

枝孢属真菌次生代谢产物中化学成分及其生物活性的研究进展

董锦润, 李 靖, 陈玉惠, 冯小飞

西南林业大学, 云南 昆明 650224

摘 要: 枝孢属真菌是一类资源很丰富的真菌, 该属真菌次生代谢产物中化学成分的结构类型多, 生物活性突出, 是新药或先导化合物的重要来源。迄今为止, 从枝孢属真菌次生代谢产物中分离鉴定的化学成分包括生物碱类、聚酮类、大环内酯类、甾体和萜类等化合物, 大多数具有抗菌、抗病毒和细胞毒等生物活性。综述了自 2000 年以来枝孢属真菌次生代谢产物中化学成分及其生物活性的研究进展。

关键词: 枝孢属真菌; 生物碱类; 聚酮类; 大环内酯类; 甾体; 萜类; 抗菌; 抗病毒

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)19-6076-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.031

Research progress on chemical components in secondary metabolites from *Cladosporium* fungi and their biological activities

DONG Jin-run, LI Jing, CHEN Yu-hui, FENG Xiao-fei

Southwest Forestry University, Kunming 650224, China

Abstract: *Cladosporium* fungi are a kind of fungi with abundant resources, and they are an important source of new drugs or lead compounds due to diverse structures of chemical components with prominent bioactivities in secondary metabolites from *Cladosporium* fungi. Up to now, chemical components in secondary metabolites from *Cladosporium* fungi have been isolated and identified, including alkaloids, polyketides, macrolides, steroids and terpenes. Most of them possess antimicrobial, anti-virus, and cytotoxic activities. Research progress on chemical components in secondary metabolites from *Cladosporium* fungi and their biological activities were reviewed in this paper from 2000 to now.

Key words: *Cladosporium* fungi; alkaloids; polyketides; macrolides; steroids; terpenes; antimicrobial; anti-virus

活性天然产物是新药研发的重要源泉, 拥有巨大的市场和潜力。自 20 世纪 60 年代以来, 内生真菌因其代谢途径复杂, 代谢产物种类多样而日益受到研究者的重视^[1-3]。*Cladosporium* sp. 真菌属于子囊菌门 (Ascomycota) 座囊菌纲 (Dothideomycetes) 煤炱目 (Capnodiales) 暗色孢科 (Dematiaceae)^[4], 其菌落呈絮状, 中央黑色外包一层白色菌丝, 边缘白色, 中央隆起, 菌丝发达, 深色且分枝, 分生孢子淡色至深橄榄色, 孢痕和孢脐明显^[5-7]。目前, Index Fungorum 数据库收录的枝孢属真菌已经有 800 多种。枝孢属真菌广泛寄生于土壤、海洋及植物体内, 除了能合成与宿主相同或相似的化合物外, 还可合成生物碱、聚酮类、醌类、甾体和萜类等多

种类型的化合物, 这些物质大多具有不同程度地抗病原菌、抗肿瘤、抗病毒等活性^[8-9]。本文对 2000 年以来枝孢属真菌次生代谢产物的化学成分及其生物活性的研究进展进行综述, 以为枝孢属真菌次生代谢产物的研究提供参考。

1 生物碱类

目前从枝孢属发酵物中发现的生物碱类共有 42 个, 结构类型主要包括胺和氨基类、吲哚类、吡咯里西啶类以及喹唑啉等, 结构见图 1, 具有抗菌、抗肿瘤、抗病毒和抗氧化等生物活性。

cladosporine A (**1**) 是具有新颖骨架的吲哚二萜类生物碱, 该化合物对金黄葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 209P 及白色念珠菌 *Candida albicans* FIM709

收稿日期: 2021-03-28

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2020J0412)

作者简介: 董锦润, 女, 博士, 研究方向为中药及真菌次生代谢产物研究。E-mail: vivid_run@126.com

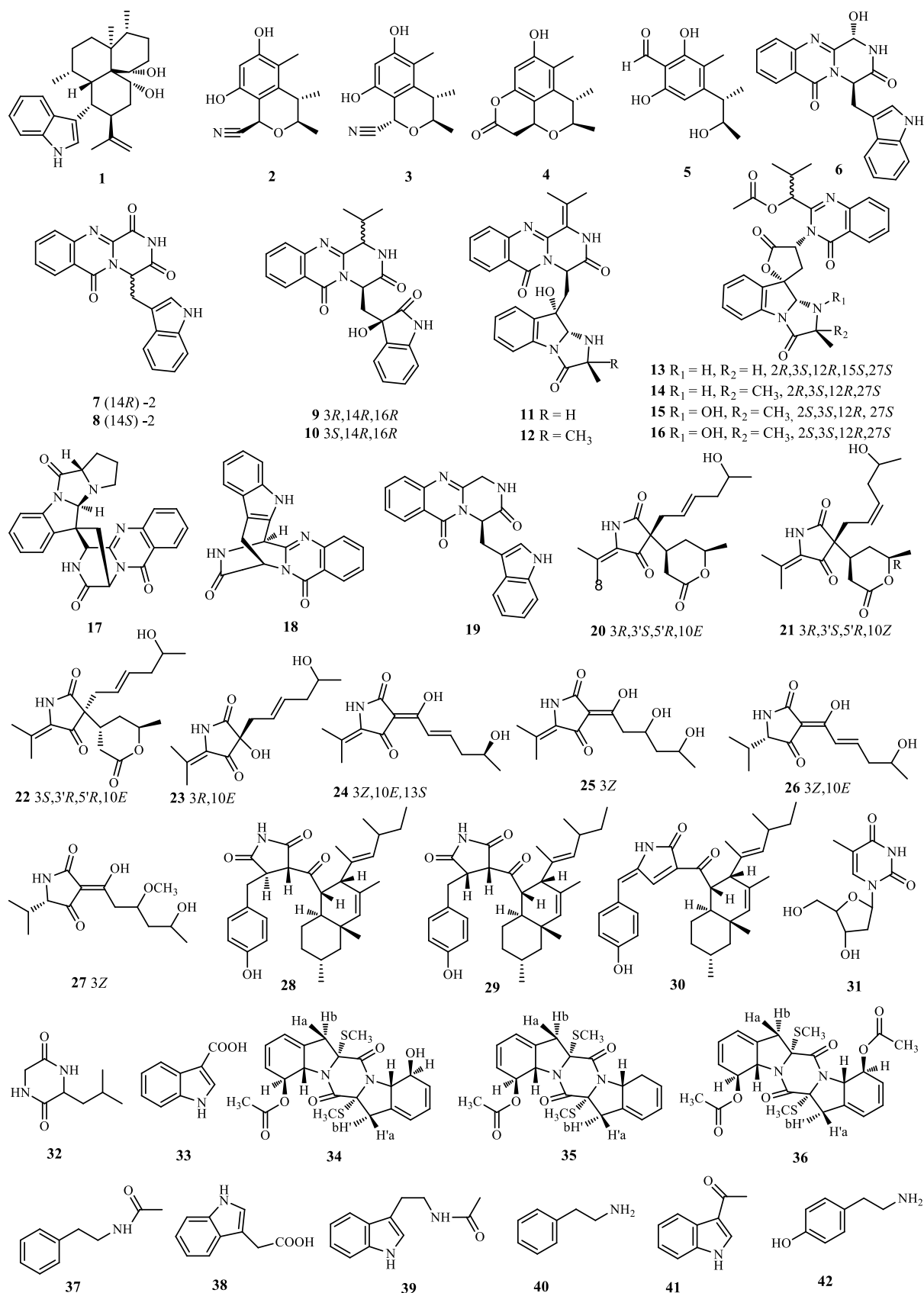


图 1 枝孢属真菌次生代谢产物中生物碱类化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of alkaloids in secondary metabolites from *Cladosporium* fungi

有很好的抑制效果,其最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)值分别为 4、16 $\mu\text{g/mL}$,这也是首次报道枝孢属真菌中存在的吡啶二萜生物碱^[10]。从深海来源的枝孢属真菌 *Cladosporium* sp. SCSIO z015 中分离得到 4 个新的有植物碱之称的桔霉素类化合物 cladosporins A~D (2~5)。它们对盐水虾具有低毒活性,其半数致死浓度(medium lethal concentration, LC_{50})分别为 72.0、81.7、49.9、81.4 $\mu\text{mol/L}$,此外化合物 5 还表现出较强的抗氧化活性对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH)自由基的清除活性,其半数抑制浓度值(half-inhibitory concentration, IC_{50})值为 16.4 $\mu\text{mol/L}$ ^[11]。从来自红树林的枝孢属真菌 *Cladosporium* sp. PJX-41 中分离得到 6 个新的吡啶类生物碱(6~11)及 8 个已知的生物碱(12~19),其中化合物 8、11、13~15、17 具有较强的抗甲型流感病毒(influenza A virus, H1N1)流感病毒活性,它们的 IC_{50} 值为 82~89 $\mu\text{mol/L}$ ^[12]。枝孢属真菌 *Cladosporium* sp. SCSIO z0025 来自深海冲绳海槽沉积物,从其发酵物中发现了 8 个新的酰胺类生物碱 cladosporiumins A~H (20~27),抗肿瘤细胞毒、抗菌、抗乙酰胆碱酯酶等活性测试显示它们都不具有明显的抑制活性^[13]。化合物 cladosporitin A (28)、cladosporitin B (29) 及 talaroconvolutin A (30) 为琥珀酰亚胺类生物碱,从红树林来源枝孢属真菌 *Cladosporium* sp. HNWSW-1 中分离得到,其中化合物 28、29 为新化合物,化合物 30 对人宫颈癌 HeLa 细胞和人肝癌 BEL-7042 细胞的细胞毒活性的 IC_{50} 值分别为 (14.9 ± 0.21) 、 (26.7 ± 1.1) $\mu\text{mol/L}$,对 α -葡萄糖苷酶也具有抑制活性, IC_{50} 值为 (78.2 ± 2.1) $\mu\text{mol/L}$ ^[14]。从海绵来源枝孢属真菌 SCSIO41007 分离得到 2'-deoxythymidine (31)、cyclo-(Gly-Leu) (32)、3-carboxylic acid (33) 等生物碱类化合物^[15]。运用高速逆流色谱分步洗脱模式,从海洋来源枝孢属真菌 *Cladosporium* sp. 分离得到 3 个含硫化合物 cladosporin A (34)、cladosporin B (35)、haematocin (36),它们属于环缩二氨酸类生物碱,其中化合物 34、35 为新化合物,它们都表现出抑制肝癌 HepG2 细胞的增殖作用^[16]。从南极来源的枝孢属真菌 *Cladosporium* sp. NJF6 中获得 *N*-乙酰苯乙胺(37)、3-吡啶乙酸(38)、*N*-乙酰基色胺(39)、苯乙胺(40)、3-醛基吡啶(41)和对羟基苯乙胺(42) 6 个生物碱类化合物^[17]。

2 聚酮类

聚酮类化合物是枝孢属真菌次生代谢产物中主要的活性产物之一,其中部分类型化合物具有抗心血管疾病、抗菌、抗肿瘤等生物活性^[18],目前从枝孢属发现的聚酮类化合物有 45 个,见图 2。

从红树林来源枝孢属真菌中分离得到 1 个已知化合物(43)及 5 个新的聚酮类化合物(44~48),其中化合物 43 具有清除 DPPH 自由基的抗氧化活性,其 IC_{50} 值为 2.65 $\mu\text{mol/L}$ ^[19]。Zhu 等^[20]从海洋来源枝孢属真菌 OUCMDZ-1635 中分离到 cladodionen (49) 和 cladosacid (50) 2 个新的聚酮类化合物,其中化合物 49 对人乳腺癌 MCF-7 细胞、HeLa 细胞、人结肠癌 HCT-116 细胞及人早幼粒急性白血病 HL-600 细胞等肿瘤细胞株显示出细胞毒活性, IC_{50} 值分别为 18.7、19.1、17.9、9.1 $\mu\text{mol/L}$ 。从印度尼西亚海绵来源枝孢属真菌分离得到 1 个新聚酮类化合物 cladosporamide A (51) 和 1 个丙烯基苯酮衍生化合物(52),它们都表现出对蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B 的抑制活性^[21]。从软珊瑚来源枝孢属真菌 TZP29 中分离得到 2 个新化合物 cladospolide E (53) 和 cladospolide F (54) 及 4 个已知聚酮类化合物(55~58),其中化合物 53、55~57 对 HepG2 细胞有调脂活性^[22]。从红树林沿海秋茄来源枝孢属真菌 KcFL6 中发现了 4 个聚酮类化合物 cladosporone A (59)、cladosporol (60)、cladosporol C (61)、cladosporol D (62),其中化合物 59 是新化合物。4 个化合物都没有表现出对多株真菌和细菌的抑制活性,但化合物 59、62 对多株肿瘤细胞具有不同程度的抑制活性^[23]。从植物来源枝孢属真菌 IFB3lp-2 中分离得到 3 个新的聚酮类化合物(63~65),它们都没有表现出抗肿瘤、抗病毒及乙酰胆碱酯酶抑制活性^[24]。从枝孢属真菌 NRRL 29097 的固体发酵物中分离到 cladoacetal A (66)、cladoacetal B (67)、3-(2-formyl-3-hydroxyphenyl)-propionic acid (68)、3-deoxyisoochracinic acid (69)、isoochracinol (70)、7-hydroxy-3-(2,3-dihydroxybutyl)-1(3*H*)-isobenzofuranone (71)、(+)-cyclosordariolone (75) 和 altersolanol J (76) 8 个新的聚酮类化合物及 isomeric 1-(1,3-dihydro-4-hydroxy-1-isobenzofuranyl) butan-2,3-diols (72)、7-hydroxy-1(3*H*)-isobenzofuranone (73)、isoochracinic acid (74)、altersolanol A (77) 和 macrosporin (78) 6 个聚酮类衍生物。没有化合物表现出抗真菌活性,但部分化合物具有抗细菌活性^[25]。运用活性导向分

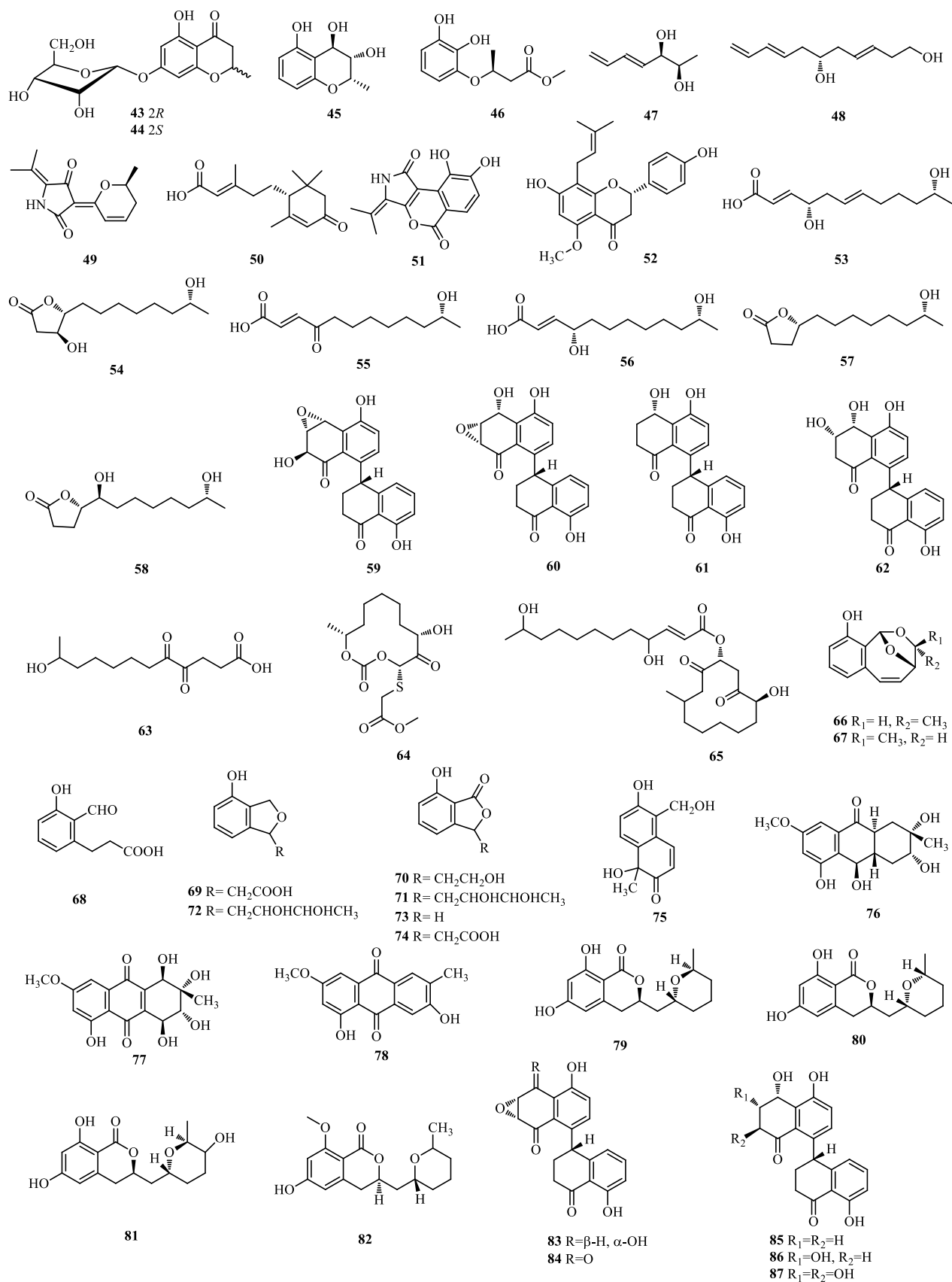


图 2 枝孢属真菌次生代谢产物中聚酮类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of polyketides in secondary metabolites from *Cladosporium* fungi

离手段, 从枝孢属枝孢芽枝菌 *Cladosporium cladosporioides* 中分离得到 cladosporins 1、2 (**79**、**80**)、5'-hydroxyasperentin (**81**) 和 cladosporin-8-methyl ether (**82**) 4 个聚酮类化合物。对植物病原菌的抑制活性显示, 30 $\mu\text{mol/L}$ 化合物 **79** 对尖孢炭疽菌 *Colletotrichum acutatum*、草莓炭疽菌 *Colletotrichum fragariae*、胶孢炭疽菌 *Colletotrichum gloeosporioides* 及葡萄生单轴霉菌 *Plasmopara viticola* 4 株病原菌的抑制率分别为 92.7%、90.1%、95.4%、79.9%, 而化合物 **80** 对 3 株病原菌 *C. fragariae*、*C. gloeosporioides*、*P. viticola* 的抑制率分别为 50.4%、60.2%、83.0%^[26]。重寄生菌也即菌寄生菌, 从枝孢属重寄生菌菌株 *Cladosporium tenuissimum* 的发酵液中分离得到 5 个聚酮类化合物 (**83**~**87**), 且 5 个化合物都能不同程度地抑制菜豆

锈病菌的生长^[27]。

3 大环内酯类

目前从枝孢属真菌发酵物中发现的大环内酯类化合物数量较多, 共有 28 个, 见图 3, 它们具有抗菌、抗肿瘤等生物活性。枝孢属真菌 SCNU-F0001 采集自红树林, 从其发酵液中分离得到 3 个大环内酯类化合物 thiocladospolide E (**88**)、cladospamide A (**89**)、cladospolide B (**90**), 其中化合物 **88**、**89** 为新化合物。3 个化合物都没有表现出抗肿瘤细胞的增殖活性及抗菌活性^[28]。枝孢属真菌 RA07-1 是中国南海柳珊瑚的内生菌, 从其固体发酵液分离得到 7 个大环内酯类化合物 (**91**~**97**), 其中化合物 cladosporilactam A (**91**) 为新的化合物, 而化合物 **91** 对 HeLa 细胞具有显著的抑制作用, 其 IC_{50} 值为 0.76 $\mu\text{mol/L}$ ^[29]。自栓皮栎内生菌枝孢属真菌 I(R)9-2

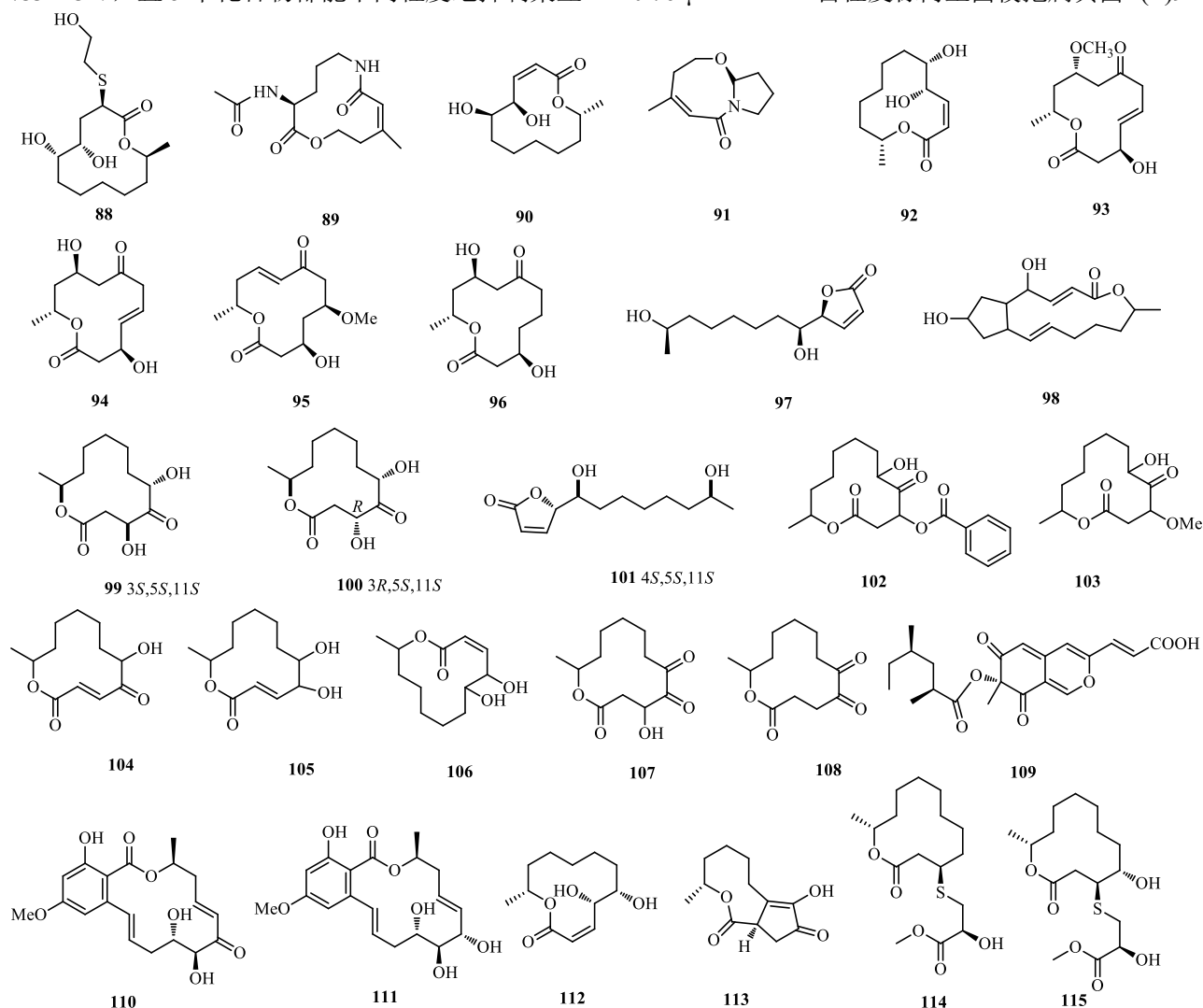


图 3 枝孢属真菌次生代谢产物中大环内酯类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of macrolides in secondary metabolites from *Cladosporium* fungi

的液体发酵液中分离得到 1 个新的大环内酯类化合物 brefeldin A (98), 该化合物具有较好的抗真菌活性^[30]。Gesner 等^[31]从浅水红海海绵来源内生菌枝孢属真菌的液体发酵液中分离得到 3 个大环内酯类化合物 pandangolide 1a (99)、diastereomer pandangolide 1 (100)、icladospolide B (101), 其中化合物 99 是新化合物。枝孢属真菌 L037 是从冲绳岛 Seragaki 海滩光化藻分离得到的内生菌, 从其液体发酵液分离得到 2 个新的大环内酯类化合物 sporiolide A (102)、sporiolide B (103), 它们对小鼠淋巴瘤 L1210 细胞的 IC_{50} 值分别为 0.13、0.81 $\mu\text{mol/L}$; 化合物 102 对恶臭假单胞杆菌 *Pseudomonas putida*、枯草芽孢杆菌 *Bacillus subtilis* 及酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 具有抑制作用, 而化合物 103 对藤黄微球菌 *Micrococcus luteus* 具有抗细菌活性^[32]。

从内生菌枝孢属真菌 FT-0012 分离得到 3 个大环内酯类化合物 dospolide D (104)、ladospolides A (105) 和 ladospolides B (106), 其中化合物 104 为新化合物, 其对稻瘟霉 *Pyricularia oryzae* 和总状毛霉 *Mucor racemosus* 2 株真菌具有抑制作用^[33]。枝孢属菌株 colocasiae A801 来自于广东串钱柳, 从其发酵液中分离得到 2 个新的大环内酯类化合物 (107、108), 它们都没有表现出抗肿瘤细胞毒活性、抗细菌活性及 α -葡萄糖苷酶抑制等活性^[34]。

枝孢属内生真菌 DH14 分离自中华稻蝗, 对其

发酵液进行分离后得到 3 个大环内酯类化合物 lunatoic acid A (109)、5Z-7-oxozeaenol (110)、zeaenol (111), 它们都具有较好的抑制野草马齿苋幼苗生长活性, IC_{50} 值分别为 4.51、4.80、8.16 $\mu\text{mol/L}$, 接近阳性对照化合物 2,4-二氯苯氧基乙酸的活性 (IC_{50} 值为 1.95 $\mu\text{mol/L}$)^[35]。马川等^[36]从川芎中分离鉴别出了 1 株内生枝孢属真菌 IS384, 并从该菌发酵液中首次分离获得 1 个大环内酯类化合物 cladospolide B (112), 该化合物对菌株 ATCC 29212 具有抑制作用, 其 MIC 值为 0.31 $\mu\text{g/mL}$ 。从红树林来源枝孢菌 cladosporioides MA-299 中分离得到 3 个新的大环内酯类化合物 cladocladosin A (113)、thiocladospolides F (114)、thiocladospolides G (115), 它们对 *E. tarda*、*V. anguillarum*、*P. Aeruginosa* 以及 *H. maydis* 4 株细菌表现出显著的抗细菌活性^[37]。

4 醌类化合物

目前从枝孢属发酵物发现的醌类化合物共有 16 个, 以 9,10-蒽醌及其衍生物最为常见, 见图 4, 它们具有抗菌、抗肿瘤等生物活性。

从红树林来源枝孢属真菌 HNWSW-1 发酵液中分离得到 anthraquinone (116), 其对 α -葡萄糖苷酶具有抑制活性, IC_{50} 值为 $(49.3 \pm 10.6) \mu\text{mol/L}$ ^[14]。枝孢属真菌 RSBE-3 来自植物萝芙木, 对其发酵物进行分离得到 anhydrofusarubin (117) 和 fusarubin (118), 其对人慢性粒细胞白血病 K562 细胞的增

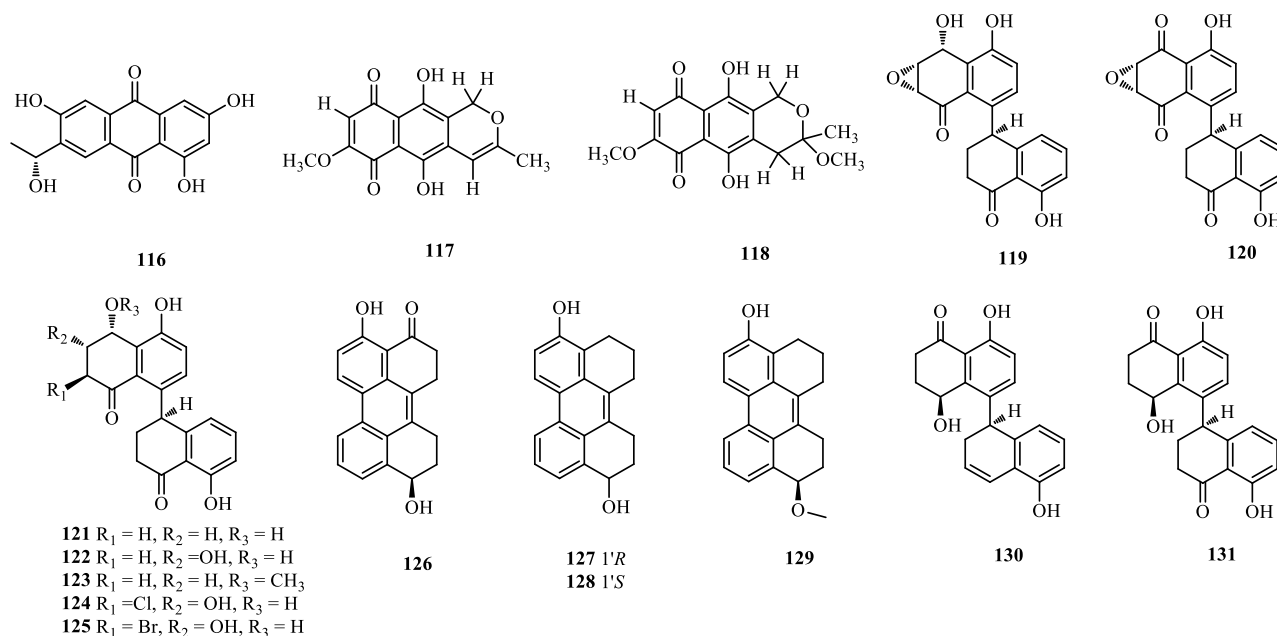


图 4 枝孢属真菌次生代谢产物中醌类化合物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of quinones in secondary metabolites from *Cladosporium* fungi

殖具有抑制作用, IC_{50} 值分别为 3.97、3.58 $\mu\text{mol/L}$, 此外, 化合物 **118** 对金黄葡萄球菌、大肠杆菌 *Escherichia coli*、绿脓杆菌 *Pseudomonas aeruginosa* 及巨大芽孢杆菌 *Bacillus megaterium* 4 株细菌具有显著的抑制作用^[38]。从植物红牛膝的叶片分离鉴别出了 1 株内生枝孢属真菌 TMPU1621, 并从该菌发酵液中分离获得 7 个醌类化合物 cladosporol (**119**)、cladosporols B~D (**120~122**), cladosporol F (**123**)、2-chloro-cladosporol D (**124**) 和 2-bromo-cladosporol D (**125**), 其中化合物 **125** 为新化合物。其中化合物 **119~121** 及化合物 **125** 对 2 株耐甲氧西林金葡萄球菌 ATCC43300 和 ATCC700698 有抑制活性, 而化合物 **120** 的抑制率最高, 其 MIC 值分别为 3.13、

12.5 $\mu\text{g/mL}$ ^[39]。从海洋来源枝孢属真菌 KFD33 发酵液中分离到 5 个新的萜醌类化合物 altertoxins VIII~XII (**126~130**) 及 1 个已知的化合物 cladosporol I (**131**), 经紫色杆菌 CV026 模型筛选, 发现 6 个化合物具有群体感应抑制活性, 其 MIC 值分别为 30、30、20、30、20、30 $\mu\text{g/mL}$ ^[40]。

5 甾体与萜类化合物

目前枝孢属报道的甾体与萜类化合物共 41 个, 其中甾体化合物以角甾烷型的骨架较常见, 而萜类化合物以羊毛脂甾烷型为骨架的四环三萜类较多, 如图 5 所示, 活性筛选涉及抗病毒、抗肿瘤、抗菌等方面。

从枝孢属真菌 SCSIO41007 中分离得到 6 个甾

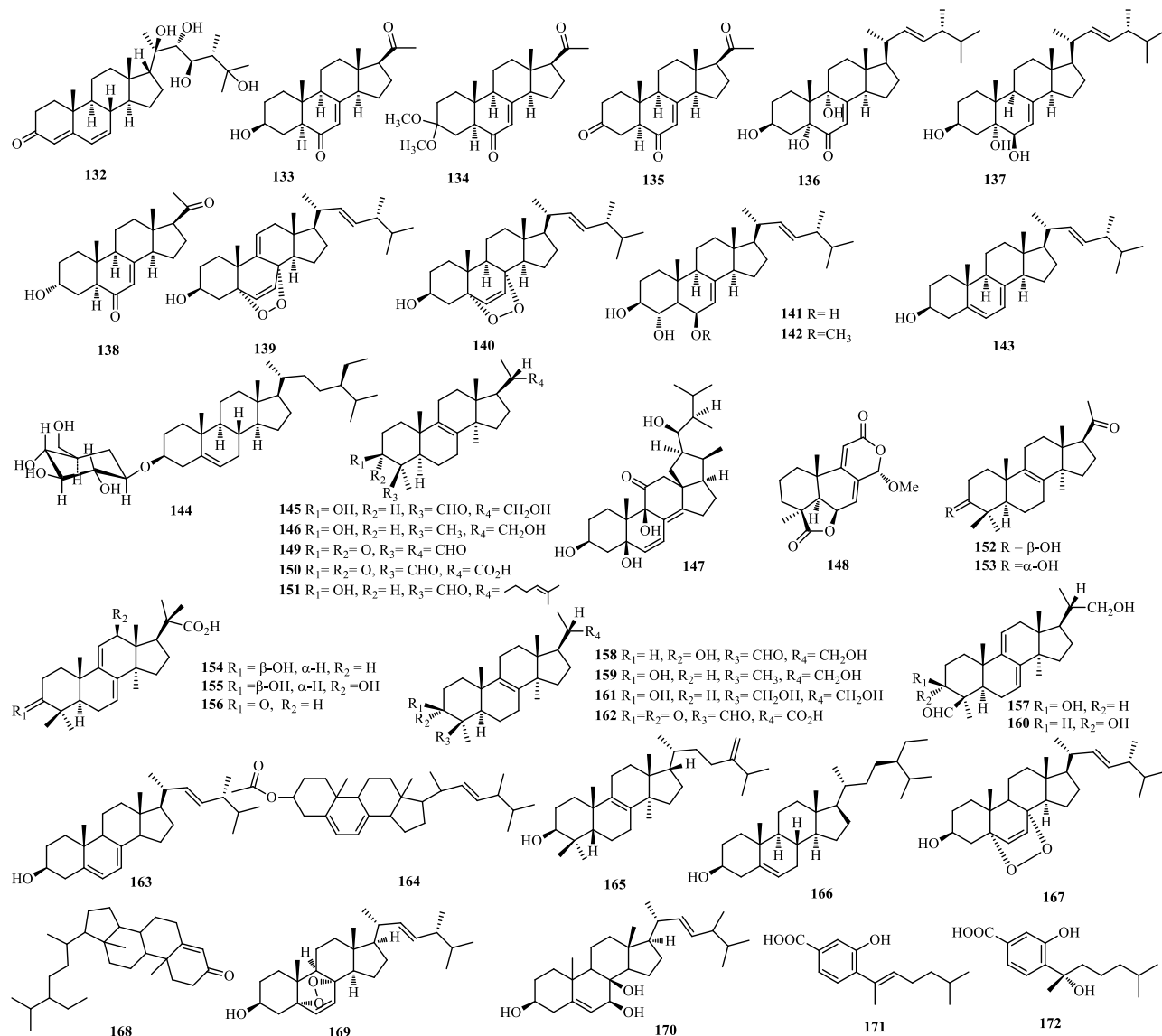


图 5 枝孢属真菌次生代谢产物中甾体与萜类化合物的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of steroids and terpenes in secondary metabolites from *Cladosporium* fungi

体类化合物 (132~137), 其中化合物 132~134 为新化合物, 化合物 133 具有较弱的抗甲型 H3N2 流感病毒活性, 其 IC_{50} 值为 $16.2 \mu\text{mol/L}$, 另外, 6 个化合物对 MCF-7 细胞、K562 细胞、人胃癌 SGC-7901 细胞都不具有细胞毒活性^[15]。Yu 等^[41]从南海柳珊瑚来源枝孢属真菌 WZ-2008-0042 中分离得到 7 个甾体类化合物 (138~144), 其中化合物 138 为新化合物, 具有潜在的抗呼吸道合胞病毒活性, 其 IC_{50} 值为 0.12 mmol/L , 另外, 7 个化合物对乙酰胆碱酯酶的抑制作用都较弱, 同时只有化合物 143 表现出对痢疾志贺菌 *Shigella dysenteriae* 的抑制活性, 其 MIC 值为 $3.13 \mu\text{mol/L}$ 。Hosoe 等^[42]从枝孢属真菌 FM49189w 中分离得到 12 个三萜及甾体类化合物 (145~156), 其中化合物 145、146 是新化合物。Hosoe 等^[43]继续从枝孢属真菌 FM49189w 中分离得到 7 个三萜类化合物 (145、157~162), 其中化合物 157~159 为新化合物, 化合物 145、157 具有较强的抑制烟曲霉 *Aspergillus fumigatus* 的作用, 化合物 161、162 具有较弱的抑制烟曲霉的作用, 而其他化合物没有表现出抗真菌活性。马川等^[36]从川芎中分离出 1 株内生菌枝孢属真菌 IS384, 并从该菌发酵液中分离到麦角甾醇 (163)。邹建华等^[44]首次从红树林来源内生枝孢属真菌 *Cladosporium cladosporioides* 中分离得到 3 个甾体类化合物麦角甾-5,7,22-三烯-3 β -醇 (164)、24-亚甲基羊毛脂甾-8-烯-3 β -醇 (165)、 β -谷甾醇 (166)。Cladosporium cladosporioides JG-12 是分离自角果木的内生枝孢属真菌, 从中分离鉴定了 1 个甾体类化合物 ergosterolperoxide (3 β -hydroxy-5,8-epidioxy-ergosta-6,22-diene) (167)^[45]。从枝状枝孢菌中分离得到 2 个甾体类化合物豆甾-4-烯-3-酮 (168) 和 3 β -羟基-5 α ,8 α -过氧化麦角甾-6 (169)^[46]。从南极来源的枝孢霉属真菌 *Cladosporium* sp. NJF6、NJF4 中分离到甾醇 (170) 及倍半萜类化合物 (171~172)^[17]。

6 其他类型化合物

目前枝孢属报道的其他类型化合物共 71 个, 包括脂肪酸、香豆素及酯类化合物等, 如图 6 所示。

来自条斑紫菜的枝孢属内生真菌 N5 中分离得到 13 个不同类型的化合物: *L*- β -phenyllactic acid (173)、 α -resorcylic acid (174)、*p*-hydroxy benzoic acid methyl ester (175)、phenyllactic acid (176)、4-hydroxyphenethyl alcohol (177)、*p*-hydroxyphenylacetic acid (178)、*N* $^{\beta}$ -acetyltryptamine (179)、cyclo(Trp,Pro)

(180)、cyclo(Trp,Val) (181)、(*R*)-mevalonolactone (182)、nicotinic acid (183)、acetyl-tyramine (184)、*p*-hydroxy-benzyl alcohol (185)。其中化合物 173、176、185 首次从枝孢属中分离得到, 并且它们还具有非常强的抗细菌活性, 另外, 所有化合物都不具有对盐水虾的毒性作用, 是环境友好型的^[47]。

马延红等^[48]从濒危藏药肉叶金腰内生枝孢属真菌 J6 发酵物中分离得到 5 个化合物: alternariol (186)、alternariol 5-*O*-methyl ether (187)、 β -咔啉 (188)、尿嘧啶 (189) 和尿嘧啶核苷 (190), 这是关于金腰属植物内生真菌次生代谢产物研究的首次报道。从红树林内生枝孢属真菌 *Cladosporium cladosporioides* 中分离得到 7 个脂肪酸及其他类型化合物: 二十四烷酸 (191)、1-(硬脂酸)-2-(亚油酸)-3-油酸甘油酯 (192)、1,2,3-三亚油酸甘油酯 (193)、1,3-二油酸甘油酯 (194)、肉桂酸 (195)、苯丙酸 (196) 和丁二酸单乙酯 (197)^[44]。从角果木内生真菌 *Cladosporium cladosporioides* JG-12 发现了 5 不同结构类型化合物: (5*S*)-5-hydroxy-7-(4''-hydroxy-3''-methoxy-phenyl)-1-phenyl-3-heptanone (198)、ilicicolin H (199)、2-chloro-3,5-dimethoxybenzyl alcohol (200)、(7*R*)-methoxypurpuride (201)、(5*aS*,9*S*,9*aS*)-1,3,4,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-decahydro-6,6,9*a*-trimethyl-3-oxonaphtho [1,2-*c*] furan-9-yl *N*-acetyl-*L*-valinate (202)^[45]。刘欢欢等^[46]从枝状枝孢菌大米固体发酵中分离得到 4 个化合物: 6,8-二羟基-3-甲基-1*H*-异咯-1-酮 (203)、6-甲氧基-8-羟基-3-甲基异香豆素 (204)、腺嘌呤核苷 (205) 和甘露醇 (206)。从南极来源的枝孢霉属真菌 *Cladosporium* sp. NJF6、NJF4 中分离到 7 个二酮哌嗪类化合物 (207~213) 及 4 个芳香酸 (214~217)^[17]。从红树林内生枝孢属真菌 *Cladosporium* sp. JJM22 中分离得到 4 新的环己烯 cladoscyclitol A~D (218~221) 及 1 个苯酚类化合物 4-*O*- α -*D*-ribofuranose-2-pentyl-3-phenemethylol (222), 化合物 219、222 具有潜在的 α -葡萄糖苷酶抑制活性, IC_{50} 值分别为 2.95、2.05 $\mu\text{mol/L}$ ^[49]。从红树植物角果木内生枝孢霉属 JS1-2 中分离得到 5 个异香豆素类化合物 (223~227), 1 个苯并呋喃衍生物 (228), 1 个异色满衍生物 (229) 及 5 个其他类化合物 (230~234)。化合物 228~230、233 对金黄色葡萄球菌有抑制作用, 其 MIC 值均为 $12.5 \mu\text{g/mL}$ 。另外化合物 226、227、230、231、233 对棉铃虫幼虫生长具有抑制活性, 其 IC_{50} 值均

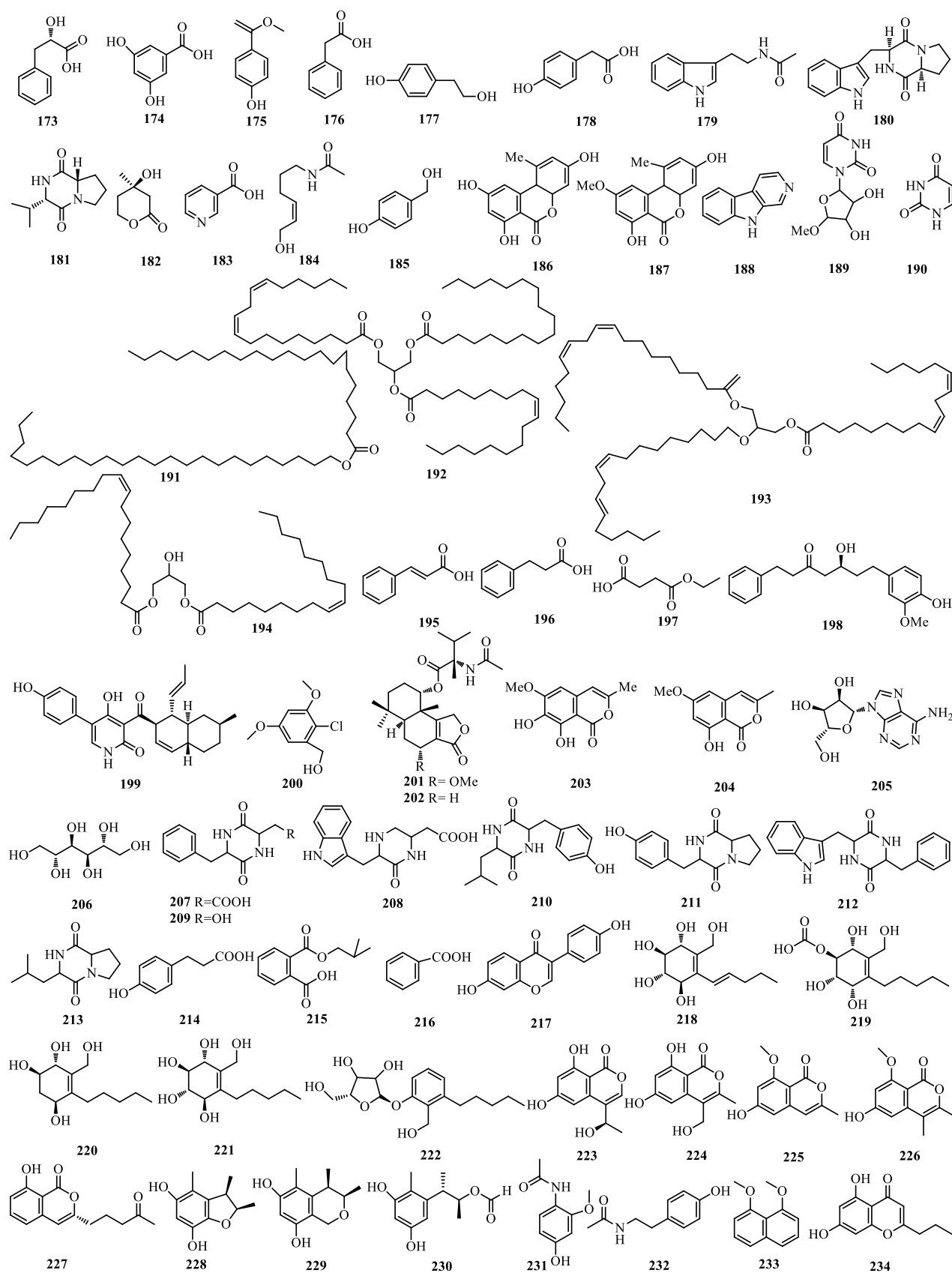


图 6 枝孢属真菌次生代谢产物中其他类型化合物的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of other types of compounds in secondary metabolites from *Cladosporium* fungi

为 100 $\mu\text{g/mL}$ ^[50]。

7 结语与展望

自青霉素、链霉素等重要抗生素发现以来,从微生物次生代谢产物发现新型药物一直是相关研究领域的热点课题。由于微生物可通过菌种选育、代谢调控、规模发酵以及其他现代生物工程手段大幅度提高目标物质的产量,易于实现工业化生产,因此微生物天然产物的研究越来越多地受到学术界和医药工业界的关注。

枝孢属真菌在自然界中分布广泛,其次生代谢产物结构多样,有些具有显著的生物活性,如具有新颖骨架的吲哚二萜类生物碱 cladosporine A 对细菌 *Staphylococcus aureus* 及真菌 *Candida albicans* 具有很好的抑制作用。在过去的 20 中,从枝孢属内生真菌中分离得到新化合物约占化合物总数的 33%,其中多达 1/4 的化合物表现出抗肿瘤、抗氧化、抗病毒及抗病原菌等生物活性。然而,国内外对该属内生真菌的药理活性成分及作用机制等并未有系统研究和探讨,尚需深入研究以发现更多结构新颖并具有生物活性的化合物,为合理开发和利用枝孢属真菌提供更多科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(3): 629-661.
- [2] Aly A H, Debbab A, Proksch P. Fungal endophytes: Unique plant inhabitants with great promises [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2011, 90(6): 1829-1845.
- [3] Henkel T, Brunne R M, Müller H, et al. Statistical investigation into the structural complementarity of natural products and synthetic compounds [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 38(5): 643-647.
- [4] 李旭. 枝孢属的形态分类概述 [J]. 安徽农业科学, 2013, 41(14): 6254-6255.
- [5] 张中义. 植物病原真菌学 [M]. 成都: 四川科技出版社, 1988: 376-377.
- [6] 魏景超. 真菌鉴定手册 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1979: 73-135.
- [7] Bensch K, Braun U, Groenewald J Z, et al. The genus *Cladosporium* [J]. *Stud Mycol*, 2012, 72: 1-401.
- [8] Li H L, Li X M, Mándi A, et al. Characterization of cladosporols from the marine algal-derived endophytic fungus *Cladosporium cladosporioides* EN-399 and configurational revision of the previously reported cladosporol derivatives [J]. *J Org Chem*, 2017, 82(19): 9946-9954.
- [9] Wu J T, Zheng C J, Zhang B, et al. Two new secondary metabolites from a mangrove-derived fungus *Cladosporium* sp. JJM22 [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(1): 34-40.
- [10] Han X, Bao X F, Wang C X, et al. Cladosporine A, a new indole diterpenoid alkaloid with antimicrobial activities from *Cladosporium* sp. [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(7): 1115-1121.
- [11] Amin M, Zhang X Y, Xu X Y, et al. New citrinin derivatives from the deep-sea-derived fungus *Cladosporium* sp. SCSIO z015 [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(9): 1219-1226.
- [12] Peng J X, Lin T, Wang W, et al. Antiviral alkaloids produced by the mangrove-derived fungus *Cladosporium* sp. PJX-41 [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(6): 1133-1140.
- [13] Huang Z H, Nong X H, Liang X, et al. New tetramic acid derivatives from the deep-sea-derived fungus *Cladosporium* sp. SCSIO z0025 [J]. *Tetrahedron*, 2018, 74(21): 2620-2626.
- [14] Wang P, Cui Y, Cai C H, et al. Two new succinimide derivatives cladosporitins A and B from the mangrove-derived fungus *Cladosporium* sp. HNWSW-1 [J]. *Mar Drugs*, 2018, 17(1): E4.
- [15] Pang X Y, Lin X P, Wang J F, et al. Three new highly oxygenated sterols and one new dihydroisocoumarin from the marine sponge-derived fungus *Cladosporium* sp. SCSIO41007 [J]. *Steroids*, 2018, 129: 41-46.
- [16] Gu B B, Zhang Y Y, Ding L J, et al. Preparative separation of sulfur-containing diketopiperazines from marine fungus *Cladosporium* sp. using high-speed counter-current chromatography in stepwise elution mode [J]. *Mar Drugs*, 2015, 13(1): 354-365.
- [17] 常俊男, 田晓清, 樊成奇, 等. 两株南极枝孢霉属真菌 *Cladosporium* sp. NJF4 和 NJF6 的次级代谢产物研究 [J]. 极地研究, 2020, 32(1): 60-67.
- [18] Hertweck C. The biosynthetic logic of polyketide diversity [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2009, 48(26): 4688-4716.
- [19] Wang L P, Han X L, Zhu G L, et al. Polyketides from the endophytic fungus *Cladosporium* sp. isolated from the mangrove plant *Excoecaria agallocha* [J]. *Front Chem*, 2018, 6: 344.
- [20] Zhu G L, Kong F D, Wang Y, et al. Cladodionen, a cytotoxic hybrid polyketide from the marine-derived

- Cladosporium* sp. OUCMDZ-1635 [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(2): E71.
- [21] Rotinsulu H, Yamazaki H, Sugai S, *et al.* Cladosporamide A, a new protein tyrosine phosphatase 1B inhibitor, produced by an Indonesian marine sponge-derived *Cladosporium* sp [J]. *J Nat Med*, 2018, 72(3): 779-783.
- [22] Zhu M L, Gao H Q, Wu C M, *et al.* Lipid-lowering polyketides from a soft coral-derived fungus *Cladosporium* sp. TZIP29 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(17): 3606-3609.
- [23] Ai W, Lin X P, Wang Z, *et al.* Cladosporone A, a new dimeric tetralone from fungus *Cladosporium* sp. KcFL6 derived of mangrove plant *Kandelia candel* [J]. *J Antibiot*, 2015, 68(3): 213-215.
- [24] Wuringege, Guo Z K, Wei W, *et al.* Polyketides from the plant endophytic fungus *Cladosporium* sp IFB3lp-2 [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2013, 15(9): 928-933.
- [25] Höller U, Gloer J B, Wicklow D T. Biologically active polyketide metabolites from an undetermined fungicolous hyphomycete resembling *Cladosporium* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(6): 876-882.
- [26] Wang X N, Radwan M M, Taráwneh A H, *et al.* Antifungal activity against plant pathogens of metabolites from the endophytic fungus *Cladosporium cladosporioides* [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(19): 4551-4555.
- [27] Nasini G, Arnone A, Assante G, *et al.* Secondary mould metabolites of *Cladosporium tenuissimum*, a hyperparasite of rust fungi [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(14): 2107-2111.
- [28] Huang C Y, Chen T, Yan Z Y, *et al.* Thiocladospolide E and cladospamide A, novel 12-membered macrolide and macrolide lactam from mangrove endophytic fungus *Cladosporium* sp. SCNU-F0001 [J]. *Fitoterapia*, 2019, 137: 104246.
- [29] Cao F, Yang Q, Shao C L, *et al.* Bioactive 7-oxabicyclic[6.3.0]lactam and 12-membered macrolides from a gorgonian-derived *Cladosporium* sp. fungus [J]. *Mar Drugs*, 2015, 13(7): 4171-4178.
- [30] Wang F W, Jiao R H, Cheng A B, *et al.* Antimicrobial potentials of endophytic fungi residing in *Quercus variabilis* and brefeldin A obtained from *Cladosporium* sp [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2007, 23(1): 79-83.
- [31] Gesner S, Cohen N, Ilan M, *et al.* Pandangolide 1a, a metabolite of the sponge-associated fungus *Cladosporium* sp., and the absolute stereochemistry of pandangolide 1 and iso-cladospolide B [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(9): 1350-1353.
- [32] Shigemori H, Kasai Y, Komatsu K, *et al.* Sporiolides A and B, new cytotoxic twelve-membered macrolides from a marine-derived fungus *Cladosporium* species [J]. *Mar Drugs*, 2004, 2(4): 164-169.
- [33] Zhang H, Tomoda H, Tabata N, *et al.* Cladospolide D, a new 12-membered macrolide antibiotic produced by *Cladosporium* sp. FT-0012 [J]. *J Antibiot*, 2001, 54(8): 635-641.
- [34] Liu H X, Tan H B, Li S N, *et al.* Two new 12-membered macrolides from the endophytic fungal strain *Cladosporium colocasiae* A801 of *Callistemon viminalis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2019, 21(7): 696-701.
- [35] Lu Y H, Li S, Shao M W, *et al.* Isolation, identification, derivatization and phytotoxic activity of secondary metabolites produced by *Cladosporium oxysporum* DH14, a locust-associated fungus [J]. *J Integr Agric*, 2016, 15(4): 832-839.
- [36] 马川, 蒙春旺, 彭成, 等. 川芎内生真菌 *Cladosporium* sp. 次级代谢产物及抗菌活性研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(1): 69-74.
- [37] Zhang F Z, Li X M, Meng L H, *et al.* Cladocladosin A, an unusual macrolide with bicyclo 5/9 ring system, and two thiomacrolides from the marine mangrove-derived endophytic fungus, *Cladosporium cladosporioides* MA-299 [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 101: 103950.
- [38] Khan M I H, Sohrab M H, Rony S R, *et al.* Cytotoxic and antibacterial naphthoquinones from an endophytic fungus, *Cladosporium* sp [J]. *Toxicol Rep*, 2016, 3: 861-865.
- [39] Yamazaki H, Yagi A, Akaishi M, *et al.* Halogenated cladosporols produced by the sodium halide-supplemented fermentation of the plant-associated fungus *Cladosporium* sp TMPU1621 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2018, 59(20): 1913-1915.
- [40] Zhang F, Zhou L M, Kong F D, *et al.* Alkyltoxins with quorum sensing inhibitory activities from the marine-derived fungus *Cladosporium* sp. KFD33 [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(1): E67.
- [41] Yu M L, Guan F F, Cao F, *et al.* A new antiviral pregnane from a gorgonian-derived *Cladosporium* sp. fungus [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(11): 1260-1266.
- [42] Hosoe T, Okada H, Itabashi T, *et al.* A new pentanorlanostane derivative, cladosporide A, as a characteristic antifungal agent against *Aspergillus fumigatus*, isolated from *Cladosporium* sp [J]. *Chem*

- Pharm Bull*, 2000, 48(10): 1422-1426.
- [43] Hosoe T, Okamoto S, Nozawa K, *et al.* New pentanorlanostane derivatives, cladosporide B-D, as characteristic antifungal agents against *Aspergillus fumigatus*, isolated from *Cladosporium* sp [J]. *J Antibiot*, 2001, 54(9): 747-750.
- [44] 邹建华, 戴均贵. 海洋真菌 *Cladosporium cladosporioides* 化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(6): 418-421.
- [45] 崔岩, 王佩, 孔凡栋, 等. 角果木内生真菌 *Cladosporium cladosporioides* JG-12 次生代谢产物及其生物活性 [J]. 热带生物学报, 2017, 8(1): 29-36.
- [46] 刘欢欢, 罗都强. 枝状枝孢菌次级代谢产物的研究 [J]. 化工设计通讯, 2019, 45(3): 142.
- [47] Ding L, Qin S, Li F C, *et al.* Isolation, antimicrobial activity, and metabolites of fungus *Cladosporium* sp. associated with red alga *Porphyra yezoensis* [J]. *Curr Microbiol*, 2008, 56(3): 229-235.
- [48] 马延红, 蒋思萍, 徐爱国, 等. 濒危肉叶金腰内生真菌 *Cladosporium* sp. J6 次级代谢产物研究 [J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2015, 54(4): 84-86.
- [49] Zhang B, Wu J T, Zheng C J, *et al.* Bioactive cyclohexene derivatives from a mangrove-derived fungus *Cladosporium* sp. JJM22 [J]. *Fitoterapia*, 2021, 149: 104823.
- [50] 白猛, 王海洋, 练余兴, 等. 红树植物角果木内生真菌 *Cladosporium* sp. JS1-2 的次级代谢产物研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(7): 655-659.

[责任编辑 崔艳丽]