获得两个新化合物 arugosins G (80) 和 H (81) (见图 8) [33]。同年, Anja Krick *et al.* 从来源于西班牙特内里费岛的海洋绿藻内生真菌 *Monodictys putredinis* 的代谢产物中, 获得了四个新的氧杂蒽酮 Monodictysin A-C (82~84), Monodictyxanthone (85), 以及一个新的二苯甲酮 Monodictyphenone (86) (见图 8), 活性研究结果显示化合物 83 具有抑制细胞色素 P450 1A 活性, IC_{50} 值为 $3.0 \mu\text{M}$, 化合物 83 和 84 作为 NAD(P)H: 醌还原酶(QR)的诱导物, 在小鼠 Hepa lcl7 细胞中显示出中等活性, CD 值(使醌还原酶活性加倍所需的浓度)分别为 12.0 和 $12.8 \mu\text{M}$ [34]。

2007年, Dong-Chan Oh *et al.* 从采集自巴布亚新几内亚的马当湾海藻 *Halimeda sp.* 中分离两株菌(海洋真菌 *Emericella sp.* 和海洋放线菌 *Salinispora arenicola*), 并从两者的共培养发酵物中获得两个新的环状缩酚酸肽 emericellamides A (87) 和 B (88) (见图 8)。活性研究表明, 化合物 87 和 88 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌显示出抗菌活性, MIC 值分别为 3.8 和 $6.0 \mu\text{M}$ [35]。

2013年, Nai-Yun Ji *et al.* 从真菌 *Aspergillus versicolor* dl-29 (来源于海洋绿藻 *Codium fragile*) 的发酵产物中, 获得了一个新颖的含氨基甲酸酯和氰基的生物碱 89 (见图 8), 抗海洋浮藻活性结果显示, 化合物 89 对海洋浮游植物 *Heterosigma akashiwo* 有抑制作用, 24 h 和 96 h 下的 EC_{50} 值分别为 6.3 和 $3.4 \mu\text{g/mL}$ [36]。

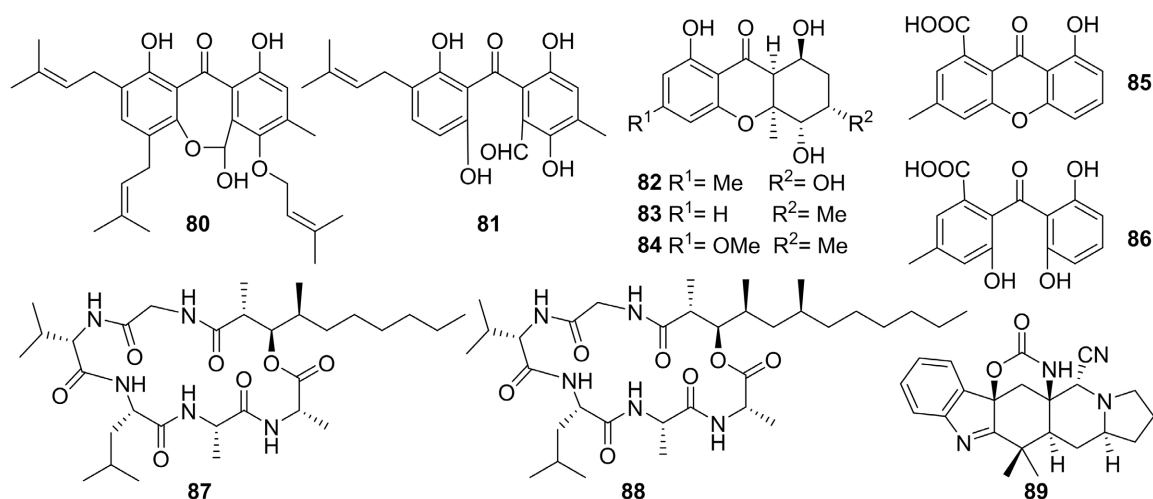


Figure 8. Structures of compound 80~89

图 8. 化合物 80~89 的结构式

2014年, 孙坤来对真菌 *Aspergillus terreus* OUCMDZ-2739 (中国山东省青岛市石老人海滩的海洋绿藻 *Enteromorpha prolifera* 新鲜组织) 次级代谢产物进行表观遗传修饰研究。在相同条件下通过 HPLC 显示, 添加组蛋白去乙酰化酶抑制剂 trichostatin A (TSA) 的发酵物中化合物变得丰富, 生物活性显示抗 MCF-7 和 K562 肿瘤细胞系活性增加, 并从添加了 $10 \mu\text{M}$ 的表观遗传修饰剂的菌株发酵产物中获得九个新的化合物 90~98, 以及两个已知的咪喃二酮类化合物 99 和 100 (见图 9) [37]。其中新化合物 95 显示出较强的 α -糖苷酶抑制活性, IC_{50} 值为 $24.8 \mu\text{M}$ 。已知化合物 99 显示出强的 α -糖苷酶抑制活性, 进一步研究了酶动力学, 结果表明它是一种反竞争性 α -葡萄糖苷酶抑制剂, K_i 值为 $1.42 \mu\text{M}$ 。抗肿瘤活性显示 96 对 K562 细胞系表现出抑制作用, IC_{50} 为 $9.5 \mu\text{M}$ 。已知化合物 100 对 MCF-7 和 K562 肿瘤细胞系均有抑制作用, IC_{50} 值分别为 10.1 和 $13.0 \mu\text{M}$ [38] [39]。

该研究者还对另一株真菌 *Penicillium* sp. OUCMDZ-770 (中国山东省青岛市石汇泉湾的海洋绿藻 *Enteromorpha prolifera* 新鲜组织)的次级代谢产物进行表观遗传修饰研究,从不添加修饰剂的发酵物中分离鉴定了两个新化合物 101 和 102 (见图 9),以及六个已知的二酮哌嗪类化合物,从添加组蛋白去乙酰化酶抑制剂丙戊酸钠(VPA)调节后的发酵物中分离到一个新的二酮哌嗪衍生物 103 (见图 9) [37]。

2015年, Xin Li *et al.*从真菌 *Penicillium oxalicum* EN-290 (中国山东省青岛市海岸采集的海洋绿藻 *Codium fragile*)的次级代谢产物中分离到两个新化合物,一个酚醛酰胺 methyl (Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-formamidoacrylate (104)和一个杂萜 15-hydroxydecuraturin A (105) (见图 9),其中化合物 104 显示出对金黄色葡萄球菌的有效活性, MIC 值为 2.0 $\mu\text{g/mL}$, 强于阳性对照(氯霉素, MIC 值为 4.0 $\mu\text{g/mL}$) [40]。

2015年,陈正波从未鉴定种属真菌 OUCMDZ-3416 (中国山东省青岛市栈桥海水浴场(E120°18'56.982", N36°03'56.42.659"))的浒苔样品的大米发酵产物中,分离鉴定了六个聚酮来源化合物,包括三个新化合物 106~108 (见图 9),其中两个为二聚体 107 和 108,并且两者的平面结构是一样的,但未确定化合物的绝对构型[41]。

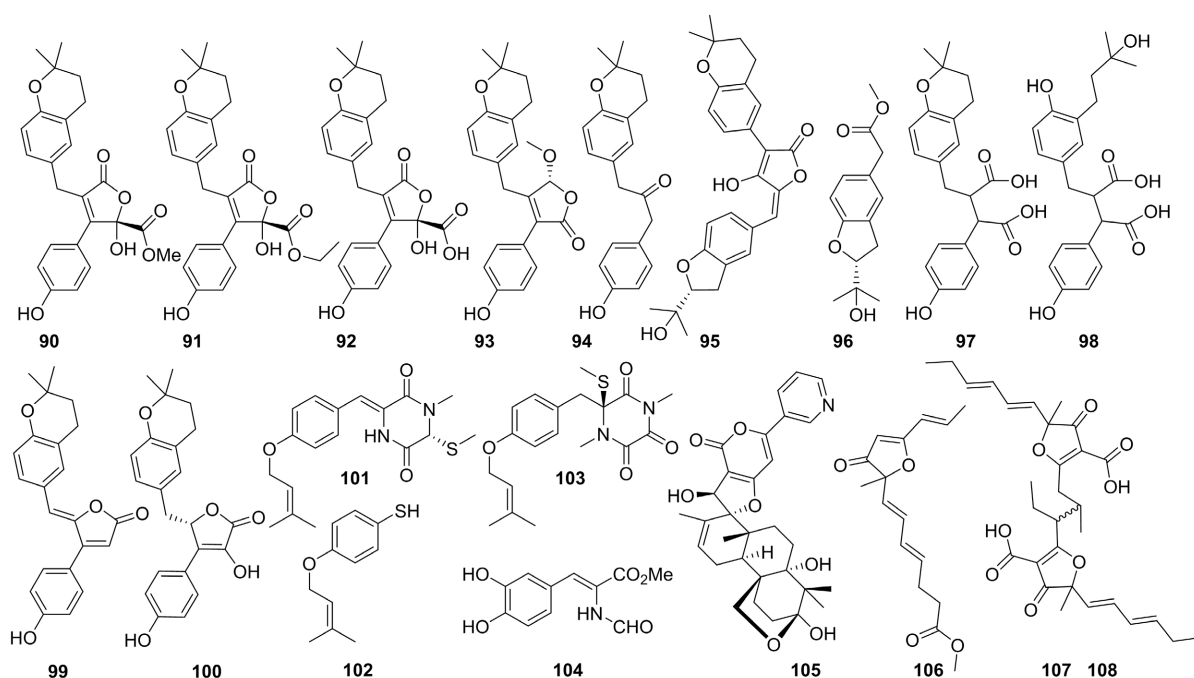


Figure 9. Structures of compound 90~108

图 9. 化合物 90~108 的结构式

2. 总结与展望

近十年来,海洋海藻来源微生物代谢产物的研究依然得到了很多研究学者的关注。国内外众多研究者不断从海藻来源微生物中获得了许多结构新颖和活性良好的化合物,这些化合物具有化学结构和生物活性多样性,它们的发现不仅仅是丰富了天然产物库,还是发现先导化合物重要来源,更是研制新药的不可缺少的一步。以上证实了海藻来源微生物是具有开发新药的潜力,是具有很大地科研价值。

海藻来源微生物可能因环境条件的差异,在现有的常规实验条件下不表达出丰富的产物或者是不表达产物。如何从细胞分子水平去调控这些微生物的生物合成途径,对于现在的科研条件来说是不小的挑战。期望在往后的科学研究中能有所突破,能为人类做出更多贡献。

基金项目

本文由德清县农业与社会发展科技计划项目(No. 2021SK10), 浙江省大学生科技创新活动计划(No. 2021R411035)资助。

参考文献

- [1] 时振振. 五株海藻附着真菌次级代谢产物化学结构与生物活性研究[D]: [博士学位论文]. 烟台: 中国科学院烟台海岸带研究所, 2018.
- [2] 史清文, 李力更, 王于方, 等. 海洋天然产物化学研究新进展[J]. 药学学报, 2010, 45(10): 1212-1223.
- [3] 朱伟明, 王俊锋. 海洋真菌生物活性物质研究之管见[J]. 菌物学报, 2011, 30(2): 218-228.
- [4] Lawen, A., Traber, R., Geyl, D., *et al.* (1989) Cell-Free Biosynthesis of New Cyclosporins. *The Journal of Antibiotics*, **42**, 1283-1289. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.42.1283>
- [5] 刘阳, 肖庚富. 环孢菌素 A 的研究进展及应用[J]. 生物技术通报, 2006(2): 21-24.
- [6] Kanoh, K., Kohno, S., Asari, T., *et al.* (1997) (-)-Phenylahistin: A New Mammalian Cell Cycle Inhibitor Produced by *Aspergillus ustus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, **7**, 2847-2852. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(97\)10104-4](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(97)10104-4)
- [7] Kanoh, K., Kohno, S., Katada, J., *et al.* (1999) Antitumor Activity of Phenylahistin *in Vitro* and *in Vivo*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, **63**, 1130-1133. <https://doi.org/10.1271/bbb.63.1130>
- [8] Nicholson, B., Lloyd, K., Miller, B., *et al.* (2006) NPI-2358 Is a Tubulin-Depolymerizing Agent: *In-Vitro* Evidence for Activity as a Tumor Vascular-Disrupting Agent. *Anti-Cancer Drugs*, **17**, 25-31. <https://doi.org/10.1097/01.cad.0000182745.01612.8a>
- [9] 孙天文, 丁忠鹏, 王世潇, 等. 海洋抗肿瘤候选药物普那布林(plinabulin)及其类似物的研究进展[J]. 中国海洋药物, 2016, 35(4): 79-86.
- [10] Sun, H.-F., Li, X.-M., Meng, L.-H., *et al.* (2012) Asperolides A-C, Tetranoalbdane Diterpenoids from the Marine Alga-Derived Endophytic Fungus *Aspergillus wentii* EN-48. *Journal of Natural Products*, **75**, 148-152. <https://doi.org/10.1021/np2006742>
- [11] Sun, H.-F., Li, X.-M., Meng, L.-H., *et al.* (2013) Two New Secoanthraquinone Derivatives from the Marine-Derived Endophytic Fungus *Aspergillus wentii* EN-48. *Helvetica Chimica Acta*, **96**, 458-462. <https://doi.org/10.1002/hlca.201200201>
- [12] Li, X., Li, X.-M., Xu, G.-M., *et al.* (2014) Antioxidant Metabolites from Marine Alga-Derived Fungus *Aspergillus wentii* EN-48. *Phytochemistry Letters*, **7**, 120-123. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2013.11.008>
- [13] Ebada, S., Fischer, T., Hamacher, A., *et al.* (2014) A New Cyclotripeptide, from Co-Fermentation of Two Marine Alga-Derived Fungi of the Genus *Aspergillus*. *Natural Product Research*, **28**, 776-781. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.880911>
- [14] Zhuravleva, O., Sobolevskaya, M., Afiyatullo, S., *et al.* (2014) Sargassopenillines A-G, 6,6-Spiroketal from the Alga-Derived Fungi *Penicillium thomii* and *Penicillium lividum*. *Marine Drugs*, **12**, 5930-5943. <https://doi.org/10.3390/md12125930>
- [15] 杨海滨. 两株海藻内生真菌次级代谢产物及其生物活性的研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛科技大学, 2015.
- [16] Sobolevskaya, M., Zhuravleva, O., Leshchenko, E., *et al.* (2016) New Metabolites from the Alga-Derived Fungi *Penicillium thomii* Maire and *Penicillium lividum* Westling. *Phytochemistry Letters*, **15**, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2015.10.016>
- [17] Sobolevskaya, M., Leshchenko, E., Hoai, T., *et al.* (2016) Pallidopenillines: Polyketides from the Alga-Derived Fungus *Penicillium thomii* Maire KMM 4675. *Journal of Natural Products*, **79**, 3031-3038. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00624>
- [18] Yurchenko, A., Smetanina, O., Ivanets, E., *et al.* (2016) Pretrichodermamides D-F from a Marine Algicolous Fungus *Penicillium* sp. KMM 4672. *Marine Drugs*, **14**, 122-140. <https://doi.org/10.3390/md14070122>
- [19] Song, Y.-P., Liu, X.-H., Shi, Z.-Z., *et al.* (2018) Bisabolane, Cyclonerane, and Harziane Derivatives from the Marine-Alga-Endophytic Fungus *Trichoderma asperellum* cf44-2. *Phytochemistry*, **152**, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.04.017>
- [20] Song, Y.-P., Shi, Z.-Z., Miao, F.-P., *et al.* (2018) Tricholumin A, a Highly Transformed Ergosterol Derivative from the Alga-Endophytic Fungus *Trichoderma asperellum*. *Organic Letters*, **20**, 6306-6309.

- <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02821>
- [21] Sun, R.-R., Miao, F.-P., Zhang, J., *et al.* (2013) Three New Xanthone Derivatives from an Algicolous Isolate of *Aspergillus wentii*. *Magnetic Resonance in Chemistry*, **51**, 65-68. <https://doi.org/10.1002/mrc.3903>
- [22] Zhang, P., Mándi, A., Li, X.-M., *et al.* (2014) Variioxepine A, a 3H-Oxepine-Containing Alkaloid with a New Oxa-Cage from the Marine Algal-Derived Endophytic Fungus *Paecilomyces variotii*. *Organic Letters*, **16**, 4834-4837. <https://doi.org/10.1021/ol502329k>
- [23] Zhang, P., Li, X.-M., Wang, J.-N., *et al.* (2015) Oxepine-Containing Diketopiperazine Alkaloids from the Algal-Derived Endophytic Fungus *Paecilomyces variotii* EN-291. *Helvetica Chimica Acta*, **98**, 800-804. <https://doi.org/10.1002/hlca.201400328>
- [24] May Zin, W.-W., Buttachon, S., Buaruang, J., *et al.* (2015) A New Meroditerpene and a New Tryptoquevaline Analog from the Algicolous Fungus *Neosartorya takakii* KUFC 7898. *Marine Drugs*, **13**, 3776-3790. <https://doi.org/10.3390/md13063776>
- [25] 王佳宁. 海藻内生真菌杂色曲霉EN-298和皮落青霉EN-311化学成分研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 中国科学院海洋研究所, 2015.
- [26] Zhang, P., Li, X.-M., Mao, X.-X., *et al.* (2016) Varioloid A, a New Indolyl-6,10b-dihydro-5aH-[1]benzo-furo[2,3-b]indole Derivative from the Marine Alga-Derived Endophytic Fungus *Paecilomyces variotii* EN-291. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **12**, 2012-2018. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.188>
- [27] Zhang, P., Li, X.-M., Mao, X.-X., *et al.* (2018) Correction: Varioloid A, a New Indolyl-6,10b-dihydro-5aH-[1]benzo-furo[2,3-b]indole Derivative from the Marine Alga-Derived Endophytic Fungus *Paecilomyces variotii* EN-291. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **14**, 2394-2395. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.215>
- [28] Shi, Z.-Z., Miao, F.-P., Fang, S.-T., *et al.* (2018) Trichorenins A-C, Algicidal Tetracyclic Metabolites from the Marine-Alga-Epiphytic Fungus *Trichoderma virens* Y13-3. *Journal of Natural Products*, **81**, 1121-1124. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00164>
- [29] Shi, Z.-Z., Miao, F.-P., Fang, S.-T., *et al.* (2018) Trichocarotins A-H and Trichocadinin A, Nine Sesquiterpenes from the Marine-Alga-Epiphytic Fungus *Trichoderma virens*. *Bioorganic Chemistry*, **81**, 319-325. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.08.027>
- [30] Chen, D., Zhang, P., Liu, T., *et al.* (2018) Insecticidal Activities of Chloramphenicol Derivatives Isolated from a Marine Alga-Derived Endophytic Fungus, *Acremonium vitellinum*, against the Cotton Bollworm, *Helicoverpa armigera* (Hübner) (Lepidoptera: Noctuidae). *Molecules*, **23**, 2995-3009. <https://doi.org/10.3390/molecules23112995>
- [31] Yang, S.-Q., Li, X.-M., Li, X., *et al.* (2018) Two New Diketomorpholine Derivatives and a New Highly Conjugated Ergostane-Type Steroid from the Marine Algal-Derived Endophytic Fungus *Aspergillus alabamensis* EN-547. *Marine Drugs*, **16**, 114-122. <https://doi.org/10.3390/md16040114>
- [32] Yang, S.-Q., Li, X.-M., Li, X., *et al.* (2018) New Citrinin Analogues Produced by Coculture of the Marine Algal-Derived Endophytic Fungal Strains *Aspergillus sydowii* EN-534 and *Penicillium citrinum* EN-535. *Phytochemistry Letters*, **25**, 191-195. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2018.04.023>
- [33] Kralj, A., Kehraus, S., Krick, A., *et al.* (2006) Arugosins G and H: Prenylated Polyketides from the Marine-Derived Fungus *Emericella nidulans* var. *acristata*. *Journal of Natural Products*, **69**, 995-1000. <https://doi.org/10.1021/np050454f>
- [34] Krick, A., Kehraus, S., Gerhäuser, C., *et al.* (2007) Potential Cancer Chemopreventive *in Vitro* Activities of Monomeric Xanthone Derivatives from the Marine Algicolous Fungus *Monodictys putredinis*. *Journal of Natural Products*, **70**, 353-360. <https://doi.org/10.1021/np060505o>
- [35] Oh, D.-C., Kauffman, C., Jensen, P., *et al.* (2007) Induced Production of Emericellamides A and B from the Marine-Derived Fungus *Emericella* sp. in Competing Co-Culture. *Journal of Natural Products*, **70**, 515-520. <https://doi.org/10.1021/np060381f>
- [36] Ji, N.-Y., Liu, X.-H., Miao, F.-P., *et al.* (2013) Aspeverin, a New Alkaloid from an Algicolous Strain of *Aspergillus versicolor*. *Organic Letters*, **15**, 2327-2329. <https://doi.org/10.1021/ol4009624>
- [37] 孙坤来. 表观遗传修饰增加两株浒苔真菌的化学多样性研究[D]: [博士学位论文]. 青岛: 中国海洋大学, 2014.
- [38] Sun, K., Zhu, G., Hao, J., *et al.* (2018) Chemical-Epigenetic Method to Enhance the Chemodiversity of the Marine Algicolous Fungus, *Aspergillus terreus* OUCMDZ-2739. *Tetrahedron*, **74**, 83-87. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.11.039>
- [39] Sun, K., Zhu, G., Hao, J., *et al.* (2018) Corrigendum to “Chemical-Epigenetic Method to Enhance the Chemodiversity of the Marine Algicolous Fungus, *Aspergillus terreus* OUCMDZ-2739”. *Tetrahedron*, **74**, 6465-6466. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.09.018>
- [40] Li, X., Li, X.-M., Zhang, P., *et al.* (2015) A New Phenolic Enamide and a New Meroterpenoid from Marine Alga-De-

rived Endophytic Fungus *Penicillium oxalicum* EN-290. *Journal of Asian Natural Products Research*, **17**, 1204-1212.
<https://doi.org/10.1080/10286020.2015.1117454>

[41] 陈正波. 两株浒苔来源微生物的次生代谢产物研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 中国海洋大学, 2015.