

# 基于 OSMAC 策略挖掘曲霉菌新型次级代谢产物的研究进展

汪 祎, 金 童, 詹依丛, 章华伟\*

浙江工业大学药学院, 杭州 310014

**摘要:** 曲霉菌是活性天然产物的重要来源之一。然而, 近年来曲霉菌来源的新型次级代谢产物越来越少。针对这一问题, 本文首次系统梳理了基于“一菌多物”(one strain many compounds, OSMAC) 策略在激活曲霉菌沉默生物合成基因簇(biosynthetic gene clusters, BGCs) 合成新型次级代谢产物的国内外研究进展, 包括改变培养基组成、改变发酵条件、共培养和添加化学表观遗传修饰剂, 为进一步提高曲霉菌次级代谢产物创新能力提供依据, 也为其他微生物的开发与利用提供重要参考。

**关键词:** 曲霉; 次级代谢产物; OSMAC; 化学多样性

中图分类号: R914.4

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022) Suppl-0173-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.S.023

## Advance in new secondary metabolites from the genus *Aspergillus* using OSMAC strategy

WANG Yi, JIN Tong, ZHAN Yi-cong, ZHANG Hua-wei\*

School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

**Abstract:** *Aspergillus* is one of the most common and important sources of bioactive natural products. However, the number of new secondary metabolites from *Aspergillus* strains has become fewer in recent years. In order to overcome this trend, this work firstly makes a comprehensive survey of chemical diversity of *Aspergillus* using “one strain many compounds” (OSMAC) strategy and evokes their bisynthetic gene clusters (BGCs) on basis of extensive literature search. It not only provides an important basis for further exploring novel secondary metabolites from *Aspergillus* strains, but also supplies a key reference for deeply utilization of other well studied microorganisms.

**Key words:** *Aspergillus*; secondary metabolite; OSMAC; chemical diversity

微生物次级代谢产物具有丰富的化学结构和显著的生物活性, 是天然药物的重要来源<sup>[1]</sup>。“一菌多物”(one strain many compounds, OSMAC) 策略是指通过改变培养基、发酵条件、表观遗传修饰等方法激活微生物次级代谢产物的沉默 BGC, 合成新型次级代谢产物。与基因突变、异源表达等相比, OSMAC 策略是最简单最有效地激活次级代谢产物 BGC 表达的方法, 已被广泛应用于微生物天然产物研究<sup>[2,3]</sup>。作为一种常见丝状真菌, 曲霉菌具有分布广、种类多、次级代谢产物丰富等特点<sup>[2]</sup>。然而, 天然产物数据库(Dictionary of Natural Products)表

明, 近 5 年来, 曲霉菌来源的新型次级代谢产物越来越少, 大量已知化合物被重复分离到。生物信息学研究表明, 曲霉菌具有丰富的次级代谢产物生物合成基因簇(biosynthetic gene clusters, BGCs), 大部分 BGCs 在常规发酵条件下处于沉默状态, 尚未表达<sup>[4]</sup>。为了进一步提高曲霉菌次级代谢产物的创新能力, 本文查阅了大量相关文献和数据库, 首次系统梳理了 OSMAC 策略成功挖掘曲霉菌新型次级代谢产物的研究进展, 为其他微生物化学多样性和开发利用提供重要参考。

### 1 改变培养基组成

#### 1.1 培养基成分

微生物培养基种类多样, 成分复杂, 不同培养基成分不仅影响菌株新陈代谢, 而且影响其次级代谢产物 BGC 表达, 引起次级代谢产物种类差异<sup>[5]</sup>。

收稿日期: 2021-04-28 接受日期: 2021-06-02

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC0311004); 国家自然科学基金(41776139); 浙江省高校基本科研业务费项目(RF-C2019002)

\* 通信作者 Tel: 86-013968063069; E-mail: hwzhang@zjut.edu.cn

Uchoa 等<sup>[6]</sup>对一株海洋沉积物来源的黑曲霉菌 BRF-074 研究发现,在 MPDB 培养基中,该菌能合成一种具有抑制显著 HCT-116 癌细胞的新型呋喃酯(**1**,图 1),但该化合物却未能在 PDB 或 PDYB 培养基中合成。一株海绵来源曲霉菌 LS34 在大米培养基产生两个新芳香聚酮类化合物(**2**和**3**),而在土

豆培养基却未代谢<sup>[7]</sup>。Awaad 等<sup>[8]</sup>从沙漠土壤中分离到了一株土曲霉,通过化学研究,发现该菌在酵母蔗糖培养基中能产生 2 个新型抗真菌丁内酯衍生物(**4**和**5**),而该菌在麦芽提取物培养基中却不合成这 2 个新化合物。

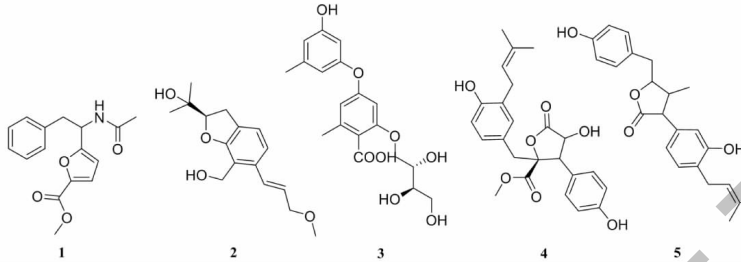


图 1 化合物 1~5 的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of compounds 1-5

## 1.2 盐度

盐度是一种热力学状态变量,影响渗透压等物理特征,进而影响微生物的生长发育和新陈代谢<sup>[9]</sup>。Sureram 等<sup>[10]</sup>研究发现,微生物能通过含卤素培养基中可激活其沉默次级代谢产物 BGCs,进一步合成某种特定的化合物以恢复渗透压失衡。对一株海洋来源曲霉菌 CRI282-03 研究发现,在海水配制 PDB 培养基中能产生 5 个新次级代谢产物,包括 4 个氯代二芳基醚(**6**~**9**,图 2)和一个吡喃酮

(**10**);生物活性研究表明,化合物**8**具有显著的芳香化酶抑制活性( $IC_{50} = 0.74 \mu\text{M}$ ),而化合物**6**和**7**清除 DPPH 自由基能力最强( $IC_{50}$ 值分别为  $16.0 \mu\text{M}$ 和  $15.6 \mu\text{M}$ )。进一步研究发现,曲霉 CRI282-03 能在含 KBr 的培养基中合成新溴代双孢菌素(**11**~**13**)和两种新苯酚衍生物(**14**和**15**),在含 KI 的培养基代谢新双氯芬酮(**16**),但不能在含 KF 的培养基中生长;化合物**13**和**14**也具有很强的芳香化酶抑制能力, $IC_{50}$ 值分别为  $0.8$ 和  $1.0 \mu\text{M}$ <sup>[11]</sup>。

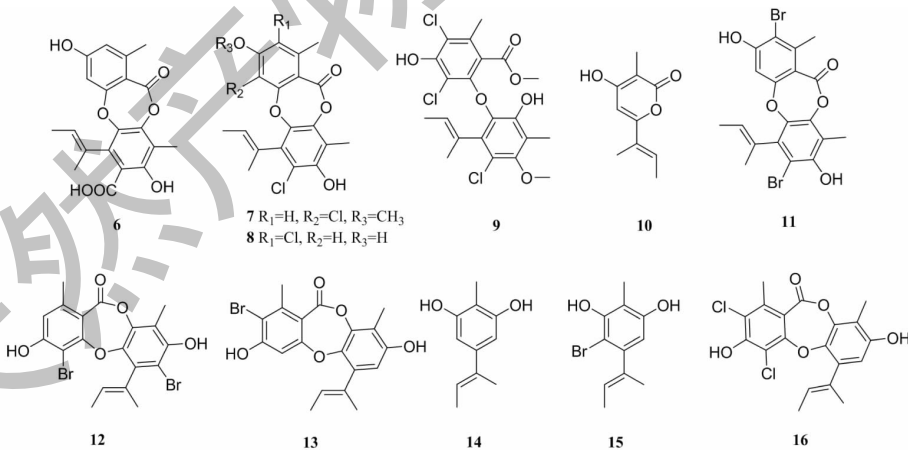


图 2 化合物 6~16 的化学结构

Fig. 2 The chemical structures of compounds 6-16

从一株湿地泥浆来源的黄曲霉 PJ03-11 的大米发酵产物中进行分离得到 5 个新化合物,包括 3 个丁酮衍生物(**17**~**19**,图 3)、1 个二苯醚(**20**)和一个苯甲酰苯甲酸(**21**);生物活性研究发现,化合物**17**

~**19**具有比阿卡波糖更强的 $\beta$ -糖苷酶抑制活性<sup>[12]</sup>。然而,在上述大米培养基中添加了  $1 \text{ mM}$  的 NaBr,菌株 PJ03-11 产生多种两种细胞松弛素,包括两个新化合物(**22**和**23**),且这个两个化合物能显

著地抑制人源癌细胞 THP1、HL-60 和 PC3,  $IC_{50}$  值在 3.00 至 15.10  $\mu\text{M}$  之间<sup>[13]</sup>。本课题组从滨海植物结香中分离到一株内生真菌烟曲霉 D, 发现在正常察式培养基中其次级代谢产物为已知杂环生物碱,

而在含 3% NaCl 的察式培养基代谢新杂萜 (**24**), 且该化合物对人肺腺癌细胞 A549 具有较强的已知活性,  $IC_{50}$  值为 2.91  $\mu\text{M}$ <sup>[14,15]</sup>。

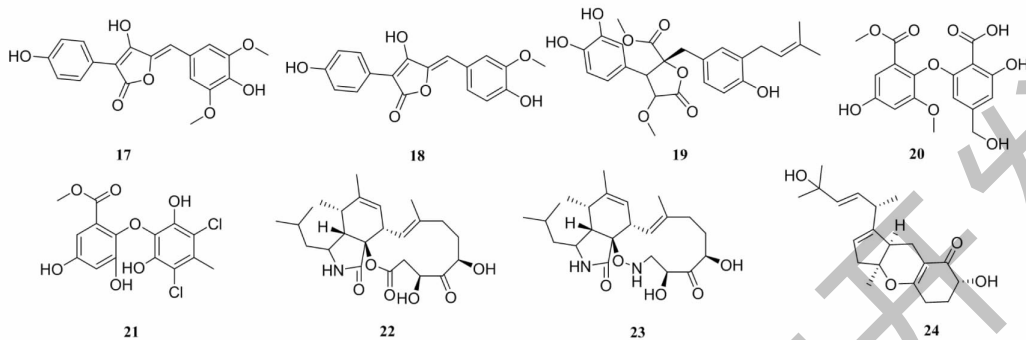


图 3 化合物 17 ~ 24 的化学结构

Fig. 3 The chemical structures of compounds 17-24

利用 HPLC 对海洋沉积物来源的土曲霉菌 PT06-22 的培养基筛选研究表明, 在培养基盐度为 10% 时, 其次生代谢产物的化学多样性最多; 通过化学研究, 从该菌 10% 盐度的发酵液中获得三个新化合物 terremides A ~ C (**25 ~ 27**, 图 4) 和十二种已知化合物, 化合物 **25** 和 **26** 对铜绿假单胞菌和产气肠

杆菌具有一定的抑制活性<sup>[16]</sup>。一株番木瓜叶子来源的内生棘孢曲霉在大米培养基中仅合成一种新 *L*-色氨酸-*L*-苯丙酸衍生物 (**28**), 而在添加 3.5% 硝酸钠的大米培养基中能代谢 10 种新 *L*-色氨酸-*L*-苯丙酸共轭物 (**28 ~ 37**, 图 5)<sup>[17]</sup>。

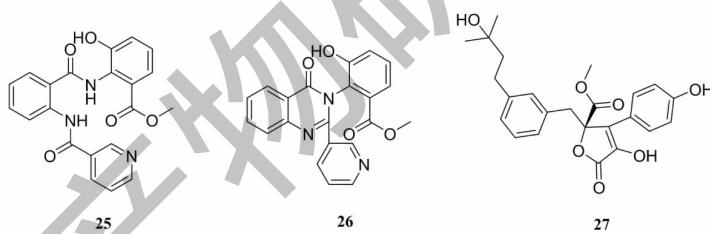


图 4 化合物 25 ~ 27 的化学结构

Fig. 4 The chemical structures of compounds 25-27

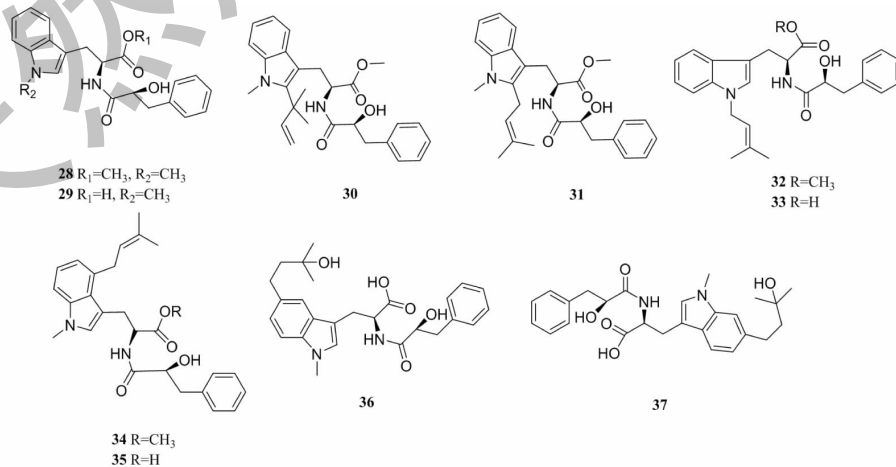


图 5 化合物 28 ~ 37 的化学结构

Fig. 5 The chemical structures of compounds 28-37

### 1.3 金属离子

金属离子与微生物之间可通过三种途径相互作用,包括引起细胞反应、在异化过程中节省能量和同化反应<sup>[18]</sup>。浙江大学吴斌课题组从中国台湾热液喷口沉积物中分离到一株曲霉菌 C10WU,发现该菌在 GYP 培养基(每 L 海水中含葡萄糖 1.0 g,酵母膏

0.1 g,蛋白胨 0.5 g)中能产生三种吲哚生物碱(38~40,图6),而在含有  $\text{Cu}^{2+}$  的 GYP 培养基中主要代谢环脂肽 asprochracin(41),且其代谢产量随着  $\text{Cu}^{2+}$  浓度(0~200  $\mu\text{M}$ )增加而显著提高,表明  $\text{Cu}^{2+}$  在化合物 41 的生物合成中起到调节重要作用<sup>[19]</sup>。

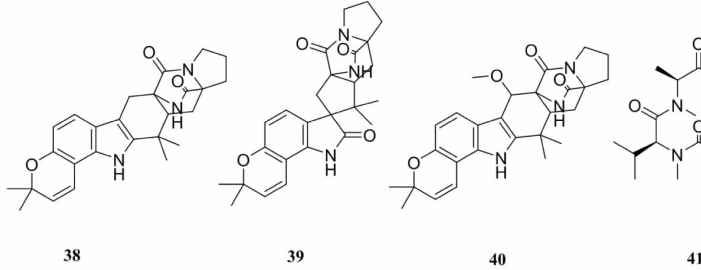


图6 化合物 38~41 的化学结构

Fig. 6 The chemical structures of compounds 38-41

### 2 改变发酵条件

发酵温度、pH、溶氧和培养状态对于微生物的生长和新陈代谢具有重要影响。多数次级代谢产物的生物合成基因在正常培养和发酵条件下不表达,必须改变条件以激活这些次级代谢产物沉默 BGCs。通过比较苦楝内生菌烟曲霉 LN-4 的 PDB 液体和大

米、SP 固体培养基的发酵产物 HPLC 谱图,发现培养基不同,培养状态不同,其代谢产物具有显著差别<sup>[20]</sup>。

海洋杂色曲霉 ZLN-60 在液体培养条件能产生两个新环五肽(42 和 43,图7)和四个新异戊二烯基二苯醚(44~47),然而在固态发酵条件下,该菌代

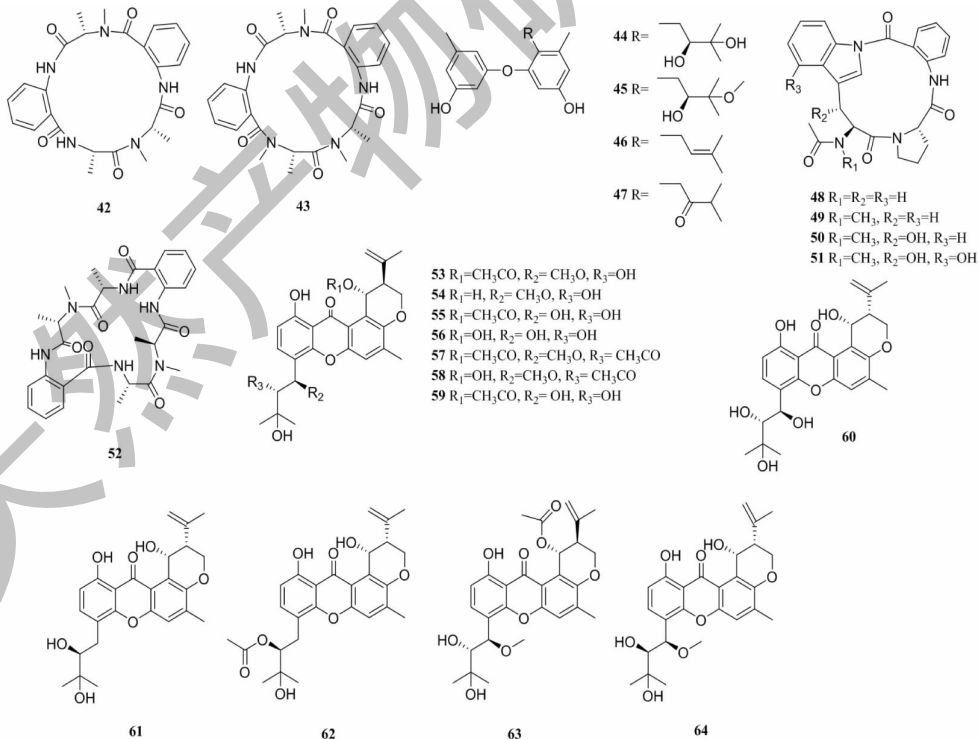


图7 化合物 42~64 的化学结构

Fig. 7 The chemical structures of compounds 42-64

谢四种新型环肽 psychrophilins E-H (**48** ~ **51**) 和一种新环六肽 versicotide C (**52**)。体外生物活性研究表明,化合物 **46** 对 HeLa 和 K562 细胞系表现出中等细胞毒性,IC<sub>50</sub> 值分别为 31.5 和 48.9 μM,化合物 **47** 仅对 HeLa 细胞系表现出中等细胞毒性 (IC<sub>50</sub> = 36.5 μM),且化合物 **50** 具有一定的降脂作用<sup>[21-23]</sup>。对海洋曲霉菌株 ZA-01 的研究发现,该菌在大米固体培养基中能产生 8 种新型细胞毒素 (**53** ~ **60**),化合物 **58** 对 A-549 癌细胞具有显著毒性 (IC<sub>50</sub> = 1.1 μM),而化合物 **59** 能显著抑制溶血微球菌 (MIC = 0.78 μg/mL)<sup>[24]</sup>。同时,发现菌株 ZA-01 在非静置的察式液体培养基中代谢四种新氧杂萜酮衍生物 aspergixanthonones I ~ K (**61** ~ **64**),其中化合物 **61** 对溶血性弧菌、鳗弧菌和溶藻弧菌表现出最强的抑制

能力, MIC 值分别为 1.56、1.56、3.12 μM<sup>[25]</sup>。

### 3 共培养

两种或多种菌株共培养通常具有增加已知化合物产量或促进隐性化合物的合成,该作用可能是在同一培养物中微生物相互影响了新陈代谢,激活了代谢前体物质的合成酶。一株来源于埃及高盐湖沉积物的土曲霉,仅在与蜡状芽孢杆菌和枯草芽孢杆菌共培养条件下产生两个新丁内酯衍生物 (**65** 和 **66**,图 8)<sup>[26]</sup>。海绵来源的一株杂色曲霉菌与枯草芽孢杆菌共培养时,产生一个新环五肽 (**67**)、一个新喹诺酮 (**68**) 和两个新萜酮 (**69** 和 **70**) 以及三十种已知化合物;且与该菌单培养相比,共培养产生的已知化合物 versicolorin B、averufin 和 sterigmatocystin 积累量分别提高了 1.5、2.0 和 4.7 倍<sup>[27]</sup>。

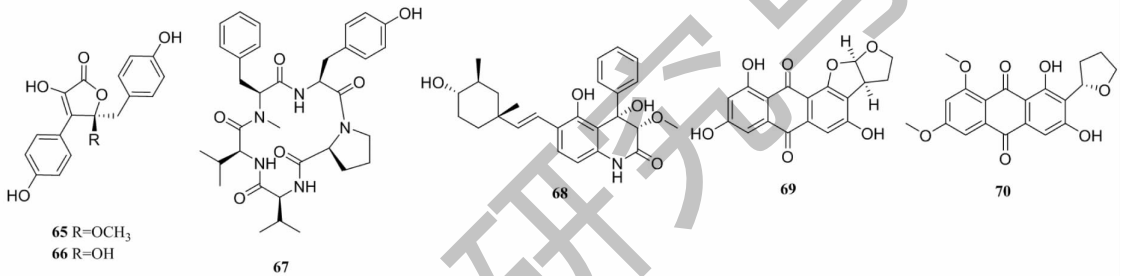


图 8 化合物 **65** ~ **70** 的化学结构

Fig. 8 The chemical structures of compounds **65-70**

通过对一株水生植物凤眼莲叶子来源的黑曲霉研究发现,从其大米发酵培养物中分离到 1 个高度氧化的异二聚萜酮 (**71**,图 9) 和 1 个新倍半萜 (**72**);而当该菌与枯草芽孢杆菌或铅青链霉菌在大米培养基上混合发酵培养时则产生了一个新酰胺化合物 (**73**),且产量提高了 29 倍<sup>[28]</sup>。在 ISP2 培养基上共培养烟曲霉与波赛链霉菌研究,发现产生了两个新化合物,次甲酰胺 (**74**) 和 *N,N'*-((1*Z*,3*Z*)-1,4-双(4-甲氧基苯基)丁-1,3-二烯-2,3-二基)二甲酰胺 (**75**),化合物 **75** 对癌细胞 NCI-60 具有显著的抑制作用,IC<sub>50</sub> 值为 1.12 μM<sup>[29]</sup>。利用 ISP2 培养基共同培养烟曲霉菌株 MR2012 和链霉菌菌株 C34 发现,除了分离到萜烯 D 和 11-*O*-甲基假藻毒素 A 以外,还合成了 2 两个新化合物 (**76** 和 **77**);同时研究发现,烟曲霉 MR2012 在纯培养条件下产生一种新环肽 chaxapeptin (**78**),而当与链霉菌 C58 共培养时,该新化合物效价显著提高<sup>[30,31]</sup>。

Wu 等<sup>[32]</sup> 基于 NMR 代谢组学与多变量数据分

析相结合,揭示了几种与共培养特别相关的化合物,包括天蓝色链霉菌 A3(2) 单独培养产生的十一烷基灵杆菌素和放线菌紫素;黑曲霉单独培养产生的碳环素 A、金银花 B、伏马菌素 B2 和伏马菌素 B4;天蓝色链霉菌 A3(2) M145 和黑曲霉 N402 共培养产生的环(苯丙氨酸-苯丙氨酸)、环(苯丙氨酸-酪氨酸)、苯乙酸、2-羟基苯基乙酸和咪唑-2-羧酸。基于共培养代谢产物,他们通过邻香豆酸和咖啡酸的生物转化导致了新的己二烯二酸 (**79**,图 10) 和新的苯酚衍生物 (**80**) 的产生。这突出了微生物共培养与基于 NMR 的代谢组学相结合的实用性,可作为发现新型天然产物的有效途径。

### 4 化学表观遗传修饰调控

化学表观遗传修饰是指利用化学物质改变微生物基因组 DNA 转录水平,从而改变其表观遗传性状和新陈代谢途径,影响次级代谢产物 BGCs 表达<sup>[33]</sup>。常用的化学表观遗传修饰剂有 DNA 甲基化转移酶 (DNMT) 抑制剂、组蛋白去乙酰化酶

(HDAC) 抑制剂等。

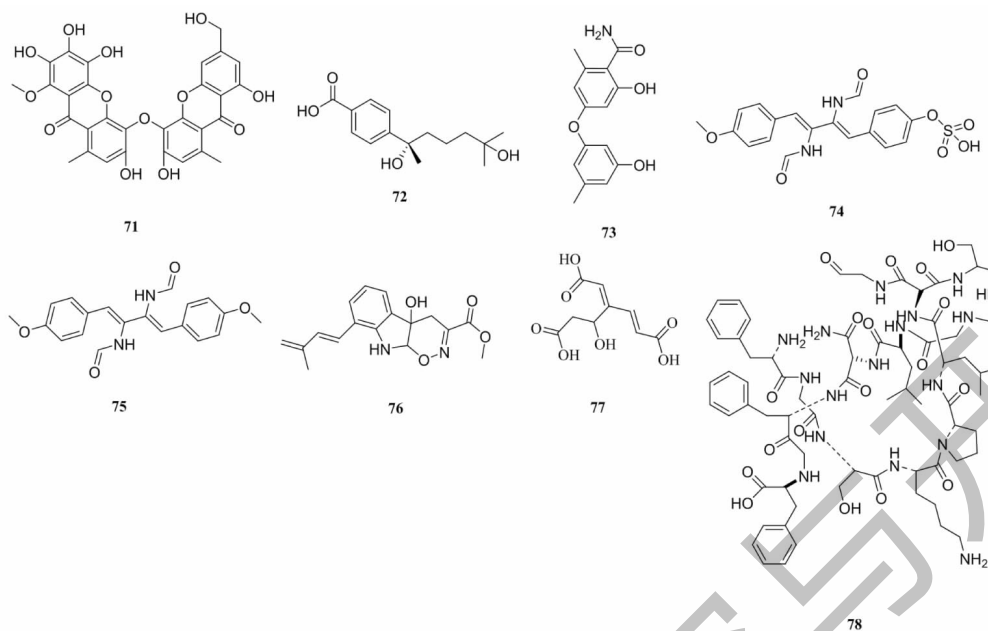


图9 化合物71~78的化学结构

Fig. 9 The chemical structures of compounds 71-78

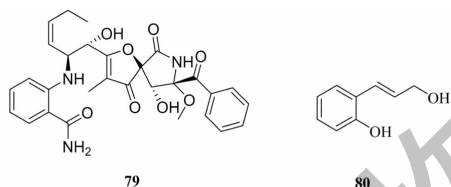


图10 化合物79和80的化学结构

Fig. 10 The chemical structures of compounds 79 and 80

## 4.1 单一酶调控

### 4.1.1 DNMT 抑制剂

DNA 甲基化是指甲基添加到微生物基因组 DNA 的过程,具有抑制功能基因转录的作用,并导致染色质结构发生变化。当 DNA 甲基化位于基因启动子时,可以阻止特异性转录因子的结合并抑制基因表达,如 5-azacytidine (5-AZA)<sup>[34]</sup>。在一株海洋来源的萨氏曲霉菌培养基中添加 5-AZA 时,发现 3 种新型倍半萜(81~83,图 11)和 8 种已知化合物,化合物 83~85 具有显著的促进胰岛素分泌和抑制脂肪聚积活性;同时,与空白对照相比,该菌代谢的 AGI-B4 和西多宁 B 产量有着很大的提高<sup>[35]</sup>。

### 4.1.2 HDAC 抑制剂

由于组蛋白的乙酰化或脱乙酰化影响其与 DNA 的结合,所以,在组蛋白 N 末端赖氨酸残基中

引入疏水性乙酰基,可以增加组蛋白和 DNA 之间的静电吸引和空间位阻,促进 DNA 的解聚和转录因子的结合<sup>[36]</sup>。常见的 HDAC 抑制剂有 suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)、suberic bis-hydroxamic acid (SBHA)、烟酰胺等,用于抑制组蛋白脱乙酰基并促进功能基因转录和表达。在土壤真菌黑曲霉 ATCC 1015 的培养基中添加 SAHA 产生了新化合物 nyrgerone A (84),该物质含有独特的 1-苯基吡啶-4(1H)结构<sup>[37]</sup>。对一株来自褐藻 (*Sargassum fusiforme*) 的文氏曲霉菌株 na-3 研究,发现该菌在含 SAHA 的培养基中产生了 3 种新杂萜(85~87)<sup>[38]</sup>。与空白对照相比,杂色曲霉菌株 OUCMDZ-2738 只在含 SAHA 的培养基中发酵产生 3 种新酰胺化合物(88~90)<sup>[39]</sup>,菌株 MCCC 3A00080 也只该培养基中代谢一种新型抗金葡萄菌的联苯衍生物(91)<sup>[40]</sup>。

## 4.2 复合酶调控

综合利用不同类型化学表观遗传修饰剂对微生物新陈代谢进行调控,可引起其染色质高级结构变化并创建基因组功能性离散区域,从而诱导新次生代谢产物的产生。在一株海洋来源曲霉菌株 SC-S10W2 的培养基中添加 SBHA 和 5-AZA 时,发现产生了三种新倍半萜(92~94,图 12)和一种新二苯醚-O-糖苷(95),且化合物 92~94 具有显著的 NO

抑制活性<sup>[41,42]</sup>。在同样培养基中,海洋杂色曲霉菌株 XS-20090066 合成了 2 个新核苷衍生物 (**96** 和

**97**) 和 1 个新倍半萜 (**98**) 以及 10 种已知核苷衍生物,且四种核苷衍生物的产率得到了显著提高<sup>[43]</sup>。

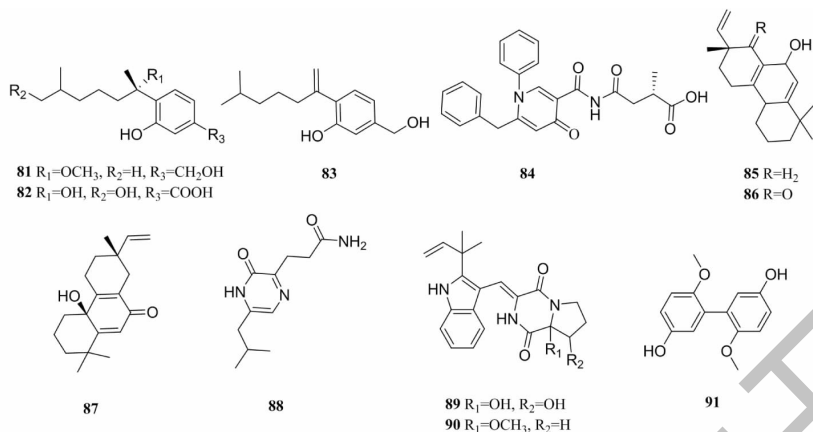


图 11 化合物 81~91 的化学结构

Fig. 11 The chemical structures of compounds 81-91

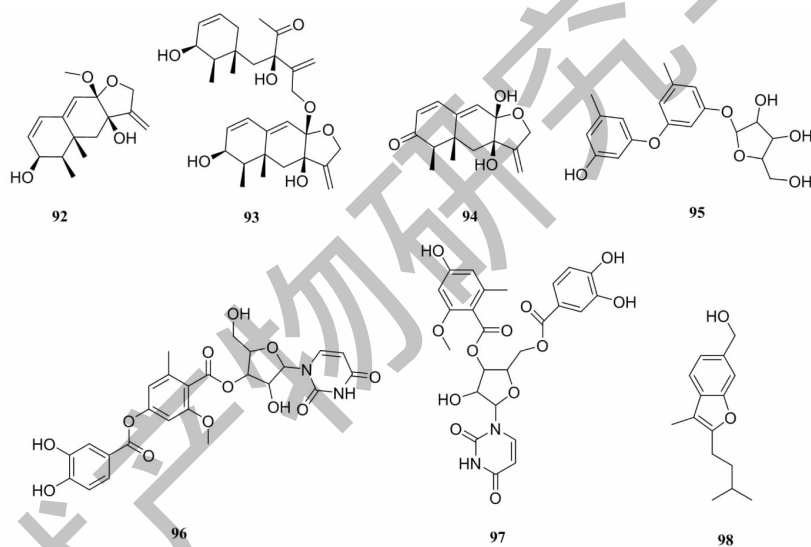


图 12 化合物 92~98 的化学结构

Fig. 12 The chemical structures of compounds 92-98

## 5 结论

作为常见和重要的丝状真菌,曲霉菌分布广、种类多、适应能力强,具有十分丰富的次级代谢产物 BGCs,是天然产物重要的资源库之一。然而,这些基因簇在常规实验条件下往往处于沉默或低水平表达状态,导致其次级代谢产物“创新指数”低,严重制约了新型活性先导物的发现和新药开发。大量研究表明,OSMAC 策略能有效激活曲霉菌次级代谢产物 BGCs,操作简单,如改变培养基组成、发酵条件和共培养,添加化学表观遗传修饰等,能显著改变其次

级代谢产物类型,促进结构新颖的天然产物的合成。同时,在后基因组时代,微生物次级代谢产物研究应结合基因组学、转录组学、代谢组学等技术,针对不同类型微生物采用不同的 OSMAC 研究方法,不仅能丰富微生物次级代谢产物的化学多样性,而且为深入挖掘药用微生物资源开发新型药物提供更多先导物。

## 参考文献

- 1 Deng ZL, et al. Exploring the biologically relevant chemical

- space for drug discovery [ J ]. Chem Inf Model, 2013, 53 : 2820-2828.
- 2 Sanchez JF, et al. Advances in *Aspergillus* secondary metabolite research in the post-genomic era [ J ]. Nat Prod Rep, 2012, 29 : 351-371.
- 3 Bode HB, et al. Big effects from small changes: possible ways to explore nature's chemical diversity [ J ]. ChemBioChem, 2002, 3(7) : 619-627.
- 4 Pan R, et al. Exploring structural diversity of microbe secondary metabolites using OSMAC strategy-A literature review [ J ]. Front Microbiol, 2019, 10 : 294.
- 5 Vineeta S, et al. Strategies for fermentation medium optimization: an in-depth review [ J ]. Front Microbiol, 2017, 7(6) : 1-16.
- 6 Uchoa PKS, et al. New cytotoxic furan from the marine sediment-derived fungi, *Aspergillus niger* [ J ]. Nat Prod Res, 2017, 31 : 2599-2603.
- 7 Li W, et al. Isolation and characterization of two new metabolites from the sponge-derived fungus *Aspergillus* sp. LS34 by OSMAC approach [ J ]. Mar Drugs, 2019, 17(5) : 283-292.
- 8 Awaad AS, et al. New antifungal compounds from *Aspergillus terreus* isolated from desert soil [ J ]. Phytother Res, 2012, 26 : 1872-1877.
- 9 Poolman B, et al. Regulation of compatible solute accumulation in bacteria [ J ]. Mol Microbiol, 1998, 29 : 397-407.
- 10 Sureram S, et al. Depsidones, aromatase inhibitors and radical scavenging agents from the marine-derived fungus *Aspergillus unguis* CRI282-03 [ J ]. Planta Med, 2012, 78 : 582-588.
- 11 Sureram S, et al. Directed biosynthesis through biohalogenation of secondary metabolites of the marine-derived fungus *Aspergillus unguis* [ J ]. RSC Adv, 2013, 3 : 1781-1788.
- 12 Zhang LH, et al. Polyketide butenolide, diphenyl ether, and benzophenone derivatives from the fungus *Aspergillus flavipes* PJ03-11 [ J ]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26 : 346-350.
- 13 Si YY, et al. Cytotoxic cytochalasans from *Aspergillus flavipes* PJ03-11 by OSMAC method [ J ]. Tetrahedron Lett, 2018, 59 : 1767-1771.
- 14 Zhang HW, et al. Heterocyclic alkaloids as antimicrobial agents of *Aspergillus fumigatus* D endophytic on *Edgeworthia chrysantha* [ J ]. Chem Nat Compd, 2018, 54 : 411-414.
- 15 Zhang HW, et al. Tricycloalternarene analogs from a symbiotic fungus *Aspergillus fumigatus* D and their antimicrobial and cytotoxic effects [ J ]. Molecules, 2018, 23 : 855-861.
- 16 Wang Y, et al. Three new compounds from *Aspergillus terreus* PT06-2 grown in a high salt medium [ J ]. Mar Drugs, 2011, 9 : 1368-1378.
- 17 Hao W, et al. Substituted *L*-tryptophan-*L*-phenyllactic acid conjugates produced by an endophytic fungus *Aspergillus aculeatus* using an OSMAC approach [ J ]. RSC Adv, 2018, 8 : 7863-7872.
- 18 Holden JF, et al. Microbe-metal interactions in marine hydrothermal environments [ J ]. Curr Opin Chem Biol, 2003, 7 : 160-165.
- 19 Jiang W, et al. Stress-driven discovery of natural products from extreme marine environment kueishantao hydrothermal vent, a case study of metal switch valve [ J ]. Curr Org Chem, 2014, 18 : 925-934.
- 20 Zhang Q, et al. Potential allelopathic indole diketopiperazines produced by the plant endophytic *Aspergillus fumigatus* using the one strain-many compounds method [ J ]. J Agr Food Chem, 2013, 61 : 11447-11452.
- 21 Zhou LN, et al. Two new cyclic pentapeptides from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* [ J ]. Helv Chim Acta, 2011, 94 : 1065-1070.
- 22 Gao HQ, et al. Diorcinols B-E, new prenylated diphenyl ethers from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* ZLN-60 [ J ]. J Antibiot, 2013, 66 : 539-542.
- 23 Peng JX, et al. Psychrophilins E-H and versicotide C, cyclic peptides from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* ZLN-60 [ J ]. J Nat Prod, 2014, 77 : 2218-2223.
- 24 Zhu A, et al. Absolute configurations of 14, 15-hydroxylated prenylxanones from a marine-derived *Aspergillus* sp. fungus by chiroptical methods [ J ]. Sci Rep, 2018, 8(1) : 10621.
- 25 Zhu A, et al. Aspergixanones I-K, new anti-vibrio prenylxanones from the marine-derived fungus *Aspergillus* sp. ZA-01 [ J ]. Mar Drugs, 2018, 16(9) : 312-321.
- 26 Chen HQ, et al. Inducing secondary metabolite production by the soil-dwelling fungus *Aspergillus terreus* through bacterial co-culture [ J ]. Phytochem Lett, 2015, 12 : 35-41.
- 27 Abdel WNM, et al. Induction of secondary metabolites from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* through co-cultivation with *Bacillus subtilis* [ J ]. Planta Med, 2019, 85 : 503-512.
- 28 Ebrahim W, et al. Metabolites from the fungal endophyte *Aspergillus austroafricanus* in axenic culture and in fungal-bacterial mixed cultures [ J ]. J Nat Prod, 2016, 79 : 914-922.
- 29 Zuck KM, et al. Induced Production of *N*-formyl alkaloids from *Aspergillus fumigatus* by co-culture with *Streptomyces peucetius* [ J ]. J Nat Prod, 2011, 74 : 1653-1657.
- 30 Wakefield J, et al. Dual induction of new microbial secondary



- metabolites by fungal bacterial co-cultivation [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:1284-1293.
- 31 Elsayed SS, et al. Chaxapeptin, a lasso peptide from extremotolerant *Streptomyces leeuwenhoekii* strain C58 from the hyperarid atacama desert [J]. *J Org Chem*, 2015, 80:10252-10260.
- 32 Wu C, et al. Expanding the chemical space for natural products by *Aspergillus-Streptomyces* co-cultivation and biotransformation [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:10868.
- 33 Seyedsayamdost MR. High-throughput platform for the discovery of elicitors of silent bacterial gene clusters [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111:7266-7271.
- 34 Araujo FD, et al. The DNMT1 target recognition domain resides in the N terminus [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276:6930-6936.
- 35 Chung YM, et al. An epigenetic modifier enhances the production of anti-diabetic and anti-inflammatory sesquiterpenoids from *Aspergillus sydowii* [J]. *J Med Chem*, 2013, 21:3866-3872.
- 36 Fukuda H, et al. Simple histone acetylation plays a complex role in the regulation of gene expression [J]. *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2006, 5:190-208.
- 37 Henrikson JC, et al. A chemical epigenetics approach for engineering the in situ biosynthesis of a cryptic natural product from *Aspergillus niger* [J]. *Org Biomol Chem*, 2009, 7:435-438.
- 38 Miao FP, et al. Aspewentins A-C, norditerpenes from a cryptic pathway in an algicolous strain of *Aspergillus wentii* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77:429-432.
- 39 Liu W, et al. Diketopiperazine and diphenylether derivatives from marine algae-derived *Aspergillus versicolor* OUCMDZ-2738 by epigenetic activation [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(1):6-17.
- 40 Zhu JX, et al. Discovery of a new biphenyl derivative by epigenetic manipulation of marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33:1191-1195.
- 41 Wang L, et al. Eremophilane sesquiterpenes from a deep marine-derived fungus, *Aspergillus* sp. SCSIOW2, cultivated in the presence of epigenetic modifying agents [J]. *Molecules*, 2016, 21:473-485.
- 42 Li XF, et al. Identification and biological evaluation of secondary metabolites from marine derived fungi *Aspergillus* sp. SCSIOW3, cultivated in the presence of epigenetic modifying agents [J]. *Molecules*, 2017, 22:1302-1310.
- 43 Wu JS, et al. Epigenetic agents trigger the production of bioactive nucleoside derivatives and bisabolane sesquiterpenes from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:85-93.
- (上接第 166 页)
- 43 Shi XS, et al. Antimicrobial polyketides from *Trichoderma koningiopsis* QA-3, an endophytic fungus obtained from the medicinal plant *Artemisia argyi* [J]. *RSC Adv*, 2017, 7:51335-51342.
- 44 Shi XS, et al. Highly oxygenated polyketides produced by *Trichoderma koningiopsis* QA-3, an endophytic fungus obtained from the fresh roots of the medicinal plant *Artemisia argyi* [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 94:103448.
- 45 Kim JK, et al. Characterization of nutritional composition, antioxidative capacity, and sensory attributes of seomae mugwort, a native Korean variety of *Artemisia argyi* H. Lev. & Vaniot [J]. *J Anal Methods Chem*, 2015:916346.
- 46 Sirbu C, et al. New records in the alien flora of Romania (*Artemisia argyi*, *A. lavandulaefolia*) and Europe (*A. lancea*) [J]. *Turk J Bot*, 2011, 35:717-728.
- 47 Wu CM, et al. The chemical constituents of *Artemisia* species (III). Isolation and identification of the lipophilic constituents from *Artemisia argyi* [J]. *Bull Chin Mater Med (中药通报)*, 1985, 10(1):31-32.
- 48 Lv JL, et al. Caffeic acid esters from *Artemisia argyi* and their antioxidant activities [J]. *Chem Nat Compd +*, 2013, 49(1):8-11.
- 49 Lan MB, et al. Antioxidant and immunomodulatory activities of polysaccharides from moxa (*Artemisia argyi*) leaf [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2010, 19:1463-1469.
- 50 Kim JH, et al. New sesquiterpene-monoterpene lactone, artemisolide, isolated from *Artemisia argyi* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43:6205-6208.