

海洋来源曲霉属真菌天然产物及其生物活性研究现状

李欢欢, 杜新阳, 陈超逸, 祁江峰, 王 颖

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

Email: 1318004597@qq.com

收稿日期: 2021年4月17日; 录用日期: 2021年5月12日; 发布日期: 2021年5月19日

摘 要

海洋覆盖了地球表面70%以上的区域, 与陆地相比, 呈现出许多不同的特定恶劣环境条件。具体而言, 海洋包含温度, 静水压力和盐度水平范围广等的特征。响应海洋环境, 海洋微生物如真菌逐渐进化出许多特殊的适应机制, 包括产生特定的次生代谢产物作为生物分子。海洋生态系统中存在的巨大生物多样性为寻找具有众多有价值生物活动的新化合物提供了有希望的资源。因此, 对海洋真菌尤其是曲霉属中次生代谢产物的探索研究为先导药物的开发提供了重要的资源。本文对近年来从海洋来源曲霉属真菌中获得的天然产物以结构的不同进行了列举, 并指出了其生物活性, 暗示着曲霉属真菌在海洋微生物高效活性乃至药用价值的天然产物的挖掘工作中值得重视。

关键词

海洋微生物, 曲霉属真菌, 生物活性, 天然产物, 次级代谢产物

Current Research on Natural Products and Biological Activities of *Aspergillus* Fungi from Marine Sources

Huanhuan Li, Xinyang Du, Chaoyi Chen, Jiangfeng Qi, Ying Wang

School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Email: 1318004597@qq.com

Received: Apr. 17th, 2021; accepted: May 12th, 2021; published: May 19th, 2021

文章引用: 李欢欢, 杜新阳, 陈超逸, 祁江峰, 王颖. 海洋来源曲霉属真菌天然产物及其生物活性研究现状[J]. 药物资讯, 2021, 10(3): 92-101. DOI: 10.12677/pi.2021.103013

Abstract

The ocean covers more than 70% of the Earth's surfaces exhibiting have many different specific harsh environmental conditions compared to land. Specifically, oceans contain characterized by a wide range of temperatures, hydrostatic pressure and levels of salinity. In response to the marine environment, microorganisms have gradually evolved many special different adaptation mechanisms, including the production of specific secondary metabolites as biomolecules. The enormous biodiversity present in marine ecosystems provides a promising resource to find new compounds with numerous worthwhile biological activities. Therefore, the exploration of marine fungi, especially the secondary metabolites of *Aspergillus*, has formed a powerful driving force for drug discovery. This article enumerates the natural products obtained from marine-sourced *Aspergillus* fungi in recent years in terms of structural differences, and points out their biological activities, implying that *Aspergillus* fungi may play an important role in the excavation of natural products with high-efficiency activity and medicinal value from marine microorganisms.

Keywords

Marine Microorganisms, *Aspergillus* Fungi, Biological Activity, Natural Products, Secondary Metabolites

Copyright © 2021 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

海洋占地球面积 70%以上, 拥有比陆地更广阔的面积和更丰富的生物资源, 在资源枯竭和环境保护日益被关注的今日, 物产富饶的海洋为更多科研资源的发现和利用提供了发挥思路。海洋微生物是生物圈中进化最多多样化的生物[1], 与陆地真菌相比, 其生存环境具有特殊性, 具有高盐度、压力大、少营养、紫外线辐射、温度范围广、较大的静水压力等特点, 导致了与其它微生物不同的生长和代谢途径机制, 赋予其代谢产物独特的生物学活性[2], 因此有望从中寻找到更多结构新颖、高效活性的天然产物[3]。实际上, 这已被多项研究证实: 目前已发现的海洋微生物天然产物包括酚酸、类黄酮、醌、类固醇、苯并吡喃酮、四氢萘酮、吨酮、多肽等, 具有抗细菌、抗真菌、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化等活性, 在医药和农业中具有广泛的生物活性, 一直是药物先导化合物或天然药物等的研究热点[4]。其中, 海洋真菌具有生长速度快、易培养、可大规模发酵、不受季节的影响以及资源可持续等特点受到人们的广泛关注, 其次级代谢产物类型众多, 主要包括聚酮类、萜类、甾体、生物碱、肽类及其它含氮化合物等[5]。

2. 海洋来源曲霉属真菌天然产物及其生物活性研究现状

2.1. 海洋曲霉属真菌是海洋微生物重要组成部分

海洋微生物广泛存在于每个海洋栖息地中, 地下深海沉积物, 退潮时的地表水, 盐沼和沙滩等, 包括细菌, 微藻, 真菌等。海水中发现的主要细菌种类为假单胞菌属, 弧菌属, 杆菌属和微球菌, 其次还有较特殊的放线菌, 扁平菌和蓝细菌等[4] [6], 海洋细菌是检测具有抗菌特性的新型分子的潜在途径, 其中链霉菌是主要提供者[7]。海洋微藻是微小的单细胞植物, 形成浮游植物, 可用于生物质生产, 类胡萝

毒素等初级代谢产物的生产, 重金属的生物吸附剂等[8]。海洋真菌在海洋微生物的药理学, 生物活性天然产物的发掘上占据主要地位。海洋真菌尤其擅长寄生在其他生物如藻类, 珊瑚, 海绵甚至其他真菌上或内部, 甚至连鞭毛藻和硅藻这样的初级生产者也普遍感染了海洋真菌, 其中青霉属(*Penicillium*)和曲霉属(*Aspergillus*)是研究最广泛的两类[9]。据《*Marine natural products*》统计, 在 2018 年新增海洋来源天然产物中, 真菌来源有 617 个(40%), 细菌来源有 240 个, 显示真菌在海洋来源天然产物的发现, 活性分子的发掘以及后续可能的药理学作用研究中有着突出的地位(图 1) [10]。

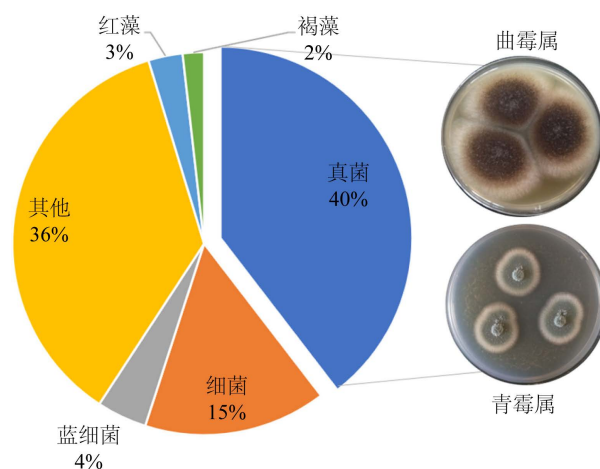


Figure 1. Distribution map of the types of newly added natural product-derived microorganisms in sea samples (2018)

图 1. 海洋新增天然产物来源微生物的种类分布图(2018 年)

2.2. 海洋曲霉属真菌天然产物及生物活性

海洋曲霉属真菌天然产物主要来自于以下几类: 红树林, 是来源地最大类群之一; 海藻, 目前报道的海藻来源约占全部海洋真菌的三分之一; 海水; 海洋沉积物如海泥; 海洋动物, 主要包括在海洋动物内部组织寄生的内生真菌、体表附着的附生真菌、在海洋动物肠道、外骨骼等处寄生的真菌[9]。本文描述了海洋真菌来源的天然产物, 并按化学结构分类: 生物碱, 萜类, 肽, 固醇、内酯、聚酮类、及其它化合物等。

2.2.1. 生物碱类化合物

生物碱是存在于自然界中的一类含氮的碱性有机化合物。海洋曲霉属真菌是海洋生物碱类天然产物的重要来源(图 2)。

11 个吡咯烷生物碱类化合物, preussins C-I (1~19)和(11R)/(11S)-preussins J 和 K (10 和 11), 从海绵衍生的菌曲霉 *Aspergillus flocculosus* 16D-1 中分离得到。这些化合物在脂多糖诱导的 THP-1 细胞中表现出对 IL-6 产生的强至中等抑制活性, 最大抑制浓度(IC₅₀ 值)为 0.11 至 22 μM, 但对正常的肿瘤细胞系和真菌无活性[11]。

深海来源真菌 *Aspergillus fumigatus* SCSIO 41012 分离出吡啶生物碱, fumigatosides E (12)和 F (13), Fumiquinazoline C (14), Fumiquinazoline G (15)和 Epi-Aszonalenin A (16)。化合物 12 对 *Fusarium oxysporum* f. sp. momordicae 显示出显著的抗真菌活性, MIC 为 1.56 μg/mL。化合物 15 对金黄色葡萄球菌表现出明显更高的活性, MIC 值分别为 1.56 和 0.78 μg/mL, 化合物 13 对鲍曼不动杆菌 ATCC 19606 表现出显著活性, MIC 值为 6.25 μg/mL [12]。

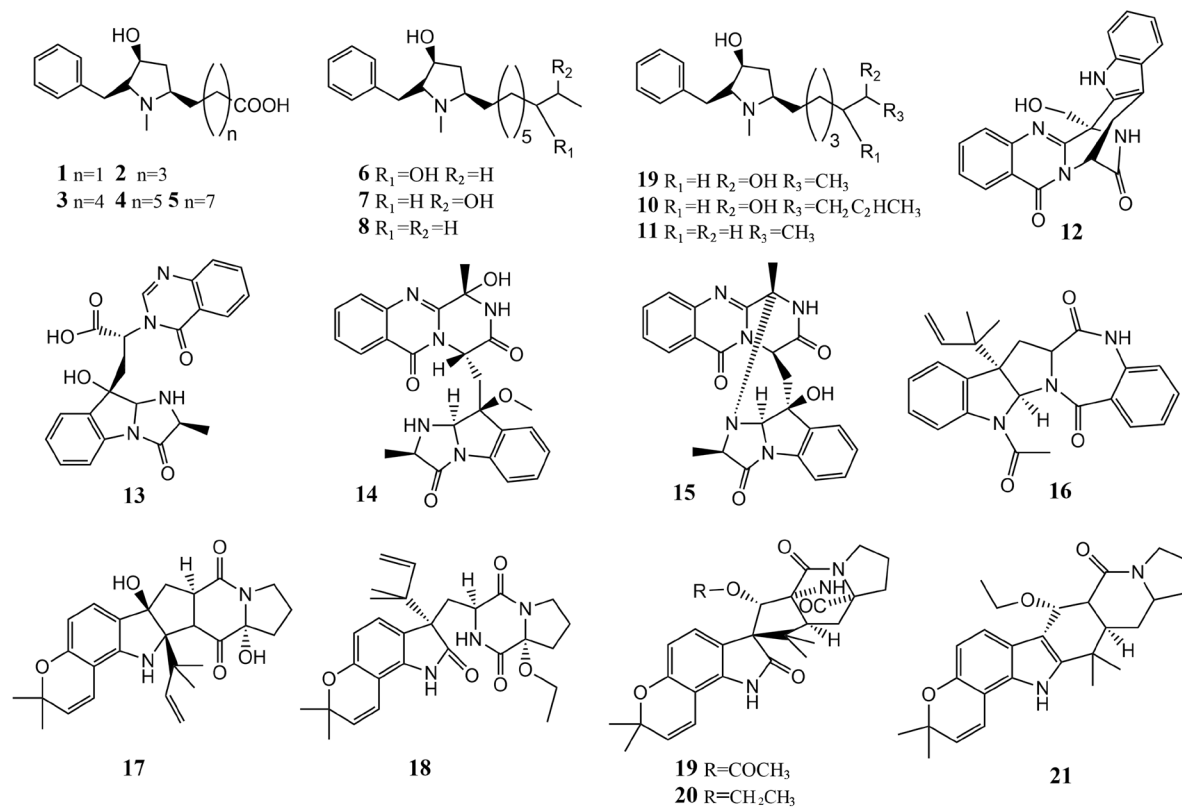


Figure 2. Natural products of marine *Aspergillus* fungal alkaloids
图 2. 海洋曲霉属真菌生物碱类天然产物

值得注意的是, 从 *Aspergillus sulphureus* KMM 4640 和 *Isariafelina* KMM 4639 的共培养物中分离得到了五个新的炔丙基吡唑生物碱, 17-hydroxynotoamide D (**17**), 17-O-ethylnotoamide M (**18**), 10-O-acetylsclerotiamide (**19**), 10-O-ethylsclerotiamide (**20**), and 10-O-ethylnotoamide R (**21**)。单一物种均无法产生上述化合物。化合物 **18** 能够以 10 μm 的非细胞毒性浓度抑制人前列腺癌细胞 22Rv1 的集落形成[13]。

此外, 从中国南海海泥中分离出来的真菌 *Aspergillus versicolor* 中分离到了与化合物 **17~21** 相似的一系列化合物, stephacidins, paraherquamides, notoamides, and brevianamides, 这些炔丙基吡唑生物碱类化合物除了色氨酸和脯氨酸部分外还包含一个或两个异戊二烯基单元, 其具有较明显的结构单元, 且在 LPS 诱导的 Raw264.7 细胞中, 化合物 paraherquamides, notoamides 表现出潜在的 iNOS 抑制活性, 并抑制 NO 的释放, 结合它们对 Raw264.7 细胞的弱活性, 这些化合物的抑制作用应独立于细胞生存力, 揭示着吡唑生物碱是潜在的抗炎物质[14]。

2.2.2. 类固醇类化合物及其衍生物

对海洋藻类内生真菌 *Aspergillus alabamensis* EN-547 的研究从而分离出了一系列类固醇衍生物 **22~25**, 其中 **24**, 即 25,28-dihydroxyergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one 是一种高度共轭的麦角甾烷型类固醇。化合物 **22~25** 表现出对人类病原体(大肠杆菌和真菌)和水生细菌(溶藻弧菌)的抑制作用, MIC 值为 16 至 64 $\mu\text{g/mL}$ [15]。

渤海来源 *Aspergillus flavus* 分离出了四种类固醇化合物 **26~29**, aspersteroid A (**26**), 化合物 **26** 对安圭拉菌, 副溶血性弧菌和溶藻性弧菌表现出抗菌活性(MIC 值为 12.5 μM), 对 A-549 细胞的选择性细胞毒

性 IC_{50} 值为 $14.6 \mu\text{M}$ 。27 表现出弱的抗细胞毒性作用 HeLa 细胞系的 IC_{50} 值为 $32.7 \mu\text{M}$ [16]。

从源自水母的 *Aspergillus* species 进行培养过程中发现了 3,7-diketo-cephalosporin P1 (30), 对鲍曼不动杆菌, 金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌和真菌菌株 *Fusarium oxysporum* f. sp. cucumerinu 显示出中等至较高的抗菌活性, MIC 值范围为 1.5 至 $25 \mu\text{g/mL}$ [12]。

海绵来源 *Aspergillus flocculosus* 16D-1 得到 asperflosterol (31), 对 LPS 刺激的 THP-1 细胞中的 TNF- α 和 IL-6 产生抑制作用, 显示其潜在的抗炎活性[17] (图 3)。

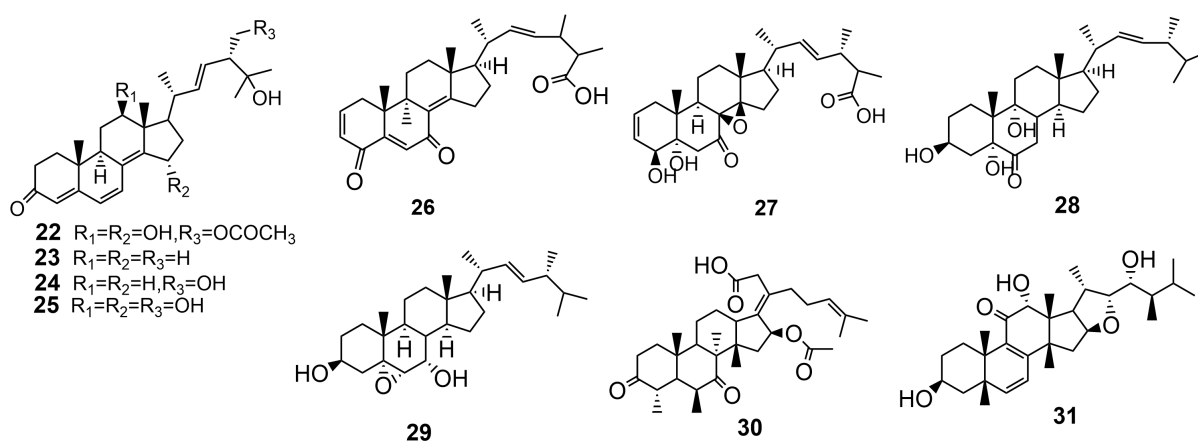


Figure 3. Natural products of marine *Aspergillus* fungal sterols and their derivatives

图 3. 海洋曲霉属真菌固醇类天然产物及其衍生物

2.2.3. 萜类化合物及其衍生物

硝基苯甲酰倍半萜类化合物很少来自天然来源。从 *Aspergillus ochraceus* Jcma1F17 中分离到了 6 个倍半萜类化合物, insulicolide B (32), insulicolide C (34), $6\beta,9\alpha$ -dihydroxy-14-p-nitrobenzoylcinnamolide (35), insulicolide A (36), (2~4) and 9-deoxyinsulicolide A (37), 此外还得到了衍生物 $6\beta,14$ -dihydroxy-7 α -methoxyconfertifolin (38), 38 是化合物 36 的衍生物。化合物 33、35 和 36 对三种肾癌细胞系 ACHN, OS-RC-2 和 786-O 细胞表现出活性, IC_{50} 值为 0.89 至 $8.2 \mu\text{M}$, 进一步的研究表明 33 在 786-O 细胞处理 72 小时后以 $1 \mu\text{M}$ 的浓度将细胞周期阻滞在 G0/G1 期, 并诱导了 $2 \mu\text{M}$ 的晚期细胞凋亡[18]。

Brasilanones A-F (39~44)倍半萜类化合物从 *Aspergillus terreus* CFCC 81836 中纯化得到, 是具有 α, β -不饱和酮单元的高度氧化的 Brasil 型倍半萜类化合物, 5/6 双环碳骨架是这类型倍半萜的结构基础, Brasilanones A 和 E 在 $40 \mu\text{M}$ 浓度下表现出对五种人类癌细胞系(HL-60, SW-480, A-549, MCF-7 和 SMMC-7721)中等抑制作用, NO 抑制率分别为 47.7%和 37.3%, 重要的是, 这是曲霉属中的 Brasil 型倍半萜类化合物的首次报道[19]。

Aspersversins A (45) and B (46), 两个新的类金属萜类化合物具有罕见的 5/6/6/6 环系统, 且具有具有四氢吡喃环, 以及六个新的类似物(47~52), 是从南海的泥浆中真菌 *Aspergillus versicolor* 的代谢物。其中化合物 52 对乙酰胆碱酯酶(AChE)表现出中等抑制活性, IC_{50} 值为 $13.6 \mu\text{M}$ [20]。

从深海沉积物来源的真菌曲霉 *Aspergillus wentii* SD-310 中分离出四种新的不常见的 20-正二十二碳三异戊烷二萜差向异构体, 即 Aspewentins I-L (化合物 53 及两个羟基的四种异构体), 以及一种新的甲基化衍生物 Aspewentin M (54), 这些代谢物代表了具有 cyclohexa-2,5-dien-1-one 模体的 20-nor-isopimarane 类似物的稀有实例, 化合物 53 对人畜共患病的病原菌(如 *E. coli*, *E. tarda*, *V. harveyi*, 和 *V. parahaemolyticus*) 表现出抑制活性, 对大肠杆菌的 MIC 为 $32 \mu\text{g/mL}$, 而对其他几株菌的 MIC 均为 $8.0 \mu\text{g/mL}$, 而化合物 54

对植物病原体 *Fusarium graminearum* 表现出有效的活性, 其 MIC 值为 4.0 $\mu\text{g/mL}$, 与阳性对照两性霉素 B (MIC 4.0 $\mu\text{g/mL}$) 相当[21] (图 4)。

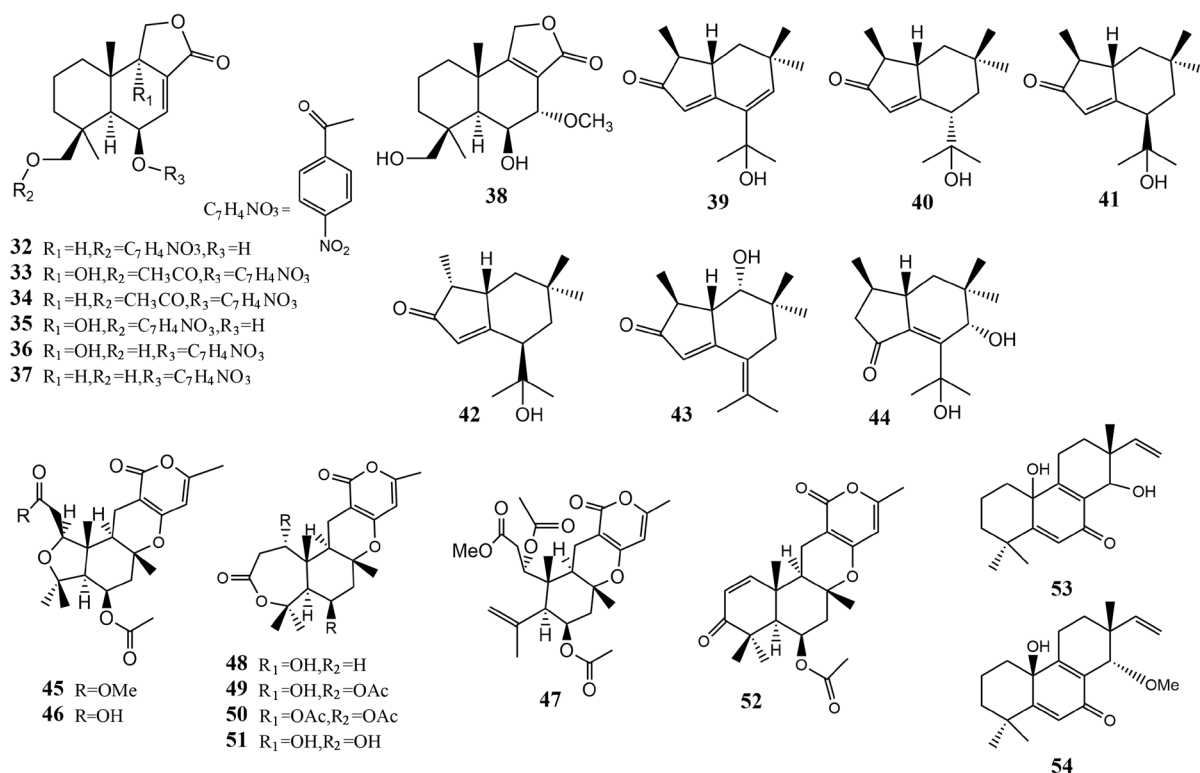


Figure 4. Natural products of marine *Aspergillus* fungal terpenoid and their derivatives

图 4. 海洋曲霉属真菌萜类天然产物及其衍生物

2.2.4. 内酯类化合物及其衍生物

在南海沿海沉积物真菌 *Aspergillus terreus* Y10 中分离到了典型的新丁烯内酯 Asperteretal F (55) 和三种具有新型开环丁烯内酯骨架的新化合物(56~58)。Asperteretal F 剂量依赖性地抑制肿瘤坏死因子(TNF- α)的产生, IC_{50} 为 7.6 $\mu\text{g/mL}$, 揭示了具有五元内酯轴承两个芳环的基骨架丁烯羧酸内酯是土曲霉属重要的生物活性代谢物, 同时暗示丁烯内酯如 55 是一种有望用于神经退行性疾病的新型抗神经炎药物[22]。

对另一株 *Aspergillus terreus* 提取物的化学研究分离了一些丁烯内酯衍生物(59~66), 其中有 3 种为新发现的内酯类化合物 asperlides A-C (59~61)。结果显示 butyrolactone II (62) 和 versicolactone B (64) 表现出 PANC-1 细胞系较强的细胞毒性, IC_{50} 值分别为 5.3 和 9.4 μM 。在 62 和 64 处理的 PANC-1 细胞中观察到凋亡小体形成, 膜起泡, 细胞收缩和核浓缩等凋亡的形态学特征, 此外发现 62 通过诱导 G2/M 和 S 期阻滞, 而 64 通过诱导 S 期停滞而抑制 PANC-1 细胞的增殖。这些发现表明 62 和 64 可能作为开发用于治疗胰腺导管腺癌的抗癌药的潜能[23]。另外, 珊瑚样品来源 *Aspergillus terreus* 分离得到了十种丁烯内酯衍生物, 其中有一种化合物与上述化合物 65 一样, 65 对脂多糖(LPS)诱导的 RAW 264.7 小鼠巨噬细胞中一氧化氮产生量的抑制作用比阳性对照 indomethacin 强, 其可作为开发新型抗炎药的有前途的先导化合物[24]。

含有稀有的 2-苄基-3-苯基取代的内酯核的两种新的丁烯内酯衍生物 67 和 68, 以及九种已知的类似物, 是从一种海洋海绵中真菌 *Aspergillus terreus* 中分离得到的。上述化合物对 α -葡萄糖苷酶表现出强大

的抑制活性, IC_{50} 值为 8.65 至 20.3 μM (阳性对照阿卡波糖, IC_{50} 值为 320 μM)。此外, 部分衍生物也显示出轻微的抗氧化活性[25]。

另一珊瑚样品中分离到真菌 *Aspergillus terreus* 并鉴定了九种新颖的丁烯酸内酯衍生物, 包括四对对映异构体(69~72), 值得指出的是化合物 70~72 代表了带有 2-苯基-3-苄基-4 H-呋喃-1-酮基序的烯丙基化 γ -丁烯化物的第一个实例, 所有这些化合物均表现出对 α -葡萄糖苷酶的有效抑制作用, IC_{50} 值范围为 15.7 ± 1.1 至 $53.1 \pm 1.4 \mu\text{M}$, 使它们成为发现用于治疗 2 型糖尿病的 α -葡萄糖苷酶抑制剂的有前途的活性分子[26] (图 5)。

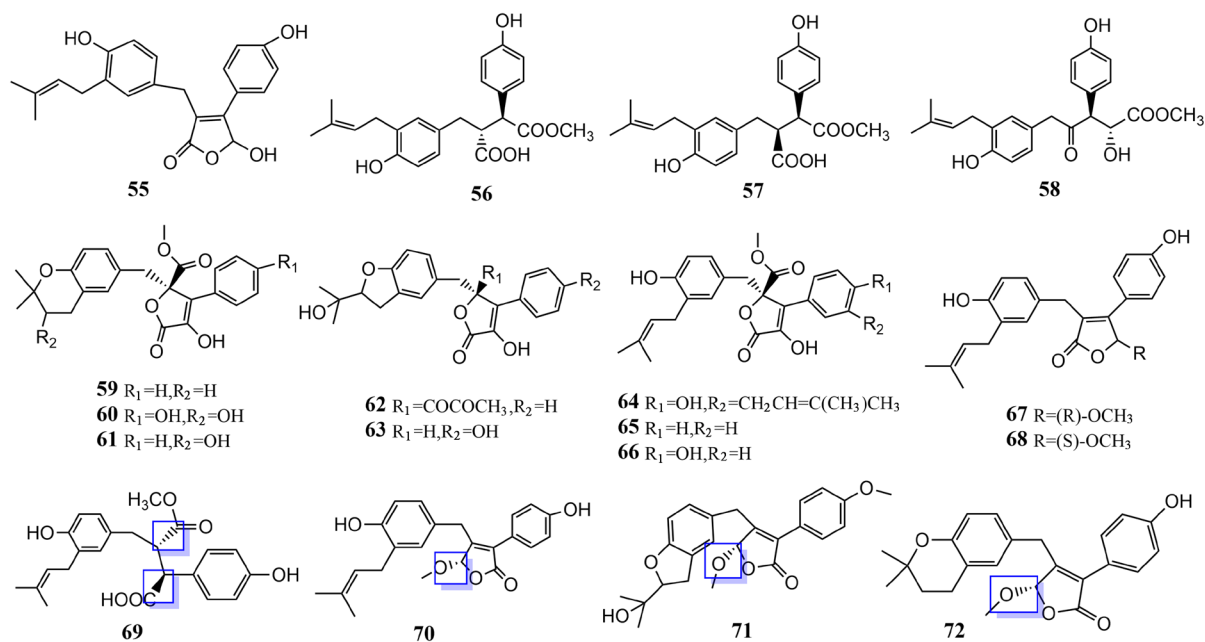


Figure 5. Natural products of marine *Aspergillus* fungal lactones

图 5. 海洋曲霉属真菌内酯类天然产物

2.2.5. 聚酮化合物及其衍生物

海藻来源的 *Aspergillus alliaceus* 菌株产生了两种在发育和形态学上截然不同的形式, 无性即营养阶段(the asexual morph)和硬化形态即有性发育阶段(the sclerotial morph), 蒽醌色素 nalgiovinsin (73)主要是在无性形态产生的; 将处于两个不同发育阶段的菌株进行共培养代谢谱产生了很大的变化, nalgolaxin (74)含量大幅增加, 产生了新化合物氯化联蒽酮(75~77), 后两个可能是由于联蒽酮在酸性条件下的不稳定性而形成的化合物。75~77 对 HCT-116 结肠癌和 SK-Mel-5 黑色素瘤细胞株显示弱的细胞毒活性, 此外这项研究提出了通过同培养曲霉属物种的两个不同发育阶段的共培养方法引发新真菌化学的第一例[27]。

从海洋海绵中纯化的真菌 *Aspergillus europaeus* WZXY-SX-4-1 培养过程中, 分离出 20 种聚酮化合物衍生物, 包括 6 种新化合物, 即 eurobenzophenones A-C (78~80), euroxanthenes A-B (86~88), 和 (+)1-O-demethylvariecolorquinones A (89)。80 对 DPPH 表现出有效的自由基清除活性。79、86 在 LPS 诱导的 SW480 细胞中显著下调 NF- κ B, 同时对 NO 生成和 DPPH 自由基清除活性有轻微抑制作用, 提示这些化合物可能起抗炎作用[28]。

海绵衍生的另一株真菌 *Aspergillus* sp. F40 的液体培养物中分离出两种新的聚酮衍生物 oxisterigmatocystin I (90)和 versiconol B (91), 化合物 91 对金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和副溶血性弧菌

ATCC17802 显示出中等的抗菌活性, MIC 值分别为 48 $\mu\text{g/mL}$ 和 24 $\mu\text{g/mL}$ [29]。

从深海沉积物来源真菌 *Aspergillus versicolor* 中分离到了聚酮化合物衍生物, 其中 averantin (92) 和 averyrthrin (93) 表现出中等的抗氧化活性, 具体而言可能激活 Nrf2 调控基因的表达[30] (图 6)。

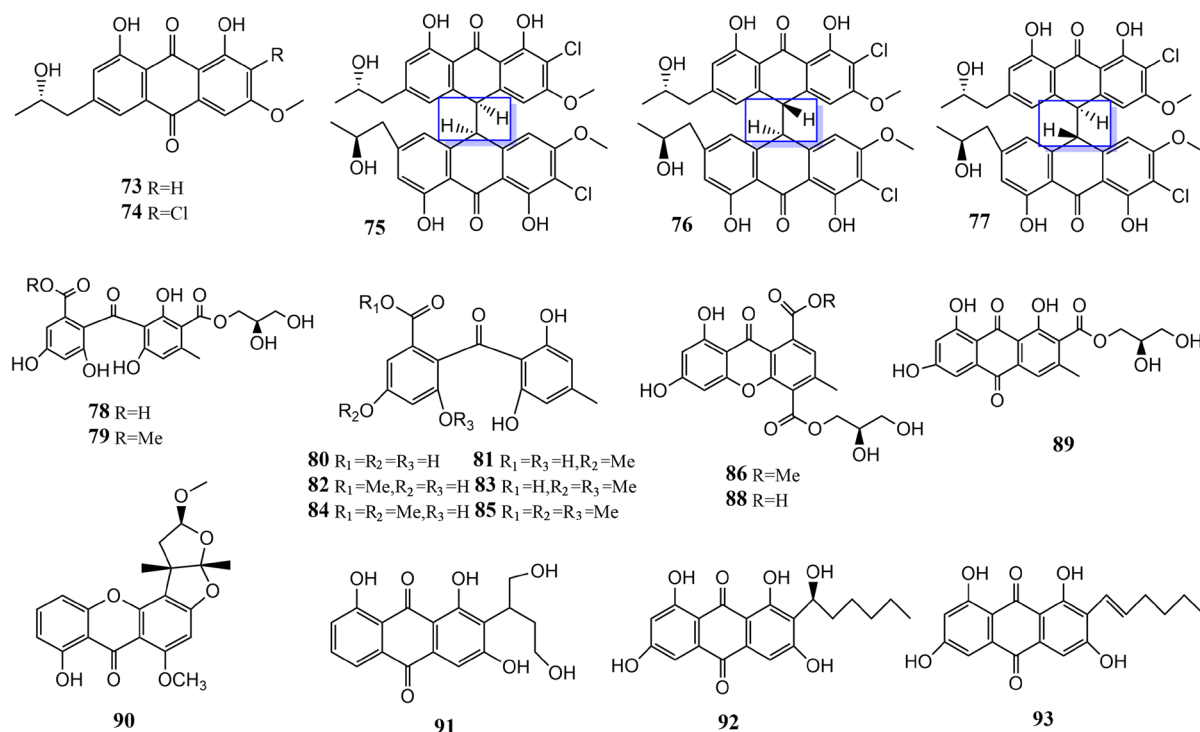


Figure 6. Natural products of marine *Aspergillus* fungal polyketone

图 6. 海洋曲霉属真菌聚酮类天然产物

2.2.6. 其他类型化合物

使用一株菌株多种化合物(One Strain MAny Compounds, OSMAC)方法对 *Aspergillus carneus* 进行发育条件的筛选, 肽类化合物 isoterrelumamide A (94) 仅当真菌在改良的 Czapek 培养基上生长时才分离得到 [31]。

从珊瑚来源 *Aspergillus terreus* 中得到新化合物, 包括烯丙基化的色氨酸衍生物, luteoride E (95), 和线性脂肪醇(3E,7E)-4,8-dimethyl-undecane-3,7-diene-1,11-diol (96), 化合物 95 具有一个不寻常的(E)-脲基团, 这种结构的化合物很少在天然产物中出现, 显示出对 NO 产生的抗炎活性, IC₅₀ 值分别为 24.64 和 18.62 μM [32]。

此外, 还有很多众多的结构类型不同的天然产物起着各种各样的生理功能(图 7)。

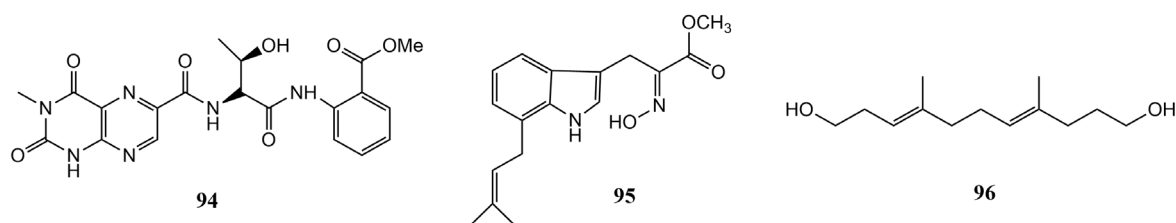


Figure 7. Other types of natural products of marine *Aspergillus* fungi

图 7. 海洋曲霉属真菌其他类型天然产物

2.3. 总结

海洋微生物尤其是曲霉属真菌作为海洋巨大生物多样性的重要组成部分, 其独特的生存环境赋予了其产生结构新颖、活性优良的次级代谢产物的潜能, 从红树林, 海藻, 海水, 海洋沉积物, 海洋动物中分离得到的曲霉属真菌也表现出了其丰富次级代谢产物的能力, 化学种类多样, 化合物类型广泛, 具体包括生物碱类, 类固醇类, 萜类, 内酯类, 聚酮类, 以及肽类, 脂肪醇等。其次表现出多种多样的生物活性, 包括抗菌, 抗真菌, 抗肿瘤, 抗炎, 抗寄生虫, 抗氧化, 等。总体来说, 海洋来源曲霉属真菌得到的次级代谢产物种类繁多, 功能多样, 是值得研究的重点和热点, 真菌尤其是曲霉属真菌在海洋来源天然产物的发现, 活性分子的发掘以及后续可能的药理学作用研究中可能会发挥更重要的作用。

致 谢

感谢生活。

基金项目

国家重点研发计划“深海关键技术与装备”专项“海洋微生物候选药物的高效发现与创新”项目的子课题“深海药源微生物优质菌株的发现与高产育种”(NO: 2018YFC0311001)。

参考文献

- [1] Collins, S., Boyd, P.W. and Doblin, M.A. (2020) Evolution, Microbes, and Changing Ocean Conditions. *Annual Review of Marine Science*, **12**, 181-208. <https://doi.org/10.1146/annurev-marine-010318-095311>
- [2] Xie, C.L., Xia, J.-M., Wang, J.-S., Lin, D.-H. and Yang, X.-W. (2018) Metabolomic Investigations on *Nesterenkonia flava* Revealed Significant Differences between Marine and Terrestrial Actinomycetes. *Marine Drugs*, **16**, Article No. 356. <https://doi.org/10.3390/md16100356>
- [3] Giordano, D. (2020) Bioactive Molecules from Extreme Environments. *Marine Drugs*, **18**, Article No. 640. <https://doi.org/10.3390/md18120640>
- [4] Ameen, F., AlNadhari, S. and Al-Homaidan, A.A. (2021) Marine Microorganisms as an Untapped Source of Bioactive Compounds. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **28**, 224-231. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.09.052>
- [5] Kiuru, P., Valeria D'Auria, M., Muller, C.D., Tammela, P., Vuorela, H. and Yli-Kauhaluoma, J. (2014) Exploring Marine Resources for Bioactive Compounds. *Planta Medica*, **80**, 1234-1246. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383001>
- [6] Catania, V., Sarà, G., Settanni, L. and Quatrini, P. (2017) Bacterial Communities in Sediment of a Mediterranean Marine Protected Area. *Canadian Journal of Microbiology*, **63**, 303-311. <https://doi.org/10.1139/cjm-2016-0406>
- [7] Yang, Z., He, J., Wei, X., Ju, J. and Ma, J. (2020) Exploration and Genome Mining of Natural Products from Marine *Streptomyces*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **104**, 67-76. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10227-0>
- [8] Barra, L., Chandrasekaran, R., Corato, F. and Brunet, C. (2014) The Challenge of Ecophysiological Biodiversity for Biotechnological Applications of Marine Microalgae. *Marine Drugs*, **12**, 1641-1675. <https://doi.org/10.3390/md12031641>
- [9] Gladfelter, A.S., James, T.Y. and Amend, A.S. (2019) Marine Fungi. *Current Biology*, **29**, R191-R195. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.02.009>
- [10] Carroll, A.R., Copp, B.R., Davis, R.A., Keyzers, R.A. and Prinsep, M.R. (2020) Marine Natural Products. *Natural Product Reports*, **37**, 175-223. <https://doi.org/10.1039/C9NP00069K>
- [11] Gu, B.B., Jiao, F.-R., Wu, W., Jiao, W.-H., Li, L., Sun, F., et al. (2018) Preussins with Inhibition of IL-6 Expression from *Aspergillus flocculosus* 16D-1, a Fungus Isolated from the Marine Sponge *Phakellia fusca*. *Journal of Natural Products*, **81**, 2275-2281. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00662>
- [12] Limbadri, S., Luo, X., Lin, X., Liao, S., Wang, J., Zhou, X., et al. (2018) Bioactive Novel Indole Alkaloids and Steroids from Deep Sea-Derived Fungus *Aspergillus fumigatus* SCSIO 41012. *Molecules*, **23**, Article No. 2379. <https://doi.org/10.3390/molecules23092379>
- [13] Afiyatullo, S.S., Zhuravleva, O.I., Antonov, A.S., Berdyshev, D.V., Pivkin, M.V., Denisenko, V.A., et al. (2018) Prenylated Indole Alkaloids from Co-Culture of Marine-Derived Fungi *Aspergillus sulphureus* and *Isaria felina*. *The Journal of Antibiotics*, **71**, 846-853. <https://doi.org/10.1038/s41429-018-0072-9>

- [14] Li, H., Sun, W., Deng, M., Zhou, Q., Wang, J., Liu, J., *et al.* (2018) Aspersiamides, Linearly Fused Prenylated Indole Alkaloids from the Marine-Derived Fungus *Aspergillus versicolor*. *The Journal of Organic Chemistry*, **83**, 8483-8492. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01087>
- [15] Yang, S.Q., Li, X.-M., Li, X., Chi, L.P. and Wang, B.-G. (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**, Article No. 114. <https://doi.org/10.3390/md16040114>
- [16] Yang, M.-Y., Yang, J.-K., Yang, J.-K., Hu, L.-D., Zhu, H.-J. and Cao, F. (2018) New Oxygenated Steroid from the Marine-Derived Fungus *Aspergillus flavus*. *Natural Product Communications*, **13**, 949-951. <https://doi.org/10.1177/1934578X1801300807>
- [17] Gu, B.B., *et al.* (2018) Aspersecosteroids A and B, Two 11 (9→10)-abeo-5,10-Secosteroids with a Dioxatetraheterocyclic Ring System from *Aspergillus flocculosus* 16D-1. *Organic Letters*, **20**, 7957-7960. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03530>
- [18] Tan, Y., Yang, B., Lin, X., Luo, X., Pang, X., Tang, L., *et al.* (2018) Nitrobenzoyl Sesquiterpenoids with Cytotoxic Activities from a Marine-Derived *Aspergillus ochraceus* Fungus. *Journal of Natural Products*, **81**, 92-97. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00698>
- [19] Wu, Z., Li, D., Zeng, F., Tong, Q., Zheng, Y., Liu, J., *et al.* (2018) Brasilane Sesquiterpenoids and Dihydrobenzofuran Derivatives from *Aspergillus terreus* [CFCC 81836]. *Phytochemistry*, **156**, 159-166. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.10.006>
- [20] Li, H., Sun, W., Deng, M., Qi, C., Chen, C., Zhu, H., Luo, Z., Wang, J., Xue, Y. and Zhang, Y. (2018) Aspersins A and B, Two Novel Meroterpenoids with an Unusual 5/6/6/6 Ring from the Marine-Derived Fungus *Aspergillus versicolor*. *Marine Drugs*, **16**, Article No. 177. <https://doi.org/10.3390/md16060177>
- [21] Li, X.D., Li, X., Li, X.-M., Xu, G.-M., Liu, Y. and Wang, B.-G. (2018) 20-Nor-Isopimarane Epimers Produced by *Aspergillus wentii* SD-310, a Fungal Strain Obtained from Deep Sea Sediment. *Marine Drugs*, **16**, Article No. 440. <https://doi.org/10.3390/md16110440>
- [22] Yang, L.H., Ou-Yang, H., Yan, X., Tang, B.-W., Fang, M.-J., Wu, Z., *et al.* (2018) Open-Ring Butenolides from a Marine-Derived Anti-Neuroinflammatory Fungus *Aspergillus terreus* Y10. *Marine Drugs*, **16**, Article No. 428. <https://doi.org/10.3390/md16110428>
- [23] Qi, C., Gao, W., Guan, D., Wang, J., Liu, M., Chen, C., *et al.* (2018) Butenolides from a Marine-Derived Fungus *Aspergillus terreus* with Antitumor Activities against Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **26**, 5903-5910. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.10.040>
- [24] Liu, M., Zhou, Q., Wang, J., Qi, C., Lai, Y., Zhu, H., Xue, Y., *et al.* (2018) Anti-Inflammatory Butenolide Derivatives from the Coral-Derived fungus *Aspergillus terreus* and Structure Revisions of Aspernolides D and G, Butyrolactone VI and 4',8''-diacetoxy Butyrolactone VI. *RSC Advances*, **8**, 13040-13047. <https://doi.org/10.1039/C8RA01840E>
- [25] Sun, Y., Liu, J., Li, L., Gong, C., Wang, S., Yang, F., *et al.* (2018) New Butenolide Derivatives from the Marine Sponge-Derived Fungus *Aspergillus terreus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**, 315-318. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.12.049>
- [26] Liu, M., Qi, C., Sun, W., Shen, L., Wang, J., Liu, J., *et al.* (2018) α -Glucosidase Inhibitors from the Coral-Associated Fungus *Aspergillus terreus*. *Frontiers in Chemistry*, **6**, Article No. 422. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00422>
- [27] Mandelare, P.E., Adpressa, D.A., Kaweesa, E.N., Zakharov, L.N. and Loesgen, S. (2018) Coculture of Two Developmental Stages of a Marine-Derived *Aspergillus alliaceus* Results in the Production of the Cytotoxic Bianthrone Al-lianthrone A. *Journal of Natural Products*, **81**, 1014-1022. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00024>
- [28] Du, X., Liu, D., Huang, J., Zhang, C., Proksch, P. and Lin, W. (2018) Polyketide Derivatives from the Sponge Associated Fungus *Aspergillus europaeus* with Antioxidant and NO Inhibitory Activities. *Fitoterapia*, **130**, 190-197. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.08.030>
- [29] Tian, Y.-Q., Lin, S.-T., Kumaravel, K., Zhou, H., Wang, S.-Y. and Liu, Y.-H. (2018) Polyketide-Derived Metabolites from the Sponge-Derived Fungus *Aspergillus* sp. F40. *Phytochemistry Letters*, **27**, 74-77. <https://doi.org/10.1016/j.phyto.2018.06.009>
- [30] Wu, Z.-H., Liu, D., Xu, Y., Chen, J.-L. and Lin, W.-H. (2018) Antioxidant Xanthenes and Anthraquinones Isolated from a Marine-Derived Fungus *Aspergillus versicolor*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **16**, 219-224. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(18\)30050-5](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(18)30050-5)
- [31] Ozkaya, F.C., Ebrahim, W., El-Neketi, M., Tansel Tanrikul, T., Kalscheuer, R., Müller, W.E.G., *et al.* (2018) Induction of New Metabolites from Sponge-Associated Fungus *Aspergillus carneus* by OSMAC Approach. *Fitoterapia*, **131**, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.10.008>
- [32] Liu, M., Sun, W., Wang, J., He, Y., Zhang, J., Li, F., *et al.* (2018) Bioactive Secondary Metabolites from the Marine-Associated Fungus *Aspergillus terreus*. *Bioorganic Chemistry*, **80**, 525-530. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.029>