

弯孢属真菌次级代谢产物及其生物活性研究进展

罗利利[†], 黎琬琳[†], 杜旭泓, 陈雅玲^{*}

江西师范大学 生命科学学院, 南昌 330000

摘要: 本文对弯孢属真菌的化学成分和生物活性进行综述。首先根据化学类别, 对该属真菌产生的化合物进行分类, 然后, 归纳介绍该属真菌产生的化合物的生物活性。目前从弯孢属真菌中发现的次级代谢产物类型主要包括聚酮类、苯并吡喃类、生物碱类、细胞松弛素类、蒽醌类以及萜类等。这些化学成分显示出抗菌、抗肿瘤和植物毒活性等生物活性。

关键词: 弯孢属; 化学成分; 次级代谢产物; 生物活性

中图分类号: Q936; S432 **文献标识码:** A

Research progress on secondary metabolites from *Curvularia* species and their bioactivities

LUO Li-li[†], LI Wan-lin[†], DU Xu-hong, CHEN Ya-ling^{*}

College of Life Sciences, Jiangxi Normal University, Nanchang 330000, China

Abstract: This review summarizes the chemical constituents and bioactivities of the secondary metabolites from species of the genus *Curvularia*. First, the compounds produced by the fungi of this genus were classified according to their chemical classes. Then, the biological activities of the compounds produced by the fungi of this genus are summarized. Seventy-six natural products have been reported from the fungi including polyketides, benzopyrans, alkaloids, cytochalasins, anthraquinones and terpenes. These chemical constituents exhibit various bioactivities such as antimicrobial, antitumor and phytotoxic activity.

Key words: *Curvularia*; chemical constituents; secondary metabolites; bioactivity

真菌是一种重要的生物, 世界真菌种类约达到 150 万种, 其中被发现并研究的只占 5%~10%, 大部分真菌还是未知状态^[1]。真菌是发现结构新颖且具有活性的天然化合物的关键来源之一^[2]。微生物的次级代谢产物是天然具有生物活性成分的重要宝库, 其中 38% 来由真菌产生^[1]。真菌产生了大量制药业所需的药品原料, 例如天然抗生素青霉素类 (penicillins)、头孢菌素类 (cephalosporins)、降血脂药美伐他汀 (mevastatin) 和洛伐他汀 (lovastatin) ^[3,4] 等。作为广泛分布的半知菌类中的一类, 弯孢菌 (*Curvularia* spp.) 因其能够产生各种天然产物而备受关注, 例如其能产生吡喃酮衍生物^[5]、聚酮类化合物 11- α -methoxycurvularin 和 (S)-5-ethyl-8,8-dimethyl nonanal^[6]、十元内酯^[7]以及染料中间体 cynodontin^[8]等天然产物, 因此这类菌株在农业, 工业, 医学, 环保上都具有重要的经济价值。

弯孢 (*Curvularia*) 是一种归属于半知菌门、丛梗孢目、暗梗孢科、弯孢属的真菌。深

具研究价值的弯孢菌种类繁多,包括新月弯孢、水稻弯孢、土壤弯孢、苍白弯孢、不等弯孢、塞内加尔弯孢、近缘弯孢、画眉草弯孢、车轴草弯孢、间型弯孢和膝曲弯孢等,除此以外,还有一些弯孢菌未被鉴定。近些年来,国内外学者发现弯孢属真菌代谢产物具有良好的抗菌和抗肿瘤活性,对其代谢产物开展了深入细致的研究。本文就该属真菌中的化学成分和生物活性等方面的研究成果作系统概述,为开发和利用该属真菌资源提供科学依据,同时为真菌类药物代谢产物的研究提供借鉴。

1 化学成分

对弯孢属真菌化学成分的研究从 1963 年开始,主要集中在对菌株菌丝体和菌株发酵液中的代谢化合物进行提取分离。到目前为止,已经对该属菌株,包括 *Curvularia* sp.、*Curvularia* sp. PSU-F22、*Curvularia* sp. FH01、*Curvularia* sp. M12、*Curvularia* sp. BCC52426、*Curvularia* sp. IFB-Z10、*C. lunata*、*C. lunata* CBS 294.61、*C. eragrostidis* CCT 5634、*C. oryzae* MTCC 2605、*C. crepinii* QTYC-1、*C. siddiqui*、*C. geniculata*、*C. trifolii*、*C. senegalensis*、*C. affinis* HS-FG-196、*C. inaequalis*、*C. inaequalis* HS-FG-257、*C. verruculosa* CS-129、*C. pallescens* DSM 62482 和 *C. pallescens* 等进行了研究,分离得到了多种类型的化合物,主要包括聚酮类、苯并吡喃类、生物碱类、蒽醌类、细胞松弛素类以及萜类和其他类型的化合物共计 130 个。

1.1 聚酮类化合物

聚酮类化合物是由细菌、真菌、放线菌和植物产生的一类数目庞大、结构复杂的天然产物,该类化合物主要包括醌类、聚醚类、四环类和苯二酚内酯类等物质^[9],聚酮类化合物作为微生物次级代谢产物中最大的一类,在抗菌、抗肿瘤、植物毒活性和免疫抑制等方面具有巨大的应用价值。目前已发现的天然聚酮类化合物已突破 10 000 种,且部分聚酮类化合物及其衍生物已经实现商业化应用,例如包括降血脂药美伐他汀和洛伐他汀在内的他汀类药物占降血脂药物市场总额的 80%以上^[10]。

1.1.1 聚酮类化合物—苯二酚内酯化学成分

苯二酚内酯是聚酮化合物中重要的一类,根据其骨架结构可以分为二羟基苯甲酸内酯和二羟基苯乙酸内酯^[11],该化合物结构多样,具有多种生物活性^[12]。例如根赤壳菌素(*radicicol*)能够抑制 Hsp90 分子伴侣蛋白的合成,具有良好的抗肿瘤活性^[13];玉米赤霉烯酮(*zearalenone*)使秀丽线虫的体长变短、后代繁殖能力降低,表现出显著的杀线虫活性^[14]。

从弯孢属真菌中共分离得到了 22 个苯二酚内酯化合物(1~22)(见表 1 和图 1),其中化合物布雷菲德菌素 A (*brefeldin A*, 1) 和 7-*epi*-*brefeldin A* (7) 存在于该属的新月弯孢(*C. lunata*)中^[15,16],化合物弯孢霉菌素(*curvularin*, 2)、*curvulin* (3)、*curvulinic acid*

(4)、*D*-甘露糖醇 (*D*-mannitol, 5)、1,4,5,8-tetrahydroxy-2,6-dimethylantraquinone (6)、Ro 09-2210 (8)、apralactone A (10)、curvularin macrolides (11~16)、curvulone A (17) 和 curvulone B (18) 分别从 4 种不同的 *Curvularia* sp. 属的菌株中分离得到^[17-20]。化合物 α,β -dehydrocurvularin(9)和 curvularin(2)存在于该属的画眉草弯孢 (*C. eragrostidis* CCT 5634) 菌株中^[21]。化合物 11- α -methoxycurvularin (19) 和(S)-5-ethyl-8,8-dimethyl nonanal (20) 存在于该属的水稻弯孢 (*C. oryzae* MTCC 2605) 菌株中^[6]。化合物 zeaenol (21) 和 *O*-demethylated-zeaenol (22) 存在于该属的 *C. crepinii* QTYC-1 菌株中^[22]。这 22 个化合物中, 除化合物 8、21 和 22 为 14 元二羟基苯甲酸内酯^[19,22], 化合物 10 为 14 元二羟基苯乙酸内酯外^[20], 其余化合物均为 12 元二羟基苯乙酸内酯^[6,15,16,18,20,21]。

1.1.2 其他聚酮类化合物化学成分

化合物 ethyl-2-acetyl-3,5-dihydroxyphenylacetic acid (23) 和 4-acetyl-5- β -hydroxyethyl resorcinol (24) 是从 *C. siddiqui* 菌株中分离出来的聚酮类化合物^[23]。化合物 25~28 存在于该属的新月弯孢 (*C. lunata*) 菌株中^[24], 化合物 45~46 存在于车轴草弯孢 (*C. trifolii*) 菌株中^[25], 化合物 curvularides A~E (29~33) 从该属的膝曲弯孢 (*C. geniculata*) 菌株中分离得到^[26], 还从该属的 *Curvularia* sp. PSU-F22、*Curvularia* sp. FH01 和 *Curvularia* sp. M12 这 3 种真菌中分离得到 21 个聚酮类化合物 (34~44, 47~54) ^[5,27,28]。

表 1 弯孢属真菌中聚酮类化合物

Table 1 The polyketides from species of the genus *Curvularia*

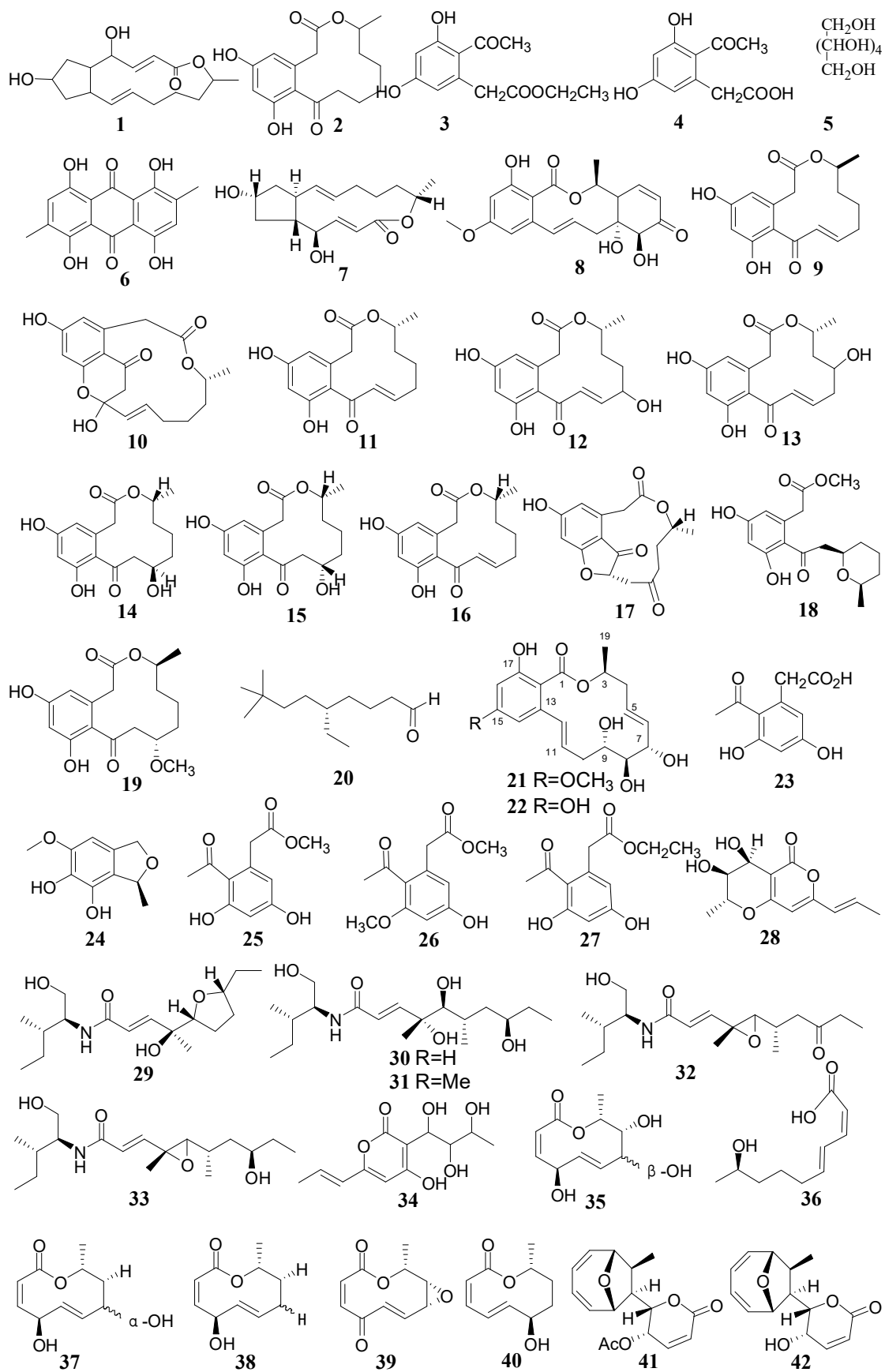
编号	化合物	代谢菌株	参考文献
No.	Compound	Metabolic strain	Ref.
1	布雷菲德菌素 A Brefeldin A	新月弯孢 <i>C. lunata</i>	16,21,28
2	弯孢霉菌素 Curvularin	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.、 画眉草弯孢 <i>C. eragrostidis</i> CCT 5634、 弯孢属 <i>Curvularia</i> sp. M12	
3	Curvulin	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	
4	Curvulinic acid	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	
5	<i>D</i> -甘露糖醇 <i>D</i> -Mannitol	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	
6	1,4,5,8-Tetrahydroxy-2,6-dimethylantraquinone	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	
7	7-Epi-brefeldin A	新月弯孢 <i>C. lunata</i>	15
8	Ro 09-2210	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	19

9	α,β -Dehydrocurvularin	画眉草弯孢 <i>C. eragrostidis</i> CCT 5634	21
10	Apralactone A	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	18,20
11	(+)-(15 <i>R</i>)-10,11- <i>E</i> -Dehydrocurvularin	小麦壳针孢 <i>Septoria tritici</i>	
12	(+)-(15 <i>R</i>)-12-Hydroxy-10,11- <i>E</i> -dehydrocurvularin		
13	(+)-(15 <i>R</i>)-13-Hydroxy-10,11- <i>E</i> -dehydrocurvularin		
14	(11 <i>R</i> ,15 <i>R</i>)-11-Hydroxycurvularin		
15	(11 <i>S</i> ,15 <i>R</i>)-11-Hydroxycurvularin		
16	(+)-(15 <i>R</i>)-12-Oxocurvularin		
17	Curvulone A	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	18
18	Curvulone B		
19	11- α -Methoxycurvularin	水稻弯孢 <i>C. oryzae</i> MTCC 2605	6
20	(<i>S</i>)-5-Ethyl-8,8-dimethyl nonanal	水稻弯孢 <i>C. oryzae</i> MTCC 2605	
21	Zeaenol	<i>C. crepinii</i> QTYC-1	22
22	<i>O</i> -demethylated-zeaenol		
23	Ethyl-2-acetyl-3,5-dihydroxyphenylacetic acid	<i>C. siddiqui</i>	23
24	4-Acetyl-5- β -hydroxyethyl resorcinol		
25	Methyl 2-acetyl-3,5-dihydroxyphenylacetate	新月弯孢 <i>C. lunata</i>	24
26	Methyl 2-acetyl-5-hydroxy-3-methoxyphenylacetate		
27	Ethyl 2-acetyl-3,5-dihydroxyphenylacetate		
28	4-Epiradicinol		
29	Curvularides B	膝曲弯孢 <i>C. geniculata</i>	26
30	Curvularides A	膝曲弯孢 <i>C. geniculata</i>	
31	Curvularides C		
32	Curvularides D		
33	Curvularides E		
34	Curvulapyrone	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp. PSU-F22、	5,28
35	Curvulalide	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp. M12	

36	Curvulalic acid		
37	Modiolides A		
38	Modiolides B		
39	Pyrenolide A		
40	Stagonolide E		
41	环氧二烯 Mycoepoxydiene		
42	去乙酰真菌环氧乙酯 Deacetylmcoepoxydiene		
43	苯甲酸正丁异丁酯 Phthalic acid butyl isobutyl ester	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp. FH01	27
44	根匍柄菌素 Radicinin		
45	1,14-Dihydroxy-6-methyl-6,7,8,9,10,10 α ,14,14 α -oct ahydro-1H-benzo[f][1]oxacyclodo decin-4(13H)-one	车轴草弯孢 <i>C. trifolii</i>	25
46	5-Methoxy-4,8,15-tri methyl- 3,7-dioxo-1,3,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15 α dodecahyd rocyclododeca [de] isochromene -15-carboxylic acid		
47	Murranafuran A	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp. M12	28
48	Murranolide A		
49	Murranopyrone		
50	Murranoic acid A		
51	<i>N</i> -(2-Hydroxy-6-methoxyphenyl)acetamide		
52	8-Hydroxy-6-methoxy-3-methylisocoumarin		
53	(<i>S</i>)-Dehydrocurvularin		
54	Modiolide A		

注：MIC 为最小抑菌浓度；IC₅₀ 为半数抑制浓度；下同。

Note: MIC: The minimum inhibitory concentration; IC₅₀: The 50% inhibitory concentration; the same below.



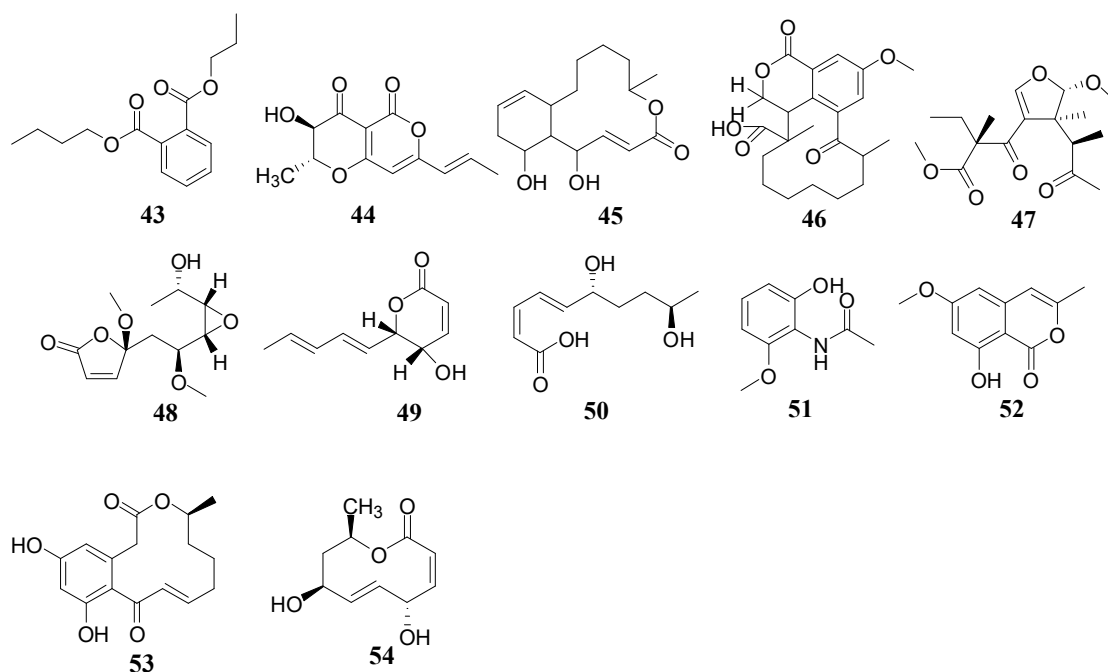


图 1 化合物 1~54 的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of compounds 1-54

1.2 苯并吡喃类化学成分

苯并吡喃类化合物是广泛存在于天然产物和药物分子中的一类具有药物活性的杂环化合物^[29,30]。构效关系研究表明，在苯并吡喃酮的骨架上有硫原子或氧原子取代时，有利于提高化合物的抗肿瘤活性^[31]。

从巴西 *Ocotea corymbola* 的叶子中分离得到的一种弯孢属真菌，并从该真菌中分离到了 4 个苯并吡喃类化合物（**55~58**）（见表 2 和图 2）^[32]，从该属的 *C. affinis* HS-FG-196 菌株中分离出了棘壳孢素 J（pyrenocine J, **59**）、棘壳孢酸 D（pyrenochaetic acid D, **60**）、棘壳孢酸 A（pyrenochaetic acid A, **61**）、棘壳孢素 A（pyrenocine A, **62**）、棘壳孢素 B（pyrenocine B, **63**）、棘壳孢素 S（pyrenocine S, **64**）、棘壳孢素 E（pyrenocine E, **65**）、棘壳孢素 I（pyrenocine I, **66**）、棘壳孢酸 B（pyrenochaetic acid B, **67**）和棘壳孢酸 C（pyrenochaetic acid C, **68**）等 9 个化合物^[33,34]。

表 2 弯孢属真菌中苯并吡喃类化合物

Table 2 The benzopyrans from species of the genus *Curvularia*

编号	化合物	代谢菌株	参考文献
No.	Compound	Metabolic strain	Ref.
55	(2'S)-2-(Propan-2'-ol)-5-hydroxy-benzopyran-4-one	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	32
56	2,3-Dihydro-2-methyl-benzopyran-4,5-diol		

57	2-Methyl-5-methoxy-benzopyran-4-one		
58	(2R)-2,3-Dihydro-2-methyl-5-methoxy-benzopyran-4-one		
59	棘壳孢素 J Pyrenocine J	近缘弯孢	33
60	棘壳孢酸 D Pyrenochaetic acid D	<i>C. affinis</i> HS-FG-196、	
61	棘壳孢酸 A Pyrenochaetic acid A	不等弯孢 <i>C. inaequalis</i>	
62	棘壳孢素 A Pyrenocine A		
63	棘壳孢素 B Pyrenocine B	近缘弯孢	34
64	棘壳孢素 S Pyrenocine S	<i>C. affinis</i> HS-FG-196、	
65	棘壳孢素 E Pyrenocine E	不等弯孢 <i>C. inaequalis</i>	
66	棘壳孢素 I Pyrenocine I		
67	棘壳孢酸 B Pyrenochaetic acid B		
68	棘壳孢酸 C Pyrenochaetic acid C		

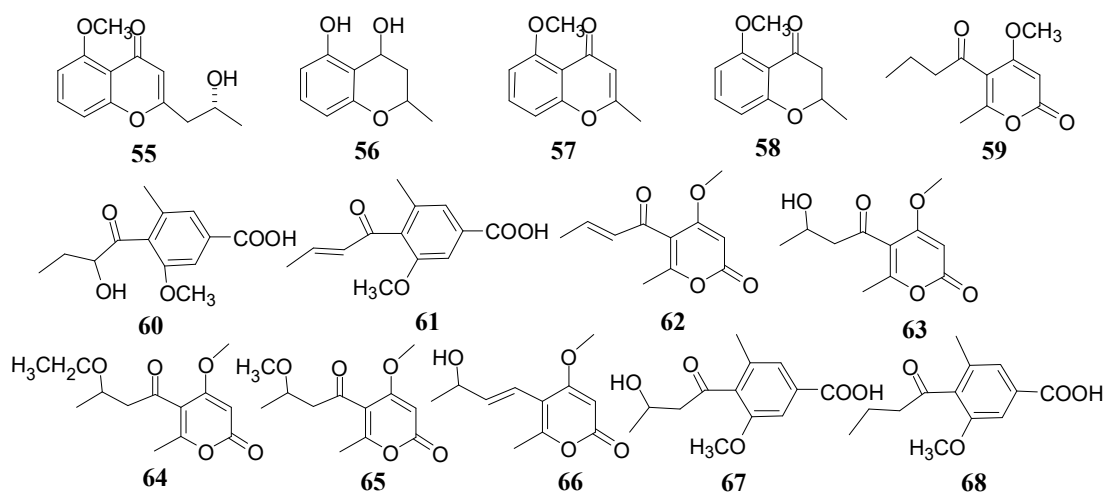


图 2 化合物 55-68 的化学结构

Fig. 2 The chemical structures of compounds 55-68

1.3 生物碱和细胞松弛素类化学成分

生物碱是一类含有氮环的化学成分，大多数生物碱通过抑制细菌细胞壁合成、抑制细菌代谢、抑制核酸和蛋白质合成等机制产生抗菌活性，具有广谱的抑菌性^[35]。从弯孢属真菌的提取物中分离出 12 个生物碱化合物。苍白弯孢 (*C. pallescens* DSM 62482) 在培养过程中产生化合物 spirostaphylotrichins A、C、D、R、Q、U 和 V (69~75)^[36]。从植物病原真菌苍白弯孢 (*C. pallescens*) 中分离得到三种具有新型骨架的生物碱，命名为 curvupallides A~C (76~78)，因为这三个化合物均没有显示出植物毒性的活性，因此无法确定他们的生物学

功能^[37]。化合物 curvulamine (79) 和 curindolizine (80) 从 *Curvularia* sp. IFB-Z10 菌株中分离得到^[38]。细胞松弛素 (cytochalasins), 又称植物抗毒素, 是植物对环境应激反应所产生的类似抗生素的物质。细胞松弛素类化合物因为能干预重要的细胞内生化过程, 因而具有很强的细胞毒活性^[39,40]。该类化合物因具有抗菌、抗肿瘤、免疫抑制和乙酰胆碱酯酶抑制活性等生物活性而备受关注^[41]。其构效关系研究表明, 大环结构是具有细胞毒生物活性的必要基团。C-10 位为芳香基取代时活性增强, 若为异丙基取代则活性降低^[42]。

目前已从弯孢属真菌中分离得到了 9 个细胞松弛素类化合物 (81~89) (见表 3、图 3)。这个 9 个化合物均存在于该属的疣弯孢 (*C. verruculosa* CS-129) 菌株的发酵液中^[43]。

表 3 弯孢属真菌中生物碱和细胞松弛素类化合物

Table 3 The alkaloids and cytochalasins from species of the genus *Curvularia*

编号	化合物	代谢菌株	参考文献
No.	Compound	Metabolic strain	Ref.
69~75	Spirostaphylotrichins A、C、D、R、Q、 U、V	苍白弯孢 <i>C. Pallescens</i> DSM 62482	36
76~78	Curvupallides A、B、C	苍白弯孢 <i>C. pallescens</i>	37
79	Curvulamine	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp. IFB-Z10	38
80	Curindolizine	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp. IFB-Z10	
81	Verruculoid A	疣弯孢 <i>C. verruculosa</i> CS-129	43
82	12-Nor-cytochalasin F		
83	22-Methoxycytochalasin B ₆		
84	19-Hydroxycytochalasin B		
85	20-Deoxycytochalasin B		
86	Cytochalasin F		
87	Cytochalasin B ₆		
88	Cytochalasin B		
89	Deoxaphomin		

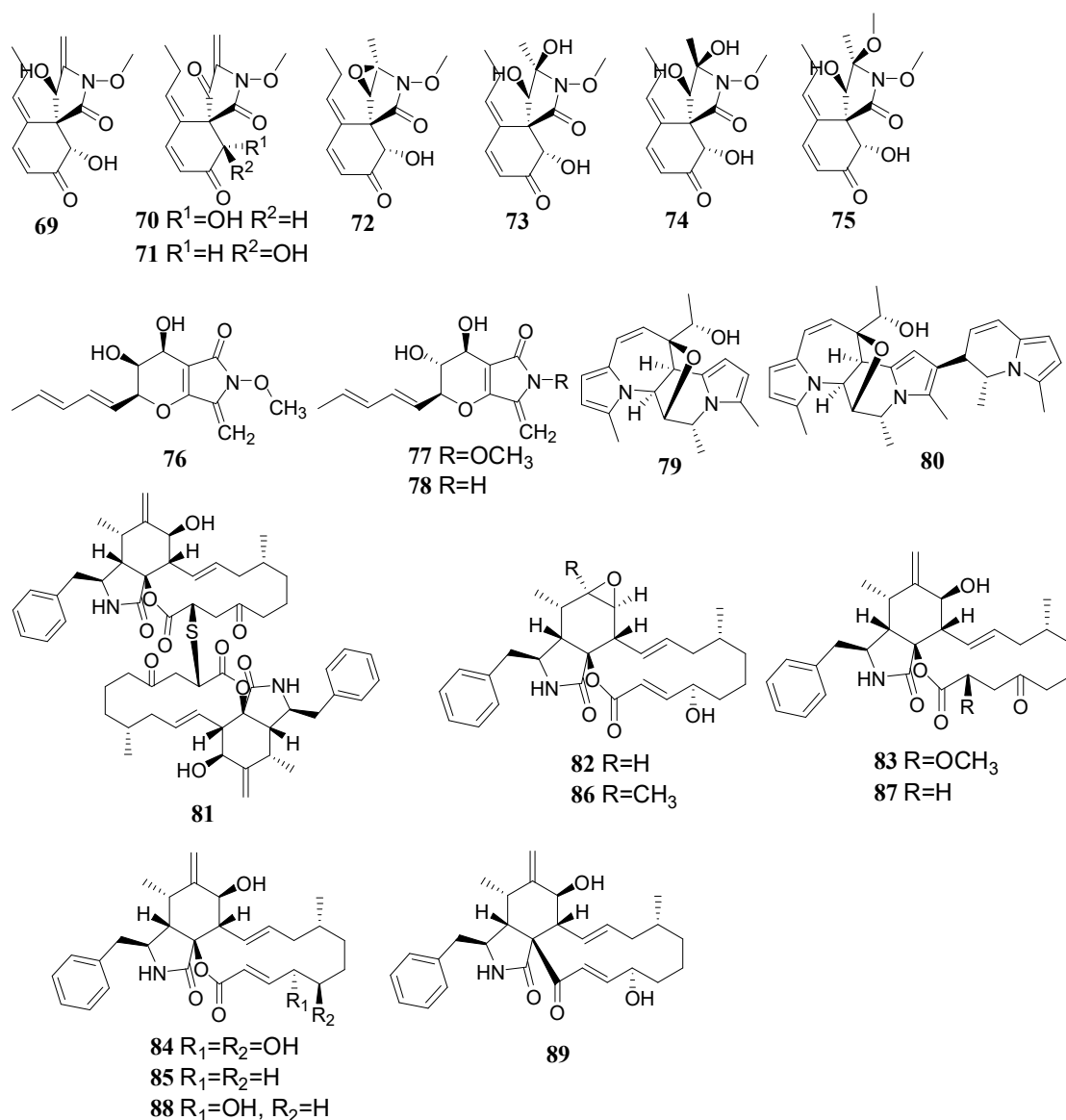


图 3 化合物 69-89 的化学结构

Fig. 3 The chemical structures of compounds 69-89

1.4 蒽醌类和萜类化学成分

蒽醌类化合物具有抗菌、抗病毒、抗氧化、抗肿瘤、止血等药理作用，该类化合物是各种天然醌类化合物中数量最多的化合物^[44]。蒽醌类化合物对多种细菌和真菌有显著的抑制作用，其抑菌机理主要是抑制菌体糖及糖代谢中间产物的氧化和脱氢过程，并与 DNA 结合，干扰其模板功能，从而抑制蛋白质和核酸合成^[45]。化合物 *cynodontin* (90) (见表 4 和图 4) 存在于该属新月弯孢 (*C. lunata* CBS 294.61) 菌株，该菌株产生 anthraquinones 作为次生代谢物，该代谢物具有作为染料中间体来源的潜力^[8]。化合物 1,3,8-三羟基-6-甲氧基蒽醌 (*lunatin*, 91) 和 *cytoskyrin A* (92) 存在于该属的新月弯孢 (*C. lunata*) 菌株中。萜类化合物是一大类结构丰富、种类繁多的天然活性成分，来自海洋衍生真菌的大量萜类化合物具有

独特的结构, 因其具有显著的抗炎、免疫抑制等活性而备受关注^[17]。有 3 个萘类化合物从弯孢属真菌中分离得到。Munro^[46]从 *Curvularia* sp. 的培养滤液中分离出一个三萜化合物 3 α -hydroxy-5 β -chol-11-en-24-oic acid (**93**)。新月弯孢 (*C. lunata*) 的真菌培养物是从印度尼西亚采集的海绵 *Niphates olemda* 的组织样品中培养分离得到, 从培养液和真菌菌丝体的乙酸乙酯提取物中分离得到脱落酸 ((+)-abscisic acid, **94**)^[47]。新月弯孢 (*C. lunata*) 还被发现能产生化合物 zaragozic acid A (**95**)^[48]。

表 4 弯孢属真菌中蒽醌和萜类化合物

Table 4 The anthraquinones and terpenes from species of the genus *Curvularia*

编号	化合物	代谢菌株	参考文献
No.	Compound	Metabolic strain	Ref.
90	Cynodontin	新月弯孢 <i>C. lunata</i> CBS 294.61	8
91	1,3,8-三羟基-6-甲氧基蒽醌 Lunatin	新月弯孢 <i>C. lunata</i>	47
92	Cytoskyrin A		
93	3 α -Hydroxy-5 β -chol-11-en-24-oic acid	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	46
94	脱落酸(+)-Abscisic acid	新月弯孢 <i>C. lunata</i>	47
95	Zaragozic acid A	新月弯孢 <i>C. lunata</i>	48

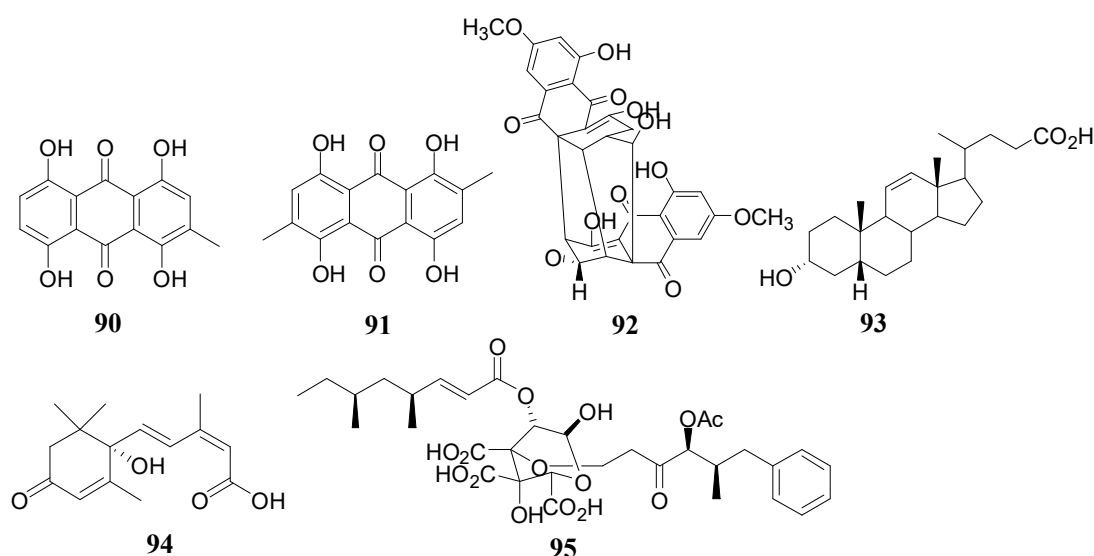


图 4 化合物 90~95 的化学结构

Fig. 4 The chemical structures of compounds 90-95

1.5 其他类化学成分

从弯孢属真菌中还分离得到了一些其他类化学成分 (**96~130**) (表 5、图 5)。其中包

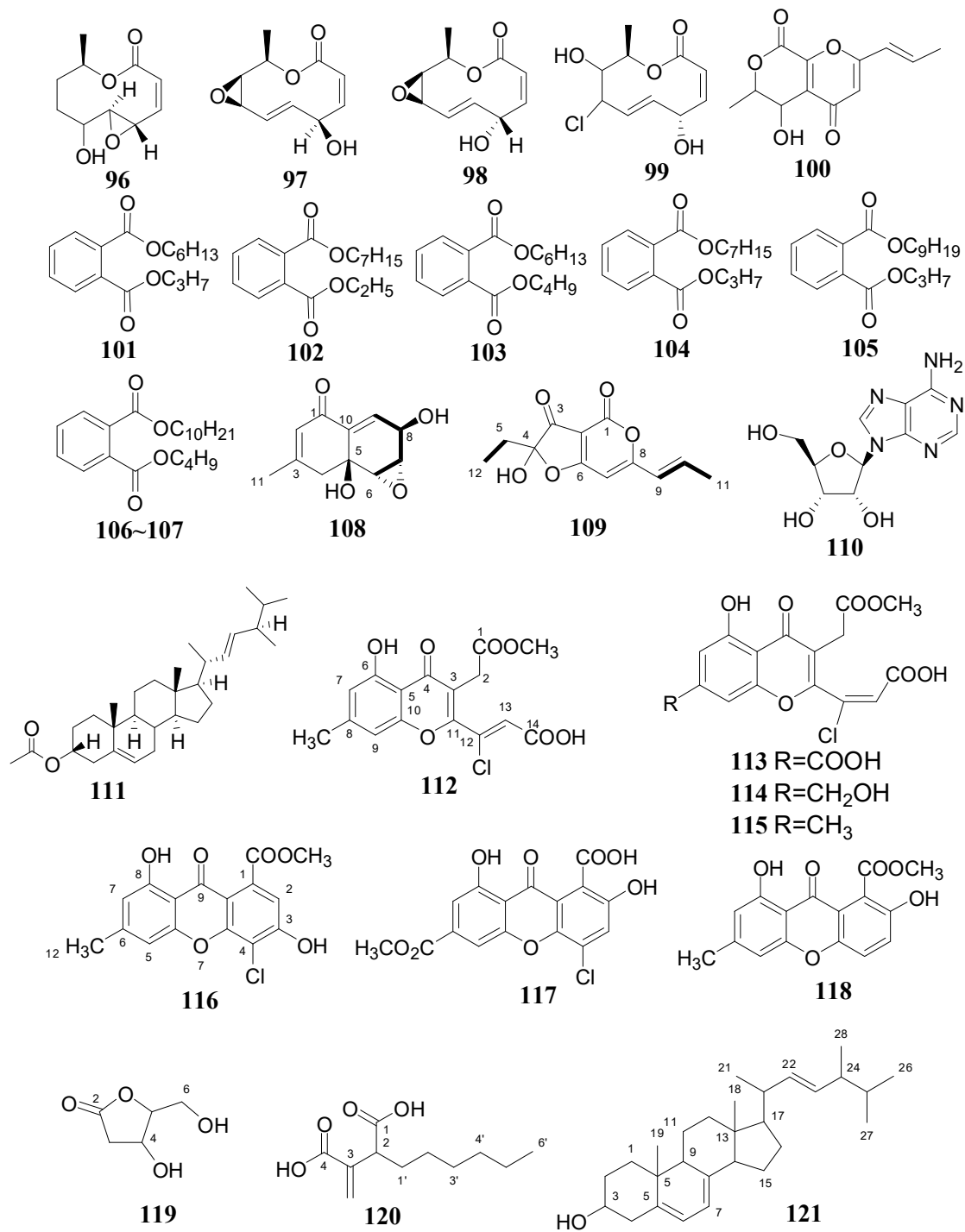
括 4 个 10 元环内酯类化合物 (96~99) [7]、8 个邻苯二甲酸酯衍生物 (100~107) [49]、1 个腺苷化合物 (110) [22]、1 个麦角甾醇化合物 (121) [50] 和一些简单的化学成分 (108~109, 111~120, 122~130) [22,50-54]。其中化合物邻苯二甲酸酯 (phthalate, 100)、1-hexyl-2-propylphthalate (101)、1-ethyl-2-heptylphthalate (102)、1-hexyl-2-butylphthalate (103)、1-heptyl-2-propylphthalate (104)、1-propyl-2-nonylphthalate (105) 和 1-decyl-2-butane phthalate (106~107, 两种同分异构体) 等 8 种邻苯二甲酸酯衍生物从塞内加尔弯孢 (*C. senegalensis*) 的发酵液中分离出。研究表明, 塞内加尔弯孢 (*C. senegalensis*) 作为一种天然的塑料生物降解剂发挥着重要的作用, 而全世界都在寻找降解邻苯二甲酸酯的替代品, 所以可以对该菌株深入研究。对于医学科学来说, 塞内加尔弯孢 (*C. senegalensis*) 的致病性和它产生邻苯二甲酸盐的能力之间的关系值得进一步研究 [49]。

表 5 弯孢属真菌中其他类化合物

Table 5 Other compounds from species of the genus *Curvularia*

编号	化合物	代谢菌株	参考文献
No.	Compound	Metabolic strain	Ref.
96-98	Curvulide A、B ₁ 、B ₂	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	7
99	10-membered lactones		
100	邻苯二甲酸酯 Phthalate	塞内加尔弯孢 <i>C. senegalensis</i>	49
101	1-Hexyl-2-propylphthalate		
102	1-Ethyl-2-heptylphthalate		
103	1-Hexyl-2-butylphthalate		
104	1-Heptyl-2-propylphthalate		
105	1-Propyl-2-nonylphthalate		
106-107	1-Decyl-2-butane phthalate		
108	Curvularone A	不等弯孢	53
109	4-Hydroxyradianthin	<i>C. inaequalis</i> (strain HS-FG-257)	
110	腺苷 Adenosine	<i>C. crepinii</i> QTYC-1	22
111	Ergosta-5,7,22-trien-3b-ol		
112	(Z)-Chloromonilinic acid B	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp. BCC52426	51
113	(E)-Chloromonilinic acid C		

114	(E)-Chloromonilinic acids A		
115	(E)-Chloromonilinic acids B		
116	4-Chlorocurvularin		
117	4-Chlorocurvularinic acid		
118	Pinselín		
119	2'-Deoxyribolactone	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	50
120	Hexylitaconic acid		
121	麦角甾醇 Ergosterol		
122	Triticones E	新月弯孢 <i>C. lunata</i>	52
123	Triticones F		
124	Spirocyclic lactams		
125	Curvulariahawadride	弯孢属 <i>Curvularia</i> sp.	54
126	Cochlioquinone N		
127	Stemphone		
128	Terpestacin		
129	Cochlioquinone A		
130	Anhydrocochlioquinone A		



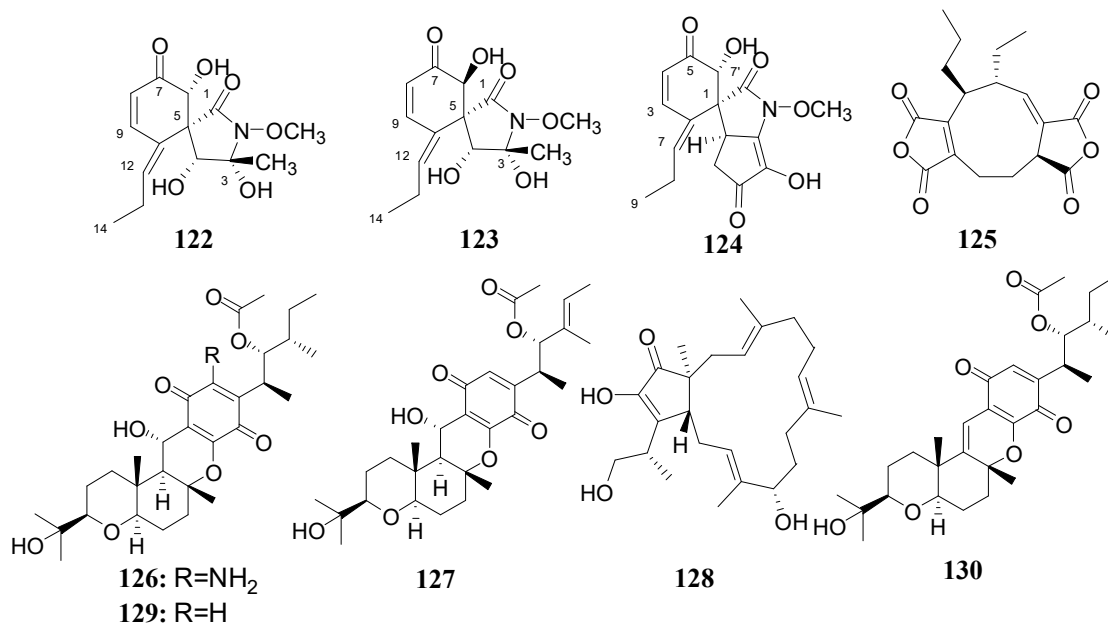


图 5 化合物 96~130 的化学结构

Fig. 5 The chemical structures of compounds 96-130

2 生物活性

2.1 抗菌活性

2.1.1 聚酮类化合物—苯二酚内酯

1968 年, Coombe 等^[16]发现新月弯孢 (*C. lunata*) 产生了几种次级代谢产物, 其中一种被确定为大环内酯类抗生素布雷菲德菌素 A (brefeldin A, **1**)。化合物 **1** 虽然对细菌没有活性, 但对白色念珠菌 (*Candida albicans*) 显示出一定的抗真菌活性。除了化合物 **1**, 还从弯孢属 (*Curvularia* sp.) 真菌中分离出化合物弯孢霉菌素 (curvularin, **2**)、curvulin (**3**)、curvulinic acid (**4**)、*D*-甘露糖醇 (*D*-mannitol, **5**) 和 1,4,5,8-tetrahydroxy-2,6-dimethylantraquinone (**6**) 等化合物。2003 年, Bicalho 等^[21]从画眉草弯孢 (*C. eragrostidis* CCT 5634) 和苍白弯孢 (*C. pallescens* CCT 5654) 中分离出已知的化合物 α,β -dehydrocurvularin (**9**) 和弯孢霉菌素 (curvularin, **2**), 其中化合物 **9** 对金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 和枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtili*) 有一定的抑菌效果。对金黄色葡萄球菌的 MIC 值大于 500 $\mu\text{g/mL}$, 对枯草杆菌的 MIC 值大于 250 $\mu\text{g/mL}$ 。

2009 年, 从水稻弯孢 (*C. oryzae* MTCC 2605) 中分离纯化得到两个化合物, 即 11- α -methoxycurvularin (**19**) 和 (*S*)-5-ethyl-8,8-dimethyl nonanal (**20**)。化合物 **19** 对金黄色葡萄球菌和球形芽孢杆菌 (*Bacillus sphericus*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和食油假单胞菌 (*Pseudomonas oleovorans*) 等均具有抗菌活性, 抑制带为 12~16 mm。化合物 **20** 对金黄色葡萄球菌和球形芽孢杆菌的 MIC 值均为 100 $\mu\text{g/mL}$ 。此外, 化合物 **19** 对八

种真菌进行了抗真菌活性测试,对黑曲霉(*Aspergillus niger*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)和酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)显示出中等活性^[6]。次年, Dai 等^[18]从海洋藻类 *Gracilaria folifera* 中分离出弯孢属(*Curvularia* sp.)真菌,并从该菌中分离出两种新的弯孢菌素型大环内酯, curvulone A (17)和 B (18),以及两种已知的化合物 14 和 15。这四种化合物对巨大芽孢杆菌(*Bacillus megaterium*)、花药黑粉菌(*Microbotryum violaceum*)和小麦壳针孢(*Septoria tritici*)有明显的抗菌活性。2018 年, Yin 等^[22]从 *C. crepinii* QTYC-1 菌株中提取分离出新化合物大环内酯, *O*-demethylated-zeaenol (21)和已知的化合物 zeaenol (22)。发现化合物 21 在 100 μg/mL 的浓度下对苹果树腐烂病菌(*Valsa mali*)具有中等的抗真菌活性,抑制率为 50%。

2.1.2 其他聚酮类化合物

2006 年, Varma 等^[24]从新月弯孢(*C. lunata*)菌体中提取分离得到苯乙酸衍生物 methyl 2-acetyl-3,5-dihydroxyphenylacetate (25)、methyl 2-acetyl-5-hydroxy-3-Methoxyphenylacetate (26)、ethyl 2-acetyl-3,5-dihydroxyphenylacetate (27)和 4-epiradicinol (28)等化合物。化合物 25、26 和 27 缺乏抗菌和抗氧化活性,但化合物 28 能抑制大肠杆菌(*Escherichia coli*)、金黄色葡萄球菌、霍乱沙门氏菌(*Salmonella choleraesuis*)和枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)等病原菌的生长。从内生真菌膝曲弯孢(*C. geniculata*)中分离出 5 种新的聚酮类化合物, curvularides A~E,通过光谱数据分析,完成了化合物 curvularide B、A、C、D 和 E (29, 30, 31~33)的结构阐释。curvularide B (29)表现出对白色念珠菌的抗真菌活性,它还显示出与氟康唑(fluconazole)药物的协同活性^[26]。

2011 年,对弯孢属真菌 *Curvularia* sp. PSU-F22 的次级代谢产物进行研究,分离出三种新的化合物: curvulapyrone (34)、curvulalide (35)和 curvulalic acid (36)以及六种已知化合物: modiolides A (37)和 B (38)、pyrenolide A (39)、stagonolide E (40)、环氧二烯(mycoepoxydiene, 41)和去乙酰真菌环氧乙酯(deacetylmycoepoxydiene, 42)。它们对金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 (*S. aureus* ATCC 25923)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. aureus*)和石膏样小孢子菌 SH-MU-4(*Microsporum gypseum* SH-MU-4)的抗菌活性均进行了检验,在初始浓度为 200 μg/mL 时,它们对所有菌株均无活性^[5]。同年,从真菌 *Curvularia* sp. FH01 的培养物中分离出两种主要的抗真菌性化合物苯甲酸正丁异丁酯(phthalic acid butyl isobutyl ester, 43)和根葡柄菌素(radicinin, 44)。抗真菌试验结果表明,化合物 44 对稻瘟病菌(*Magnaporthe grisea*, IC₅₀=16.3 μg/mL)和苹果树腐烂病菌(IC₅₀=18.2 μg/mL)均具有很强的抗真菌活性^[27]。2017 年,从药用植物 *Murraya koenigii* 的

叶片中分离出内生真菌 *Curvularia* sp. M12, 并在水稻培养基上进行培养, 对其发酵液进行分离和纯化, 得到 4 个新的化合物, 即 murrano-furan A(47)、murranolide A(48)、murrano-pyrone (49) 和 murranoic acid A (50), 以及 6 种已知的代谢物 *N*-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)acetamide (51)、8-hydroxy-6-methoxy-3-methylisocoumarin (52)、curvularin (2)、(*S*)-dehydrocurvularin (53)、pyrenolide A (39) 和 modiolide A (54)。这 10 种物质都能对辣椒疫霉的孢子产生不同程度的负面影响。化合物 39 在很短的时间内 (30 分钟), 在低浓度下 (0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时为 100%) 显示出对辣椒疫霉 (*Phytophthora capsici*) 游动孢子运动的抑制活性。其中化合物 53、39 和 54 分别在 200、0.5 和 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下, 短时间 (30 min) 内对辣椒疫霉游动孢子运动的抑制率分别为 100%、100% 和 65%^[28]。

2.1.3 苯并吡喃类化合物

2005 年, Teles 等^[32]从 *Ocotea corymbosa* 植物叶片中分离得到弯孢属 (*Curvularia* sp.) 菌株, 将该菌用乙酸乙酯提取分离得到两种新的苯并吡喃衍生物: (2'*S*)-2-(propan-2'-ol)-5-hydroxy-benzopyran-4-one (55) 和 2,3-dihydro-2-methyl-benzopyran-4,5-diol (56); 以及两种已知的苯并吡喃化合物: 2-methyl-5-methoxy-benzopyran-4-one (57) 和 (2*R*)-2,3-dihydro-2-methyl-5-methoxy-benzopyran-4-one (58)。对四种化合物进行了抗真菌试验。化合物 55 和 57 对球孢枝孢菌 (*Cladosporium sphaerospermum*) 和枝状枝孢菌 (*Cladosporium cladosporioides*) 显示出较弱的体外抗真菌活性。

2.1.4 蒽醌类化合物

Li 等^[55]研究发现总蒽醌与清除 DPPH 自由基的活性呈负相关, Tang 等^[56]研究发现蒽醌可以显著缩短秀丽隐杆线虫的寿命, 并且对大多数病原菌有抑菌活性。2002 年, Jadulco 等^[47]从 *Niphates olemda* 共附生真菌新月弯孢 (*C. lunata*) 次生代谢产物中分离得到大黄素型蒽醌类化合物 1,3,8-三羟基-6-甲氧基蒽醌 (lunatin, 91) 和 bisanthraquinone 类蒽醌衍生物 cytoskyrin A (92), 化合物 91 和 92 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和枯草芽孢杆菌均有抑菌活性, 但对白色念珠菌没有抑菌活性。化合物 92 早在 2000 年已从植物 *Conocarpus erecta* 内生真菌 CR200 (*Cytospora* sp.) 中分离得到, 同时还从该内生真菌中分离得到化合物 cytoskyrin B^[57]。化合物 cytoskyrin B 以 1,3,6,8-四羟基蒽醌为基本骨架, 在形成二聚体的过程中通过电子氧化凝结而成且该类化合物以 3 个 C-C 键连接聚合呈笼状结构。化合物 92 在 A 环 C-1 位上是烯醇式结构, 而化合物 cytoskyrin B 在该 C-1 位是羰基, 这两化合物在生源关系上有密切的联系。通过 BIA (biochemical induction assay) 活性分析, 发现化合物 92 有 BIA 活性, 化合物 cytoskyrin B 在任何浓缩试验 (<50 μg) 中都无 BIA 反应, 说明 BIA 活性测定很大程度上

是依赖该类化合物的三维空间结构^[57]。

2.1.5 其他类化合物

2018 年，从真菌 *Curvularia* sp. BCC52426 中分离出 4 个新化合物，包括 (*Z*)-chloromonilinic acid B (**112**)、(*E*)-chloromonilinic acid C (**113**)、4-chlorocurvularin (**116**) 和 4-chlorocurvularinic acid (**117**) 以及 4 个已知的化合物(*E*)-chloromonilinic acids A (**114**)、B (**115**) 以及 pinselin (**118**)。其中化合物 **116** 对蜡样芽孢杆菌 (*Bacillus cereus*) 和屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 表现出抗菌活性，MIC 值分别为 25 和 50 $\mu\text{g/mL}$ ^[51]。2019 年，从药用植物大叶萝芙木 (*Rauwolfia macrophylla*) 中分离出新内生真菌 *Curvularia* sp.，从该菌中提取和分离得到 3 种生物活性化合物：2'-deoxyribolactone (**119**)、hexylitaconic acid (**120**) 和麦角甾醇 (ergosterol, **121**)，抗菌活性试验表明，化合物 **119** 和 **120** 对大肠杆菌、藤黄微球菌 (*Micrococcus luteus*)、蘑菇假单胞菌 (*Pseudomonas agarici*) 和沃氏葡萄球菌 (*Staphylococcus warneri*) 均具有抗菌活性，MIC 值范围为 0.17~0.58 $\mu\text{g/mL}$ ^[50]。Hilario 等^[52]从新月弯孢 (*C. lunata*) 中提取出 1 个新的化合物 spirocyclic lactams (**124**) 以及 2 个已知的化合物 triticones E (**122**) 和 F (**123**)。其中化合物 **122** 和 **123**，对大肠杆菌显示出良好的抗菌活性，其 MIC 均为 62.5 $\mu\text{g/mL}$ ，表明它们是针对这种细菌的良好天然抗菌剂。2021 年，Hu 等^[43]发现从疣弯孢 (*C. verruculosa* CS-129) 的发酵液中分离并鉴定到 1 个新的细胞松弛素二聚体 verruculoid A (**81**)，化合物 **81** 对大肠杆菌显示出活性 (MIC=2 $\mu\text{g/mL}$)。

2.2 抗肿瘤活性

2.2.1 聚酮类化合物

Williams 等^[19]发现弯孢属 (*Curvularia* sp.) 真菌的代谢物 Ro 09-2210 (**8**) 不仅能够阻断抗 CD3 诱导的外周血 T 细胞激活 (IC₅₀=40 nmol/L)，还能够阻断抗原诱导的白细胞介素 2 分泌 (IC₅₀=30 nmol/L)。弯孢属 (*Curvularia* sp.) 真菌的代谢产物 Ro 09-2210 被证明可以通过阻断蛋白激酶 MEK 1 而抑制白细胞介素 2 的产生 (IC₅₀=50 nmol/L)，从而阻止 T 细胞增殖。另外 Williams 等通过实验确定 Ro 09-2210 对其他激酶如蛋白激酶 C、糖原磷酸化酶激酶、蛋白激酶 A 和淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶的抑制作用不大，证明 Ro 09-2210 是一种高选择性的 MAP 激酶 1 抑制剂。

2008 年，对从红藻刺状鱼栖苔 (*Acanthophora spicifera*) 中分离出来的海洋真菌 *Curvularia* sp. (菌株编号 768) 的细胞毒性提取物进行化学研究，得到了新型化合物 apralactone A (**10**) 和化合物 curvularin macrolides (**11~16**)，化合物 **10**、**11**、**13**、**14** 和 **15** 被发现对人类肿瘤细胞系 (human tumor cell lines) 具有细胞毒性，IC₅₀ 均值范围为 1.25~30.06

$\mu\text{mol/L}$ ^[20]。2015 年，两种新的聚酮类化合物 1,14-dihydroxy-6-methyl-6,7,8,9,10,10 α ,14,14 α -octahydro-1*H*-benzo[f][1]oxacyclododecin-4(13*H*)-one (**45**) 和 5-methoxy-4,8,15-trimethyl-3,7-dioxo-1,3,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15 α dodecahydrocyclo-dodeca[d e]iso-chromene-15-carboxylic acid (**46**) 从车轴草弯孢 (*C. trifolii*) 真菌的乙酸乙酯提取物中分离出来，化合物 **45** 和 **46** 显示出清除自由基活性， IC_{50} 值为 4.0 ± 2.6 和 1.3 ± 0.2 mg/mL 。此外，化合物 **46** 表现出明显的抗炎活性，其抗炎活性与阳性药阿司匹林 (aspirin) 相当。对化合物 **45** 在人类非小细胞肺癌、乳腺癌、肿瘤转移的前列腺癌和胰腺癌四种癌细胞系中的细胞增殖抑制作用进行了评估，在 $5 \mu\text{g/mL}$ 时对上述所有细胞系的抑制活性均大于 90%^[25]。

2.2.2 苯并吡喃类化合物

2005 年，Teles 等^[32]对从真菌 *Curvularia* sp. 中分离出的化合物 (2'*S*)-2-(propan-2'-ol)-5-hydroxy-benzopyran-4-one (**55**)、2,3-dihydro-2-methyl-benzopyran-4,5-diol (**56**)、2-methyl-5-methoxy-benzopyran-4-one (**57**) 和 (2*R*)-2,3-dihydro-2-methyl-5-methoxy-benzopyran-4-one (**58**) 进行了细胞增殖试验。对 HeLa (人类子宫颈肿瘤) 和 CHO (中国仓鼠卵巢) 细胞进行生物活性分析，目的是评估 4 种化合物对哺乳动物细胞系增殖的潜在影响。两个细胞系的结果表明，在 $20 \mu\text{mol/L}$ 浓度下，化合物 **55** 能够诱导细胞增殖，诱导 HeLa 细胞的增殖增加 70%，诱导 CHO 细胞的增殖增加 25%。2012 年，Zhang 等^[33]从菌株近缘弯孢 (*C. affinis* HS-FG-196) 的发酵液中分离出两种新的化合物棘壳孢素 J (pyrenocine J, **59**) 和棘壳孢酸 D (pyrenochaetic acid D, **60**)，以及两种已知化合物棘壳孢素 A (pyrenocine A, **62**) 和棘壳孢酸 A (pyrenochaetic acid A, **61**)。化合物 **59** 和 **62** 对人类肝癌细胞株 (HepG2) 显示出细胞毒活性，化合物 **59** 的 IC_{50} 值为 $28.5 \mu\text{g/mL}$ ，化合物 **62** 的 IC_{50} 值为 $5.9 \mu\text{g/mL}$ 。2019 年，Chen 等^[34]采用大孔吸附树脂 HP-20 树脂柱、硅胶柱、凝胶 LH-20 柱及半制备高效液相色谱柱从近缘弯孢 (*C. affinis* HS-FG-196) 的发酵培养物中分离得到 6 个单体化合物 (**63**~**68**)。分别为：棘壳孢素 S (pyrenocine S, **64**)、棘壳孢素 B (pyrenocine B, **63**)、棘壳孢素 E (pyrenocine E, **65**)、棘壳孢素 I (pyrenocine I, **66**)、棘壳孢酸 B (pyrenochaetic acid B, **67**) 和棘壳孢酸 C (pyrenochaetic acid C, **68**)，其中化合物 **64** 是新化合物。对所得单体化合物进行了体外抗肿瘤活性测试，结果显示化合物 **63**、**64** 和 **65** 对肿瘤细胞 HCT-116、ACHN 和 HepG2 表现出较强的抑制活性。

2.2.3 生物碱和细胞松弛素类化合物

2016 年，Han 等^[38]从 *Curvularia* sp. IFB-Z10 中发现了 2 个生物碱：curvulamine (**79**) 和 curindolizine (**80**)，采用脂多糖 (LPS) 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞产生 NO

的炎症效应来检测化合物 **79**、**80** 的抗炎活性，其中化合物 **80** 在 LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞炎症中显示出抗炎活性， IC_{50} 值为 $5.31 \pm 0.21 \mu\text{mol/L}$ 。生物碱抗肿瘤研究目前主要聚焦在抑制人胃癌细胞、人肝癌细胞、人肾癌细胞、人肺癌细胞、人鼻咽癌细胞的增殖等方面^[58]。2021 年，Hu 等^[43]从疣弯孢 (*C. verruculosa* CS-129) 的发酵液中分离并鉴定到三个新的细胞松弛素衍生物，包括 12-nor-cytochalasin F (**82**)、22-methoxycytochalasin B₆ (**83**)、19-hydroxycytochalasin B (**84**) 以及首次从天然产物中获得的化合物 20-deoxycytochalasin B (**85**) 和 4 个已知的化合物 **86**~**89**。化合物 **84** 对三种肿瘤细胞系 (HCT-116、HepG2 和 MCF-7) 显示出细胞毒性， IC_{50} 值分别为 9.5、6.4 和 $6 \mu\text{mol/L}$ 。化合物 **88** 对上述三种肿瘤细胞系 (HCT-116、HepG2 和 MCF-7) 的 IC_{50} 值分别为 12、9.5 和 $5 \mu\text{mol/L}$ 。化合物 **89** 对上述三种肿瘤细胞系 (HCT-116、HepG2 和 MCF-7) 的 IC_{50} 值分别为 7.6、7.1 和 $7 \mu\text{mol/L}$ 。

2.2.4 其他类化合物

2013 年，Pang 等^[53]从不等弯孢 (*C. inaequalis* strain HS-FG-257) 的发酵液粗提取物中分离出 curvularone A (**108**) 和 4-hydroxyradianthin (**109**) 两种新化合物，用化合物 **108** 和 **109** 对人肾癌细胞株 (ACHN) 和人肝癌细胞株 (HepG2) 的细胞毒性进行了体外试验。化合物 **108** 表现出细胞毒活性，其对 ACHN 和 HepG2 的 IC_{50} 值分别为 4.78 和 $13.11 \mu\text{g/mL}$ ，化合物 **109** 对 ACHN 和 HepG2 的 IC_{50} 值分别为 54.18 和 $52.07 \mu\text{g/mL}$ 。2021 年，Suthiphasilp 等^[54]从龙爪茅 (*Dactyloctenium aegyptium*) 叶片中分离出 *Curvularia* sp. 真菌，对该菌菌丝体进行化学研究，分离出一种新的化合物 Curvulariahawadride (**125**)，以及五种已知化合物 cochlioquinone N (**126**)、stemphone (**127**)、terpestacin (**128**)、cochlioquinone A (**129**) 和 anhydrocochlioquinone A (**130**)。化合物 **129** 和 **130** 对肺癌 A549 细胞、结直肠癌 SW480 细胞和白血病 K562 细胞显示出显著的细胞毒性， IC_{50} 值为 $11.73 \sim 17.59 \mu\text{mol/L}$ 。

2.3 植物毒活性

2000 年，Kim 等^[59]从不等弯孢 (*C. inaequalis*) 的液体培养物中分离出两种植物毒素，这两种化合物被确定为 Pyrenocine A (**62**) 和 B (**63**)。通过植物叶片的损伤实验和全株植物毒性实验测试了两种化合物的植物毒活性。在叶片的损伤实验中，化合物 Pyrenocine A 对所有测试的植物—结缕草 (*Zoysia grass*)、水稻 (*Oryza sativa*)、玉米 (*Zea mays*)、大豆 (*Glycine max*)、高粱 (*Sorghum bicolor*)、牛筋草 (*Eleusine indica*)、苍耳 (*Xanthium strumarium*) 和苘麻 (*Abutilon theophrasti*) 的叶片都造成一定的损伤，而 pyrenocine B 对叶片造成的损伤要弱得多。全株试验，化合物 pyrenocine A 对所有植物包括杂草、马唐草 (*Digitaria sanguinalis*)、洋野黍 (*Panicum dichotomiflorum*)、无芒稗 (*Echinochloa crusgalli*)、匍匐

冰草 (*Agropyron repens*)、合萌 (*Aeschynomene indica*)、苘麻和苍耳的症状是萎缩, 然后坏死。除了无芒稗之外, 化合物 pyrenocine B 对测试的植物没有任何植物毒性影响。

2018 年, Yin 等^[22]从 *C. crepinii* QTYC-1 菌株中提取分离出新化合物大环内酯, *O*-demethylated-zeaenol (**21**)和已知的化合物 zeaenol (**22**)。化合物 **21** 对无芒稗 (*E. crusgalli*) 显示出良好的植物毒活性, 其 IC₅₀ 值小于 5 μg/mL, 与阳性对照 (2,4-二氯苯氧乙酸 (2,4-*D*), 2,4-dichlorophenoxyacetic acid(2,4-*D*)) 相当。化合物 **22** 对无芒稗表现出中等的除草活性, IC₅₀ 值为 28.8 μg/mL。这些结果表明, 新的大环内酯 **21** 和已知的化合物 **22** 有可能被用作农业中的生物控制剂。此外, 还从 *C. crepinii* QTYC-1 菌株中提取分离出化合物腺苷 (adenosine, **110**) 和 ergosta-5,7,22-trien-3b-ol (**111**), 化合物 **110** 对反枝苋 (*Amaranthus retroflexus*) 显示出强大的植物毒活性, 在 100 μg/mL 的浓度下, 抑制率为 76%。化合物 **111** 对反枝苋显示出微弱的抑制作用, 在这个生物测定中, 化合物 **110** 和 **111** 对无芒稗没有显示出明显的抑制作用。弯孢属真菌次级代谢产物的生物活性总结见表 6。

表 6 弯孢属真菌次级代谢产物的生物活性

Table 6 Bioactivity of secondary metabolites of *Curvularia* species

编号	化合物	抗菌活性 Antimicrobial	抗肿瘤细胞活性	植物毒活性	参考
No.	Compound	activity	Antitumor activity	Phytotoxic activity	文献 Ref.
1	布雷菲德菌素 A Brefeldin A	白色念珠菌	-	-	16
9	α,β -Dhydrocurvularin	金黄色葡萄球菌 (MIC > 500 μg/mL)、 枯草芽孢杆菌 (MIC > 250 μg/mL)	-	-	21
10	Apralactone A	-	人类肿瘤细胞系	-	20
17	Curvulone A	巨大芽孢杆菌、	-	-	18
18	Curvulone B	花药黑粉菌	-	-	
19	11- α -Methoxycurvularin	金黄色葡萄球菌 (MIC = 100 μg/mL)、 球形芽孢杆菌 (MIC = 100 μg/mL)、	-	-	6

		铜绿假单胞菌、 食油假单胞菌			
21	Zeaenol			无芒稗 (IC ₅₀ <5 μg/mL)	22
22	O-demethylated-z eaenol			无芒稗 (IC ₅₀ = 28.8 μg/mL)	
28	4-Epiradicinol	大肠杆菌、 金黄色葡萄球菌、 霍乱沙门氏菌、 枯草芽孢杆菌	-	-	24
29	Curvularides B	白色念珠菌	-	-	26
44	根霉柄菌素 Radicinin	稻瘟病菌 (IC ₅₀ = 16.3 μg/mL)	-	-	27
55	(2'S)-2-(Propan-2 '-ol)-5-hydroxy-b enzopyran-4-one	球孢枝孢菌、 枝状枝孢	-	-	32
57	2-Methyl-5-meth oxy-benzopyran- 4-one	球孢枝孢属、 枝状枝孢菌	-	-	
59	棘壳孢素 J Pyrenocine J	-	HepG2 (IC ₅₀ = 28.5 mg/mL)	-	33
61	棘壳孢酸 A Pyrenochaetic acid A	-	HepG2 (IC ₅₀ = 5.9 mg/mL)	-	
80	Curindolizine	-	RAW 264.7 (IC ₅₀ = 5.31±0.21 μmol/L)	-	38
81	Verruculoid A	大肠杆菌 (MIC = 2 μg/mL)	-	-	43

84	19-Hydroxycytoc halasin B	-	HCT-116 ($IC_{50} = 9.5 \pm 1.9 \mu\text{mol/L}$)、 HepG2 ($IC_{50} = 6.4 \pm 1.3 \mu\text{mol/L}$)、 MCF7 ($IC_{50} = 6.0 \pm 1.2 \mu\text{mol/L}$)	-	43
88	Cytochalasin B	-	HCT-116 ($IC_{50} = 12 \pm 1.0 \mu\text{mol/L}$)、 HepG2 ($IC_{50} = 9.5 \pm 1.6 \mu\text{mol/L}$)、 MCF7 ($IC_{50} = 5.0 \pm 1.1 \mu\text{mol/L}$)	-	
89	Deoxaphomin	-	HCT-116 ($IC_{50} = 7.6 \pm 0.3 \mu\text{mol/L}$)、 HepG2 ($IC_{50} = 7.1 \pm 0.9 \mu\text{mol/L}$)、 MCF7 ($IC_{50} = 7.0 \pm 0.7 \mu\text{mol/L}$)	-	
91	1,3,8-三羟基-6- 甲氧基蒽醌 Lunatin	金黄色葡萄球菌、 大肠杆菌、 枯草芽孢杆菌	-	-	47
92	Cytoskyrin A	金黄色葡萄球菌、 大肠杆菌、 枯草芽孢杆菌	-	-	
108	Curvularone A	-	ACHN ($IC_{50} = 4.78 \mu\text{g/mL}$)、HepG2 ($IC_{50} = 13.11 \mu\text{g/mL}$)		53
109	4-Hydroxyradiant hin	-	ACHN ($IC_{50} = 54.18 \mu\text{g/mL}$)、HepG2 ($IC_{50} = 52.07 \mu\text{g/mL}$)	-	
110	腺苷 Adenosine	-	-	反枝菟	22
111	Ergosta-5,7,22-tri en-3b-ol	-	-		
118	Pinselin	蜡样芽孢杆菌 (MIC = 25 $\mu\text{g/mL}$)、 屎肠球菌 (MIC = 50	-	-	51

		μg/mL)			
119	2'-Deoxyribolactone	大肠杆菌、藤黄微球菌 (MIC = 0.17~0.58 μg/mL)、蘑菇假单胞菌、沃氏葡萄球菌	-	-	50
122	Triticones E	大肠杆菌 (MIC = 5 μg/mL)	-	-	52
123	Triticones F	大肠杆菌 (MIC = 5 μg/mL)	-	-	
129	Cochlioquinone A	-	A549、SW480、K562	-	54
130	Anhydrocochlioquinone A	-	-	-	

3 总结与展望

目前,对弯孢属真菌的研究还不是很深入,仅对该属真菌中的13种菌株进行了研究,共得到130个化合物。从已分离到的化合物来看,弯孢属真菌代谢产物的结构多样,包括聚酮类、苯并吡喃类、生物碱类、细胞松弛素类、葱醌类、萜类和其他类型的化合物。并且表现出了潜在的抗肿瘤活性、抗菌活性和植物毒活性。

对该属真菌的研究仍处在初步阶段,获得的化合物较少,也可能是由于得到的天然代谢产物量比较少,因此,该菌属在生物活性研究方面的报道还比较欠缺。二十世纪抗生素的发现和应 用使人类的许多细菌感染性疾病得到了有效控制。然而,近年来抗生素的不合理应用降低了现有抗生素的有效率,导致耐药菌株的大量增加,严重威胁着人类健康。提取真菌中的抑菌活性成分,制成单体制剂治疗临床难治的耐药菌感染,成为可行性措施。综上所述,应当加大对该属真菌的研究,除了注重化合物的提取、分离和结构鉴定外,在研究开始时就应首先考虑到生物活性研究的需要,加大菌株发酵液的用量,使得到的化合物的量足够进行生物活性筛选。同时需要加强生物活性方面的研究,除了抗菌和抗肿瘤以外,应适当根据化合物的类型,查阅有关类似化合物的文献,选用计算机虚拟筛选,有针对性地扩大其生物活性的筛选范围,充分利用好分离得到的化合物,从中获得活性较好的次级代谢产物进行深入研究,为进一步开发和利用该属真菌资源打下坚实的基础。

参考文献

- 1 Xue CY,et al.Study on the isolation and biological activity of secondary metabolites from *Curvularia borrierae* HS-FG-237[J].Chin J Antibiot(中国抗生素杂志),2018,43:1026-1030.
- 2 Wang LS,et al.Chemical and biological diversity of secondary metabolites from freshwater fungi[J].Chin J Biochem Mol Biol(中国生物化学与分子生物学报),2023,39:385-399.
- 3 Zhang HQ,et al.Catalytic mechanisms of polyketide synthases and combinatorial biosynthesis of polyketides[J].Chin J Biochem Mol Biol(中国生物化学与分子生物学报),2023,39:400-412.
- 4 Zhu YL,et al.Simultaneous determination of lovastatin and lovastatin acid in Hongqu Fuling Tablets by on quantitative analysis of multi-components by single marker(QAMS)[J].Sci Technol Food Ind(食品工业科技),2023,44:290-295.
- 5 Trisuwan K,et al.Modiolide and pyrone derivatives from the sea fan-derived fungus *Curvularia* sp.PSU-F22[J].Arch Pharmacol Res,2011,34:709-714.
- 6 Busi S,et al.Secondary metabolites of *Curvularia oryzae* MTCC 2605[J].Rec Nat Prod,2009,3:204.
- 7 Greve H,et al.Ten-membered lactones from the marine-derived fungus *Curvularia* sp.[J].J Nat Prod,2008,71:1651-1653.
- 8 Hobson DK,et al.'Green'dyes[J].J Soc Dyers Colour,1998,114:42-44.
- 9 Pang ZX,et al.Research progress of polyketides[J].Food Ferment Ind(食品与发酵工业),2022,48:316-326.
- 10 Liu WB,et al.Progress of synthetic biology research and biological manufacturing of actinomycetes polyketides[J].Chem Ind Eng Prog(化工进展),2021,40:1226-1237.
- 11 Zhang RR,et al.Studies on the nematocidal activities of benzenediol lactones and their derivatives[J].Curr Biotechnol(生物技术进展),2017,7:632-638.
- 12 Shen WY,et al.Benzenediol lactones:a class of fungal metabolites with diverse structural features and biological activities[J].Eur J Med Chem,2015,97:747-777.
- 13 Winssinger N,et al.Hsp90 inhibition with resorcylic acid lactones(RALs)[J].Curr Top Med Chem,2009,9:1419-1435.
- 14 Yang ZD,et al.The reproductive toxic effects of zearalenone on caenorhabditis elegans[J].Asian J Ecotoxicol(生态毒理学报),2016,11:171-176.
- 15 Gorst-Allman CP,et al.7-Epi-brefeldin A,a co-metabolite of brefeldin A in *Curvularia lunata*[J].J Chem Soc Perkin Trans 1,1982:2387-2390.
- 16 Coombe R,et al.Constituents of some *Curvularia* species[J].Aust J Chem,1968,21:783.
- 17 Elissawy A,et al.Bioactive terpenes from marine-derived fungi[J].Mar Drugs,2015,13:1966-1992.
- 18 Dai J,et al.Curvularin-type metabolites from the fungus *Curvularia* sp. isolated from a marine alga[J].Eur J Org Chem,2010,2010:6928-6937.
- 19 Williams DH,et al.Ro 09-2210 exhibits potent anti-proliferative effects on activated T cells by selectively blocking MKK activity[J].Biochemistry,1998,37:9579-9585.
- 20 Greve H,et al.Apralactone A and a new stereochemical class of curvularins from the marine fungus

- Curvularia* sp.[J].Eur J Org Chem,2008,2008:5085-5092.
- 21 Bicalho B,et al.Antimicrobial compounds of fungi vectored by *Clusia* spp.(Clusiaceae) pollinating bees[J].Z Naturforschung C,2003,58:746-751.
- 22 Yin C,et al.Phytotoxic and antifungal metabolites from *Curvularia crepinii* QTYC-1 isolated from the gut of *Pantala flavescens*[J].Molecules,2018,23:951.
- 23 Kamal A,et al.Studies in the biochemistry of micro-organisms-II:Constitution of curvulin,curvulinic acid and curvulol,metabolic products of *Curvularia siddiqui*[J].Tetrahedron,1963,19:111-115.
- 24 Varma GB,et al.Production of phenylacetic acid derivatives and 4-epiradicinol in culture by *Curvularia lunata*[J].Phytochemistry,2006,67:1925-1930.
- 25 Samanthi K,et al.Two new antioxidant active polyketides from *Penicillium citrinum*,an endolichenic fungus isolated from *Parmotrema* species in Sri Lanka[J].J Natl Sci Found Sri Lanka,2015,43:119.
- 26 Chomcheon P,et al.Curvularides A-E:antifungal hybrid peptide-polyketides from the endophytic fungus *Curvularia geniculata*[J].Chemistry,2010,16:11178-11185.
- 27 Zhang Y,et al.Phytotoxic and antifungal metabolites from *Curvularia* sp. FH01 isolated from the gut of *Atractomorpha sinensis*[J].Bioresource Technol,2011,102:3575-3577.
- 28 Mondol MAM,et al.Metabolites from the endophytic fungus *Curvularia* sp. M12 act as motility inhibitors against *Phytophthora capsici* Zoospores[J].J Nat Prod,2017,80:347-355.
- 29 Mou JL,et al.Solvent-free mechanochemical synthesis of 3-nitro-2H-1-benzopyran compounds using magnetic solid base as catalyst[J].J Taizhou Univ(台州学院学报),2019,41:21-27.
- 30 Zheng JF,et al.Synthesis of naphtho[1,2,3-de]benzopyran-2,7-dione promoted by ionic liquids[J].Chem Reagents(化学试剂),2020,42:445-449.
- 31 Hu L,et al.Synthesis and anti-fungal activities of benzopyran derivatives[J].Guangzhou Chem Ind(广州化工),2019,47:54-55.
- 32 Teles HL,et al.Benzopyrans from *Curvularia* sp.,an endophytic fungus associated with *Ocotea corymbosa*(Lauraceae)[J].Phytochemistry,2005,66:2363-2367.
- 33 Zhang H,et al.Two new metabolites from a soil fungus *Curvularia affinis* strain HS-FG-196[J].J Asian Nat Prod Res,2012,14:1078-1083.
- 34 Chen LJ,et al.Further study on the antitumor chemical constituents from soil fungus *Curvularia affinis* HS-FG-196[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2019,31:838-842.
- 35 Liu DJ,et al.Optimization of extraction process and antibacterial activity of total alkaloids from three kinds of *Actinidia* stems[J].Sci Technol Food Ind(食品工业科技),2023,44:195-203.

- 36 Abraham WR,et al.Spirostaphylotrichins U and V from *Curvularia pallescens*[J].Phytochemistry,1995,38:843-845.
- 37 Abraham WR,et al.Curvupallides,a new class of alkaloids from the fungus *Curvularia pallescens*[J].Tetrahedron,1995,51:4947-4952.
- 38 Han WB,et al.Curindolizine,an anti-inflammatory agent assembled via michael addition of pyrrole alkaloids inside fungal cells[J].Org Lett,2016,18:1816-1819.
- 39 Tong ZG,et al.Cytochalasin B inhibits the proliferation of human glioma U251 cells through cell cycle arrest and apoptosis[J].Genet Mol Res,2014,13:10811-10822.
- 40 Chang HT,et al.Mechanisms underlying effect of the mycotoxin cytochalasin B on induction of cytotoxicity,modulation of cell cycle,Ca²⁺ homeostasis and ROS production in human breast cells[J].Toxicology,2016,370:1-19.
- 41 Chen LM,et al.Research of cytochalasan compounds from endophyte *Chaetomium globosum* WQ in *Imperata cylindrical*[J].J Yangzhou Univ:Agric Life Sci(扬州大学学报:农科版),2019,40:101-106.
- 42 Liu YY,et al.The anthraquinones of mangrove endophytic fungus *Alternaria* sp. SK6YW3L isolated from Guangxi Shankou[J].Acta Sci Nat Univ Sunyatseni:Nat Sci(中山大学学报:自科版),2023,62:131-141.
- 43 Hu XY,et al.Cytochalasin derivatives from the endozoic *Curvularia verruculosa* CS-129,a fungus isolated from the deep-sea squat lobster *Shinkaia crosnieri* living in the cold seep environment[J].J Nat Prod,2021,84:3122-3130.
- 44 Liu LL,et al.On the antibacterial effects of anthraquinone compounds in rhubarb[J].J Hangzhou Norm Univ:Nat Sci(杭州师范大学学报:自科版),2021,20:54-58.
- 45 Chen JK,et al.Study on terpenes with diverse skeletons from soft coral *Simularia* sp. and their bioactivities[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2023,54:1370-1376.
- 46 Munro HD,et al.3alpha-hydroxy-5beta-chol-11-en-24-oic acid,a new fungal metabolite[J].J Chem Soc Perkin 1,1974,14:1597-1598.
- 47 Jadulco R,et al.New metabolites from sponge-derived fungi *Curvularia lunata* and *Cladosporium herbarum*[J].J Nat Prod,2002,65:730-733.
- 48 Bills GF,et al.Distribution of zaragozic acids(squalestatins) among filamentous ascomycetes[J].Mycol Res,1994,98:733-739.
- 49 Lucas EMF,et al.Phtalates production from *Curvularia senegalensis*(Speg.) Subram,a fungal species associated to crops of commercial value[J].Microbiol Res,2008,163:495-502.
- 50 Kaaniche F,et al.Bioactive secondary metabolites from new endophytic fungus *Curvularia* sp. isolated from *Rauwolfia macrophylla*[J].V Gupta Plos One,2019,14:e0217627.

- 51 Bunbamrung N, et al. Antagonistic metabolites produced by the fungus *Curvularia* sp. BCC52426 against *Aspergillus* sp. BCC51998[J]. *Phytochem Lett*, 2018, 26: 33-37.
- 52 Hilario F, et al. Spirocyclic lactams and curvulinic acid derivatives from the endophytic fungus *Curvularia lunata* and their antibacterial and antifungal activities[J]. *Fitoterapia*, 2020, 141: 104466.
- 53 Pang YW, et al. Two new antitumor constituents from a soil fungus *Curvularia inaequalis* (strain HS-FG-257)[J]. *J Antibiot*, 2013, 66: 287-289.
- 54 Suthiphasilp V, et al. Cytotoxicity and nitric oxide production inhibitory activities of compounds isolated from the plant pathogenic fungus *Curvularia* sp.[J]. *J Fungi*, 2021, 7: 408.
- 55 Li DH, et al. Study on content of total polyphenols and total anthraquinones in rhubarb and its spectrum-effect relationship of anti-oxidation *in vitro*[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2022, 34: 541-552.
- 56 Tang J, et al. Toxic effects of exposure to anthraquinone on the *C. elegans*[J]. *South China J Prev Med*(华南预防医学), 2021, 47: 1375-1378.
- 57 Brady SF, et al. Cytoskyrins A and B, new BIA active bisanthraquinones isolated from an endophytic fungus[J]. *Org Lett*, 2000, 2: 4047-4049.
- 58 Deng Y, et al. Study on the alkaloids and their anticancer activity from *Zanthoxylum nitidum*[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2020, 32: 1370-1378.
- 59 Kim JC, et al. Pathogenicity and pyrenocine production of *Curvularia inaequalis* isolated from *Zoysia* grass[J]. *Plant Dis*, 2000, 84: 684-688.

收稿日期: 2023-03-10 接受日期:

基金项目: 国家自然科学基金(32160087)

†共同第一作者

*通信作者 Tel: 00-0791-88120393; E-mail: 005164@jxnu.edu.cn