

不同生境来源杂色曲霉次级代谢产物研究进展

吴宇圳, 张慧敏, 安芳芳, 郑永标*

福建师范大学生命科学学院, 福州 350117

摘要:杂色曲霉是曲霉属的常见种类, 广泛分布于海洋、高等植物、红树林和节肢动物等生境中, 近年研究表明杂色曲霉可产生生物碱、萜类、聚酮等结构多样的次级代谢产物, 具有抗菌、抗肿瘤、抗氧化、抗病毒等活性。本文总结了2017—2022年间报道的37株杂色曲霉次级代谢产物结构及其生物活性的研究进展, 涉及325个次级代谢产物, 其中新化合物111个。本文揭示了杂色曲霉的次级代谢产物与生境的相关性, 对从更多生境来源的杂色曲霉及其它微生物资源来挖掘新天然产物具有参考作用。

关键词:杂色曲霉; 生境; 次级代谢产物

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2023)2-0342-11

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.2.018

Research progress on secondary metabolites of *Aspergillus versicolor* from different habitats

WU Yu-zhen, ZHANG Hui-min, AN Fang-fang, ZHENG Yong-biao*

College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China

Abstract: *Aspergillus versicolor* is a common species of the *Aspergillus* genus, which widely distributed in marine, higher plants, mangroves, arthropods, and other habitats. Recent studies showed that *A. versicolor* could produce alkaloids, terpenoids, polyketides and other structurally diverse secondary metabolites that possessed antibacterial, anti-tumor, antioxidant, anti-virus, and other activities. This paper summarized the research progress on the structure and biological activity of secondary metabolites isolated from 37 strains of *A. versicolor* in 2017 to 2022, involving 325 secondary metabolites, 111 of which were new compounds. This paper revealed that the secondary metabolites of *A. versicolor* had a close relationship with their habitats. It will shed some light on digging new natural products by using more strains of *A. versicolor* and other microorganisms from different habitats.

Key words: *Aspergillus versicolor*; habitats; secondary metabolites

杂色曲霉 (*Aspergillus versicolor*) 是曲霉属的常见菌株, 广泛分布于空气、海洋、土壤及动植物等各种生态环境, 可污染各类农产品及食品, 并引起动物皮肤病害等。近年来, 大量研究表明杂色曲霉产生的次级代谢产物丰富, 化学结构多样, 是天然的化学资源库。经 Pubmed 检索, 在 2017 年至 2022 年 7 月期间杂色曲霉的次级代谢产物及其生物活性研究都取得许多进展, 本文分别对来源于海洋、高等植物、

红树林和动物生境的杂色曲霉次级代谢产物研究进行综述, 为杂色曲霉化学资源的进一步开发利用提供指导。

1 海洋来源杂色曲霉次级代谢产物及其生物活性

海洋高压、高盐、低溶氧、低温等极端环境特征不仅促成了海洋微生物的多样性, 也使得海洋真菌进化出不同于陆生真菌的生存机制和代谢机制, 能够产生种类丰富、结构新颖的次级代谢产物, 具有成药的巨大潜力^[1]。本文整理了 21 株海洋来源杂色曲霉的次级代谢产物, 从这些菌株中共分离出 211 个化合物。

1.1 环肽类化合物

环肽类化合物指通过氨基酸肽键形成的环状化合物及其衍生物。2017 年, Hou 等^[2]从 *A. versicolor*

收稿日期: 2022-08-01 接受日期: 2022-12-02

基金项目: 福建省自然科学基金面上项目(2020J01172); 厦门医学院海洋生物医药资源福建省高校应用技术工程中心开放课题(MBS-201902); 福建师范大学生命科学学院溪源江学者创新项目(2019)

* 通信作者 E-mail: yongbiaozheng@fjnu.edu.cn

TA01-14 中分离到 1 种新的中心对称环六肽 asper-symmetide A (1) 和已知肽 asperphenatate。化合物 1 是首个从海洋生物中分离到的中心对称环六肽,在 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对人肺癌细胞 NCI-H292 和人表皮癌细胞 A431 具有一定细胞毒性。2018 年, Liu 等^[3] 利用化学表观遗传修饰剂 *N'*-hydroxy-*N*-phenyloctanediamide (SAHA) 来增加 *A. versicolor* OUCMDZ-2738 产物多样性,共分离到 16 个化合物,其中有 3 个新哌嗪二酮类化合物 3-[6-(2-methylpropyl)-2-oxo-1*H*-pyrazin-3-yl] propanamide (2)、和 (±) brevianamides X (3 和 4); 已知化合物 4-methoxycarbonyldiorcinol 和 diorcinol 对铜绿假单胞菌具有抑菌作用, MIC 值分别为 13.9、17.4 $\mu\text{mol/L}$, 化合物 diorcinol J 对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性 (IC_{50} 为 117.3 $\mu\text{mol/L}$) 优于阿卡波糖 (IC_{50} 为 255.3 $\mu\text{mol/L}$)。2019 年, Hu 等^[4] 从 *A. versicolor* MF180151 中分离到 10 个化合物,其中有 6 个为新哌嗪二酮类化合物: (±)-7,8-epoxy-brevianamides Q (5 和 6), (±)-8-

hydroxy-brevianamides R (7 和 8), 以及 (±)-8-epi-hydroxy-brevianamides R (9 和 10); 已知化合物 versicolorin B 和 averufin 对金黄色葡萄球菌和耐甲金黄色葡萄球菌的 MIC 值分别为 6.25、12.5 $\mu\text{g/mL}$ 和 6.25、25 $\mu\text{g/mL}$ 。2021 年, Ye 等^[5] 从 *Aspergillus* sp. 16-5c 中也分离到与化合物 5~10 类似骨架的哌嗪二酮类化合物 brevianamides A-E, 其中 brevianamides A、C、K 对 α -葡萄糖苷酶具有抑制活性, IC_{50} 值分别为 18.2、83.9、7.6 $\mu\text{mol/L}$, 据此推测来源于杂色曲霉的化合物 5~10 可能也具备 α -葡萄糖苷酶抑制活性。Nada M Abdel-Wahab 等^[6] 将源于海绵的杂色曲霉与枯草芽孢杆菌共培养, 从中分离出 1 种新的环五肽 cotteslosin C (11)。Chao 等^[7] 从 *A. versicolor* CHNSCLM-0063 固体培养基中分离出 4 种新的环七肽 asperheptatides A~D (12~15)。Hou 等^[8] 通过分子网络和 ¹H NMR 辅助技术从一株 *A. versicolor* 中发现了 3 种结构与化合物 12~15 高度相似的新环七肽 asperversiamides A~C (16~18),

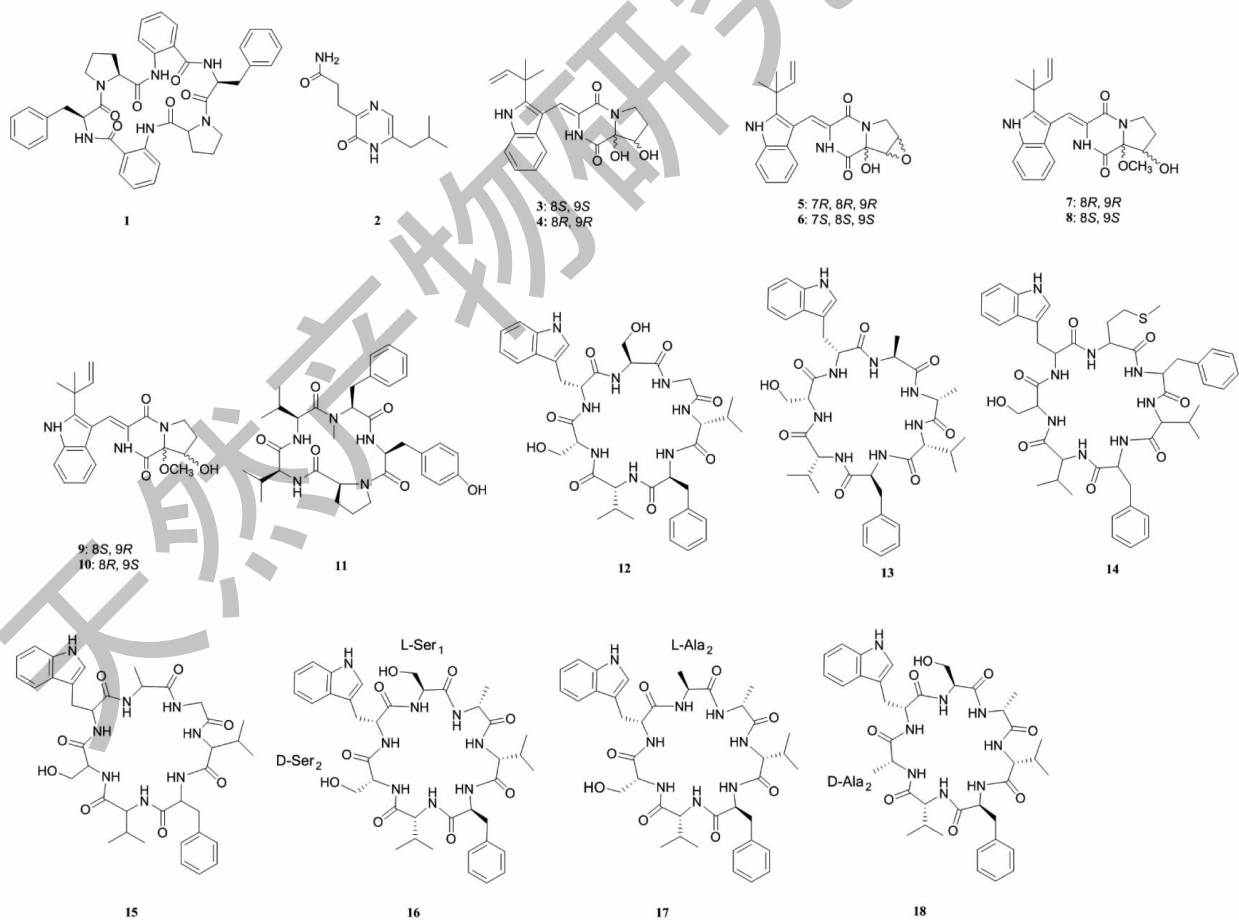


图 1 海洋来源杂色曲霉的环肽类化合物化学结构

Fig. 1 The structure of cyclic peptides isolated from the marine strain *A. versicolor*

对海洋分枝杆菌具有明显的抑制活性, MIC 分别为 23.4、81.2、87.5 $\mu\text{mol/L}$; 构效分析表明化合物 aspersiamide A 中的 L-Ser₁ 替代了 aspersiamide B 的 L-Ala₂, 且 aspersiamide A 的 D-Ser₂ 替代 aspersiamide C 的 D-Ala₂, 导致化合物 aspersiamide A 具有较强抑菌活性。上述 6 株海洋来源杂色曲霉中累计分离到 18 个新环肽类化合物(见图 1), 其中一些化合物具有显著的抗菌和抗肿瘤活性。

1.2 聚酮类化合物

聚酮类化合物是杂色曲霉主要次级代谢产物之一, 包括萘醌类、聚醚类、四环素类等(见图 2)。

2017 年, Huang 等^[9]从 *A. versicolor* SCSIO 41502 分离出 3 种新的萘醌类化合物 aspergilols G ~ I (**19** ~ **21**), 化合物 **20** 和 **21** 具有明显的抗疱疹病毒(HSV-1)活性, EC₅₀ 值分别为 4.68、6.25 $\mu\text{mol/L}$ 。2018 年, Wang 等^[10]从深海沉积物来源的 *A. versicolor* 中分离到 9 个萘醌类衍生物, 其中新化合物 2-(dimethoxymethyl)-1-hydroxyanthracene-9, 10-dione (**22**) 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MRSA CGMCC 1.12409 和 MRSA ATCC 43300 具有较强的抑制活性, MIC 值分别为 7.8、3.9 $\mu\text{g/mL}$ 。2019 年, Salendra 等^[11]从 *A. versicolor* SCSIO 41013 中分离到 6 个

化合物, 其中 1 个为新聚酮化合物 versispiroketal A (**23**), 含有罕见 6/5/5/6 四环的螺旋骨架, 对人神经胶质瘤细胞株 SF-268、人肺腺癌细胞 A549、乳腺癌细胞株 MCF-7 和肝癌细胞 HepG-2 具有一定的细胞毒性, IC₅₀ 值分别为 0.81、0.078、2.37、3.17 $\mu\text{mol/L}$ 。同年, Abdel-Wahab 等^[6]从海绵杂色曲霉与枯草芽孢杆菌的共培养物中分离出 2 种新的萘醌类化合物(**24** 和 **25**)以及 30 种已知化合物。2020 年, Yang 等^[12]从深海菌株 *A. versicolor* SH0105 中分离到 4 种新的聚酮类化合物: isoversiol F (**26**)、decumbenone D (**27**)、palitantin B (**28**) 和 1,3-di-O-methyl-norsolorinic acid (**29**) 以及 11 种已知化合物, 其中已知化合物 3,7-dihydroxy-1,9-dimethyldibenzofuran 对金黄色葡萄球菌 ATCC 27154 具有明显的抑制作用, MIC 值为 13.7 $\mu\text{mol/L}$; 另一个聚酮化合物 aspermutarubrol (violaceol I) 具有显著的 DPPH 自由基清除活性, IC₅₀ 值为 34.1 $\mu\text{mol/L}$, 活性优于抗坏血酸。Fu 等^[13]从 *A. versicolor* D5 中分离出 3 种已知萘醌类化合物。Ni 等^[14]从 *A. versicolor* NM-021 中分离到 2 种萘醌类化合物 2-H-6-O-methylaverufin (**30**) 和 6-O-methylaverufin, 新结构化合物 **30** 对人结肠癌和食管癌具有抑制活性。上述 6 株海洋来源的

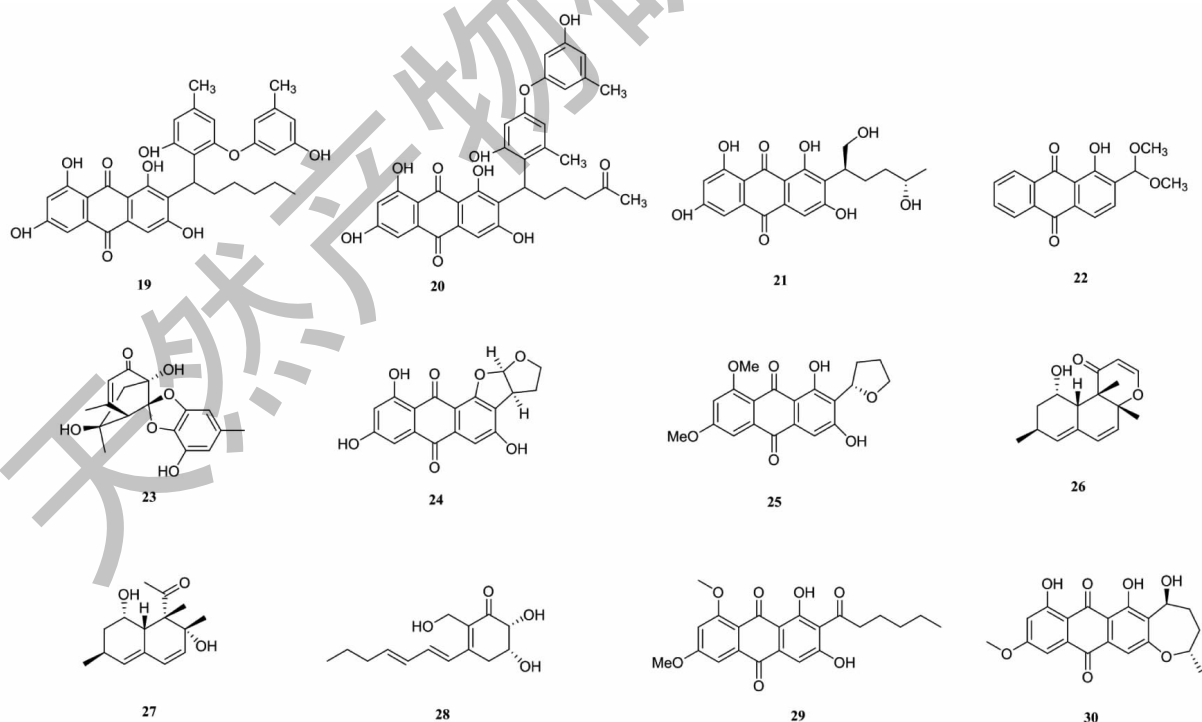


图 2 海洋来源杂色曲霉的聚酮类化合物化学结构

Fig. 2 The structure of polyketides isolated from the marine strain *A. versicolor*

杂色曲霉中累计分离到 25 个聚酮类化合物,其中 12 个为新化合物,具有抗病毒、抗菌、抗癌和抗氧化活性,如化合物 **20** 和 **21** 具有明显的抗 HSV-1 活性; 3,7-dihydroxy-1,9-dimethyldibenzofuran 和化合物 **22** 对金黄色葡萄球菌具有较好的抑菌活性;化合物 **23** 对 A549 等癌细胞具有一定细胞毒性; aspermutarubrol 的 DPPH 自由基清除活性优于抗坏血酸,这些化合物可作为药物研发的潜在化学资源。

1.3 萜类化合物

萜类化合物是以异戊二烯为结构单元的烃类化合物,也是海洋来源杂色曲霉的主要次级代谢产物之一(见图 3)。

2019 年, Li 等^[15] 从 *A. versicolor* SD-330 中分离到 9 个化合物,其中有 2 个为新倍半萜衍生物: entaspergoterpenin C (**31**) 和 7-*O*-methylhydroxysidonic acid (**32**), 以及 2 个新丁内酯型单萜: pestalotiolactones C 和 D (**33** 和 **34**); 化合物 **31** 和 **32** 对人畜共患致病菌具有较强的抗菌活性; 化合物 **33** 对嗜水气单胞菌和副溶血性弧菌具有抑菌活性, 构效分析表明

化合物 **33** 的 2 位碳为羟基和甲基取代的季碳, 而化合物 **34** 及其同分异构体 pestalotiolactone A 的 2 位碳为甲基取代的叔碳, 推测该取代的羟基可能为抑菌活性官能团。2020 年, Wu 等^[16] 向 Czapek-Dox 培养基中添加 SAHA 和 DNA 甲基转移酶抑制剂 5-Aza 以提高海洋真菌 *A. versicolor* XS-20090066 的化学多样性, 从中分离到 1 种新倍半萜 aspergillusene E (**35**) 和 10 种已知萜类衍生物。2021 年, Li 等^[17] 再次对 *A. versicolor* SD-330 进行分离并得到 5 个倍半萜, 其中新化合物 (**36**) 对嗜水气单胞菌、大肠杆菌、迟钝爱德华氏菌和哈维氏弧菌具有选择性抑制活性, 其 MIC 值为 1.0 ~ 8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Zhang 等^[18] 从 *A. versicolor* ZZ761 中分离到 15 个已知化合物和 1 个新的吡啶二萜 (3*R*, 9*S*, 12*R*, 13*S*, 17*S*, 18*S*)-2-carbonyl-3-hydroxylemeniveol (**37**), 该化合物对白色念珠菌和大肠杆菌的 MIC 值分别为 22.8、20.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。以上 4 株海洋来源杂色曲霉累计分离得到 21 个萜类化合物, 包括 7 个新萜类化合物。

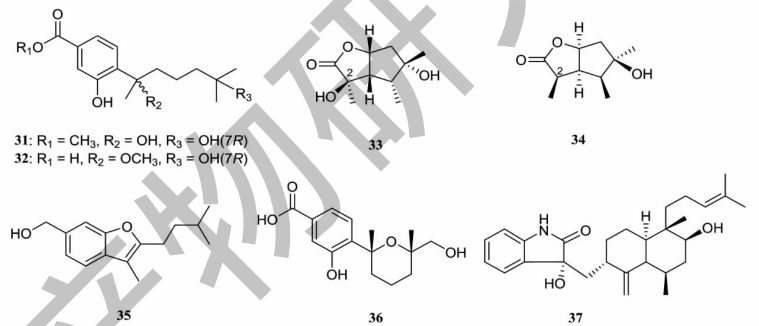


图 3 海洋来源杂色曲霉的萜类化合物化学结构

Fig. 3 The structure of terpenoids isolated from the marine strain *A. versicolor*

1.4 生物碱类(除肽类外)

生物碱是一类含氮的有机化合物,是天然产物的重要类型,也是海洋来源的杂色曲霉的次级代谢产物。Cheng 等^[19] 从 *A. versicolor* LZD-14-1 中分离出 6 种新的多环生物碱 versiquinazolines L ~ Q (**38** ~ **43**), 其中化合物 **42** 具有罕见螺旋- γ -内酯骨架, 化合物 **42** 和 **43** 对硫氧还蛋白还原酶(TrxR) 具有显著抑制作用, IC_{50} 分别为 13.6、12.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 其活性高于阳性对照姜黄素 (IC_{50} 为 25 $\mu\text{mol}/\text{L}$)。Abdel-Wahab 等^[6] 从海绵杂色曲霉与枯草芽孢杆菌的共培养物中分离到 1 种新的喹诺酮类生物碱 22-epi-aflaquinolone B (**44**)。Fu 等^[13] 从 *A. versicolor* D5 中

分离到 9 个已知生物碱类化合物, 其中化合物 3,6-*O*-dimethylviridicatin 对野油菜黄单胞菌和青枯雷尔氏菌具有显著抗菌活性, MIC 分别为 100、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Wu 等^[16] 从添加 SAHA 和 DNA 甲基转移酶抑制剂 (5-Aza) 的 *A. versicolor* XS-20090066 培养物中获得了 2 种新的核苷衍生物 kipukasins K 和 L (**45** 和 **46**) 以及已知核苷类化合物 kipukasins D 和 E、kipukasins H 和 I; 化合物 45 与 kipukasins D、I 相比, 其 C-5' 处由 3,4-二羟基苯甲酸取代和 C-4' 处由羟基取代后, 对表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌抗菌活性显著提高。综上, 从 4 株海洋来源杂色曲霉中共得到 22 种生物碱, 其中 9 个为新化合物(见图 4)。

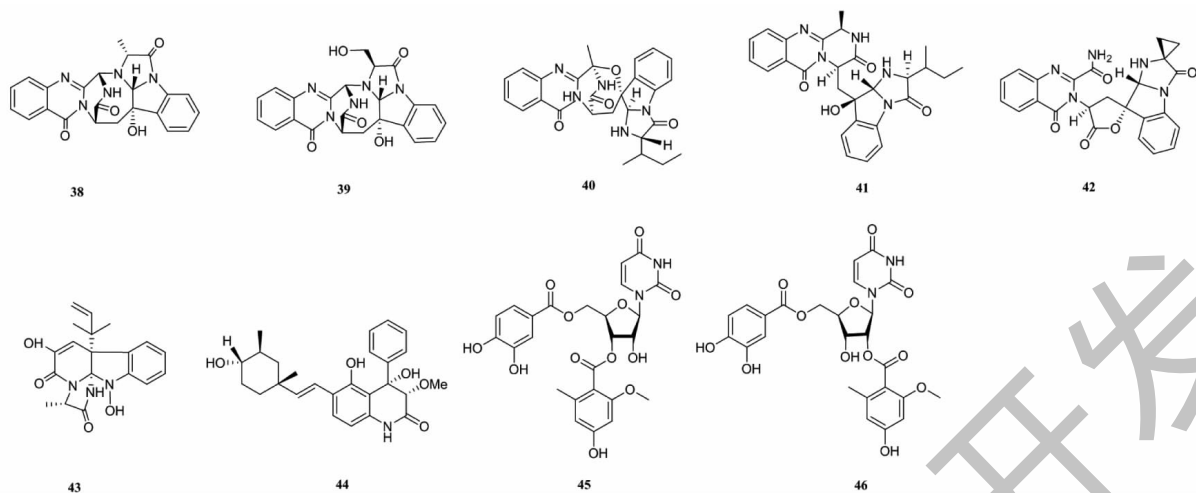


图4 海洋来源杂色曲霉的生物碱类化合物化学结构

Fig. 4 The structure of alkaloids isolated from the marine strain *A. versicolor*

1.5 其它化合物

海洋来源的杂色曲霉还可产生酚类、呋喃二酮衍生物等化合物。Huang 等^[9]从 *A. versicolor* SCSIO 41502 中分离出 1 种新二苯醚 4-carbglyceril-3, 3'-dihydroxy-5, 5'-dimethyldiphenyl ether (**47**)、1 种新苯甲醛衍生物 2, 4-dihydroxy-6-(4-methoxy-2-oxopentyl)-3- methylbenzaldehyde (**48**) 以及 23 种已知酚类化合物, 这些酚类化合物具有抗氧化活性。Ding 等^[20]从海洋 *A. versicolor* 的固体培养物中分离出 2 个新的呋喃二酮衍生物 asperfurandiones A 和 B (**49** 和 **50**), 这两个化合物对新型隐球菌、禾顶囊壳菌和白色念珠菌均表现出抗真菌活性, MIC 值为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2019 年, Zhu 等^[21]通过添加 SAHA 培养 *A. versicolor* MCCC 3A000080 以增强其次级代谢产物的多样性, 从中分离出 2 个已知化合物 2, 4-dimethoxy-

phenol 和 diorcinol, 以及 1 种新的联苯衍生物 versiperol A (**51**), 化合物 **51** 对金黄色葡萄球菌具有抑制作用, MIC 值为 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Han 等^[22]应用分子网络方法从海绵杂色曲霉中定向分离 3 个新的杂色曲霉毒素衍生物 sterigmatocystins A ~ C (**52** ~ **54**) 均具有抑制 HSV-2 病毒活性, 其中化合物 **52** 具有罕见的 6/6/6/6/5 多环系统, 在 1.25 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 浓度下具有促进转基因荧光斑马鱼血管生成活性。Song 等^[23]从 *A. versicolor* MF160003 中分离到的 6 个二苯并- γ -吡喃酮衍生物, 其中有 1 个新化合物 3-hydroxy pinselin (**55**)。2021 年, Chao 等^[7]从 *A. versicolor* CHNSCLM-0063 中分离到 3 个已知的类似物 aspersiamides A ~ C。上述研究表明来源于海洋生境的杂色曲霉次级代谢产物的化学结构类型多样(见图 5)。

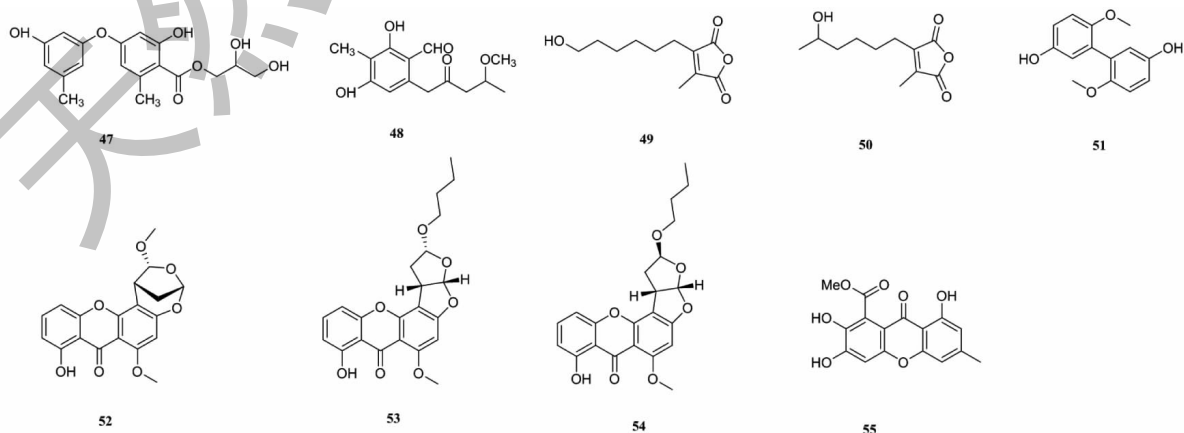


图5 海洋来源杂色曲霉的其他化合物化学结构

Fig. 5 The structure of other compounds isolated from the marine strain *A. versicolor*

综上所述,近年从 21 株海洋来源杂色曲霉中共分离到 211 个化合物,其中 55 个为新化合物,占比为 26.44%,包括 18 个环肽、12 个聚酮、9 个生物碱、7 个萜类化合物等。这些新化合物具有抗病毒、抗菌、抗癌和抗氧化等不同的活性,是药用天然产物的重要资源。

2 作为高等植物内生菌的杂色曲霉次级代谢产物及其生物活性

高等植物的内生真菌是天然产物研究的重要微生物资源,植物内的特定生境会影响内生真菌的代谢途径,可产生多样性的次级代谢产物,其中一些已作为药用先导化合物。近年从山楂、甘草、金线兰、滇重楼、槐李、大戟和菊科等植物中分离到一些植物内生的杂色曲霉菌株,从中也发现了许多萜类、内酯类、香豆素等结构类型的新天然产物(见图 6)。

2.1 萜类化合物

2018 年,Guo 等^[24]从健康山楂叶片的内生真菌 *A. versicolor* (No. 65) 分离到 4 种新的倍半萜衍生物 aspergoterpenins A ~ D (**56** ~ **59**) 和 8 个已知的化合物,这些化合物对胡萝卜软腐欧文氏菌具有抗菌活性, MIC 值为 15.2 ~ 85.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2020 年, Li 等^[25]从甘草球茎的内生真菌 *A. versicolor* F210 中分离到 5 个新的倍半萜 proversilins A ~ E (**60** ~ **64**), 化合物 **61** ~ **64** 为首次在天然产物中发现具有 *N*-乙酰基- β -苯丙氨酸结构的化合物, 化合物 **62** 和 **64** 能抑制人原髓细胞白血病细胞 HL-60 的生长, IC_{50} 值分别为

7.3、9.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。以上研究从 2 株植物杂色曲霉中分离到 9 种新倍半萜。

2.2 内酯类化合物

2017 年, Ibrahim 等^[26]从定植于菊科植物 *Pulicaria crispa* 根部的一株杂色曲霉中分离出 2 个新的内酯 aspernolides L 和 M (**65** 和 **66**) 和 2 个已知内酯化合物: butyrolactones I、VI。2020 年, Deng 等^[27]从金线兰 (*Anoectochilus roxburghii*) 的一株内生真菌杂色曲霉中分离到 4 个新内酯化合物: versicoisochromanones A 和 B (**67** 和 **68**)、versicobenzos A 和 B (**69** 和 **70**)。同年, Yan 等^[28]从黑色附球菌 *Epicoccum nigrum* SCNU-F0002 中分离到化合物 epicoccones C 和 D (即为化合物 **69** 和 **70**), 活性测试表明 epicoccone C (**69**) 有较强的 α -葡萄糖苷酶抑制活性 (IC_{50} 为 43.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$), 而 epicoccone D (**70**) 有较强的抗氧化活性 (IC_{50} 为 20.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$)。

2.3 香豆素类化合物

Zhou 等^[29]从滇重楼根茎的杂色曲霉发酵产物中分离出 2 种罕见的异戊二烯异香豆素衍生物 versicolols A 和 B (**71** 和 **72**) 和 5 种已知的异香豆素, 化合物 **71** 对人肺泡腺癌基底上皮细胞 A549 和人乳腺癌细胞 MCF7 有一定的细胞毒性, IC_{50} 值分别为 9.4、8.8 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。化合物 **72** 对人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 和人乳腺癌细胞 MCF7 也有一定的细胞毒性, IC_{50} 值分别为 8.2、6.8 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

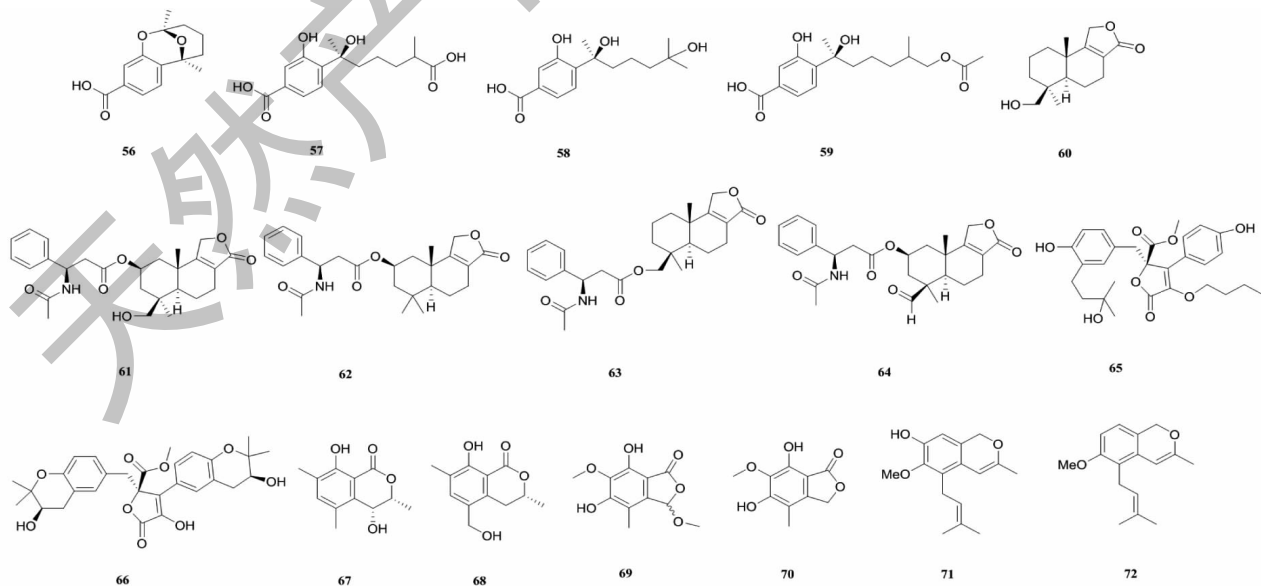


图 6 植物内生菌来源杂色曲霉的萜类、内酯类、香豆素类化合物化学结构

Fig. 6 The structure of terpenoids, lactones, coumarins isolated from the plant endophytes strain *A. versicolor*

2.4 其它化合物

高等植物内生杂色曲霉次级代谢产物除上述化合物外,还包括喹啉酮生物碱、呋喃衍生物、类固醇化合物等(见图7)。

Ibrahim 等^[26]从菊科植物 *Pulicaria crispa* 根的杂色曲霉中分离到2个已知化合物 1-*O*-acetylglycerol 和 (+)alantrypinone。Luo 等^[30]从榄李新鲜叶片的 *A. versicolor* MA-229 中分离到9个生物碱类化合物,其中唯一的新化合物 22-*epi*-aflaquinolone B (**73**) 具有抑制卤虫生长的活性,LD₅₀ 值为 1.73 μmol/L,且该化合物对小麦全蚀病菌也有较显著的抑制作用,MIC 值为 32 μg/mL。2020 年,Deng 等^[27]从金

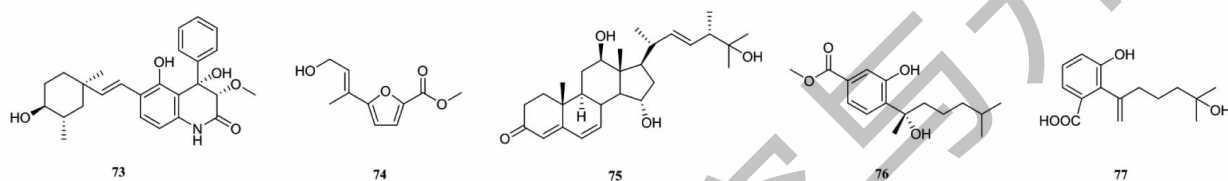


图7 植物内生菌来源杂色曲霉其它化合物化学结构

Fig. 7 The structure of other compounds isolated from the plant endophytes strain *A. versicolor*

综上所述,从7种来源于植物的杂色曲霉中共分离到54个化合物,22个为新化合物,且从不同植物分离的杂色曲霉其代谢产物显著不同。这些结果表明杂色曲霉在不同植物的内部“微生态系统”中其代谢作用受到明显影响,且内生菌与宿主植物具有协同进化机制,这些相互作用会调控其次级代谢产物基因簇表达,进而产生不同的次级代谢产物,使它们成为结构新颖或活性良好化合物的重要来源。

3 红树林来源杂色曲霉次级代谢产物

不同于高压、低温的海洋生境和干燥的陆地生境,红树林生态具有高温、强风、高盐、强紫外辐射特点,在此生境的生物具有特殊的生存适应机制,来源于红树林的杂色曲霉其次级代谢产物也具有多样化的化学结构类型。

2017年,Li 等^[32]从 *A. versicolor* HDN11-84 中分离到9种聚酮类化合物,其中 versicones E~H (**78**~**81**) 和 arugosin K (**82**) 为新化合物,化合物 **80** 和 **82** 对宫颈癌细胞 HeLa、HL-60 和急性早幼粒细胞白血病细胞 NB4 的毒性较好,IC₅₀ 值为 9.2~21.7 μmol/L。2018年,Yu 等^[33]从 *A. versicolor* HDN10099 中分离到3种新二苯并-γ-吡喃酮二聚体类化合物 5-*epi*-asperdichrome (**83**)、versixanthonones N 和 O (**84** 和 **85**),其中化合物 **85** 对枯草芽孢杆菌、溶血弧菌、分

枝杆菌和铜绿假单胞菌具有抗菌活性,MIC 值为 100~200 μmol/L;化合物 **83** 和 **84** 对5种癌细胞系 (HL-60、K562、H1975、HGC803 和 HO-8910) 具有显著的细胞毒性,IC₅₀ 值为 1.7~16.1 μmol/L。Cui 等^[34]从 *A. versicolor* SYSU-SKS025 分离到两对对映异构体:(±)asperglactams A (**86** 和 **87**)、(±)1-hydroxyboivinianic acids (**88** 和 **89**) 以及7种已知化合物,上述两对对映体对α-葡萄糖苷酶均有抑制活性,IC₅₀ 为 50~190 μmol/L。2021年,Li 等^[35]从 *A. versicolor* HDN11-84 中发现了4种新生物碱 pyrasplorines A~C (**90**~**92**) 和 deg-pyrasplorine B (**93**),化合物 **93** 具有抗甲型 H1N1 流感病毒活性,IC₅₀ 为 50 μmol/L。2022年,Elsbaey 等^[36]从一株源自红树林的杂色曲霉中分离到1种新的α-吡喃酮衍生物 allantopyrone E (**94**) 对 HeLa 细胞具有一定细胞毒性,IC₅₀ 为 50.97 μmol/L。Elsbaey 等^[37]从耐盐的红树植物白骨壤 (*Avicennia marina*) 内生杂色曲霉中分离到1种新的环氧麦角甾醇 versisterol (**95**),能够抑制 3CL 蛋白酶活性,IC₅₀ 值为 2.17 μmol/L。以上从6株红树林来源的杂色曲霉中分离出30个化合物,其中18个为新化合物(见图8),包括5个聚酮、6个生物碱和7个其他类化合物,部分化合物具有良好的抗肿瘤和抗病毒活性。

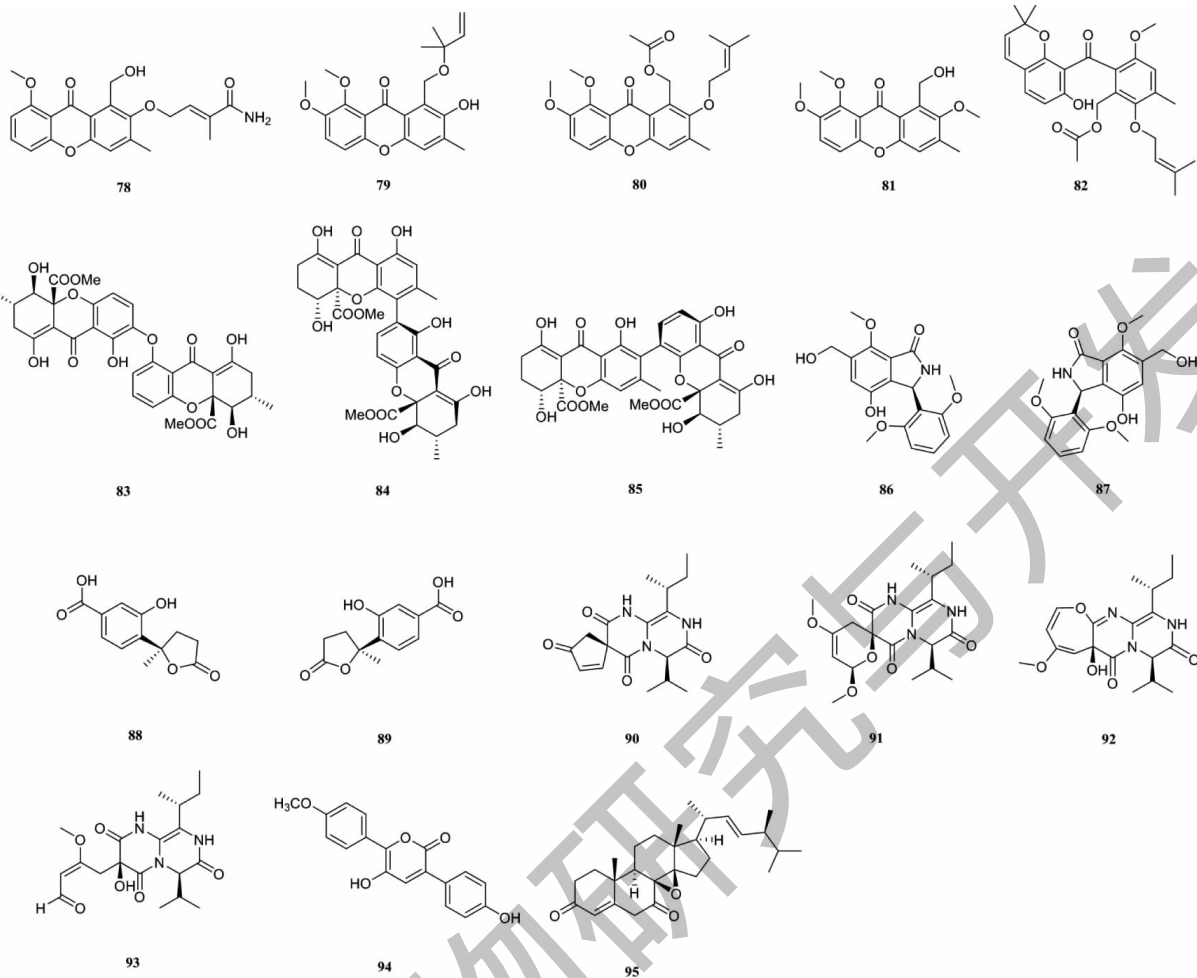


图8 红树林来源杂色曲霉化合物化学结构

Fig. 8 The structure of compounds isolated from the mangrove strain *A. versicolor*

4 节肢动物共附生杂色曲霉的次级代谢产物

近年从附生在螃蟹、黄角椿象和红螯螳臂蟹等节肢动物的杂色曲霉中分离到不少新化合物。2017年, Pan 等^[38]从螃蟹附生真菌 *A. versicolor* XZ-4 中分离到 8 个新化合物: versicomides A ~ D (**96 ~ 99**)、7-methoxycyclopeptin (**100**)、7-methoxydehydrocyclopeptin (**101**)、7-methoxycyclophenin (**102**) 和 9-hydroxy-3-methoxyviridicatin (**103**), 其中化合物 **100**、**102** 和 **103** 对大肠杆菌具有抑制活性。2019 年, Li 等^[39]从黄角椿象 (*Aspongopus chinensis*) 的肠道真菌杂色曲霉中分离到 2 个新曲酸衍生物 kojicones A 和 B (**104** 和 **105**), 以及 2 个已知的曲酸前体, 化合物 **104**、**105** 具有抗炎活性, 对小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 RAW 264.7 的 NO 生成具有抑制作用, 降低 4 种细胞因子 (IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 iNOS) 的表达。2020 年, Ding 等^[40]从红螯螳臂蟹 (*Chiromantes haemato-*

cheir) 的内生菌 *A. versicolor* DY180635 中分离到 6 种新哌嗪二酮类化合物 aspamides A ~ D (**106 ~ 109**)、aspamides F 和 G (**110** 和 **111**) 以及 11 种已知的化合物, 通过对 SARS-CoV-2 病毒的 3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶的虚拟筛选, 发现化合物 **106**、**107**、**110**、**111** 具有较好的抗病毒活性。经检索, Kong 等^[41]从一株 *A. versicolor* CXCTD-06-6a 中也分离到 6 个哌嗪二酮类化合物 brevianamides W、V、Q、R、K 和 E, 与上述的化合物 **3 ~ 10** 及 **106 ~ 109** 有着共同骨架。化合物 brevianamides K、W、Q、R 和 E 具有自由基清除活性, 清除率分别为 61.4%、55.0%、53.7%、46.2% 和 19.3%, 其中 brevianamide E 清除率较低, 构效分析表明 brevianamides K、W、Q、R 与 brevianamide E 相比, 8,9 位碳为不饱和双键, 推测不饱和键是抗氧化活性增强的主要官能团。上述从来源于节肢动物的杂色曲霉中共分离到 16 个新化合物 (见图 9)。

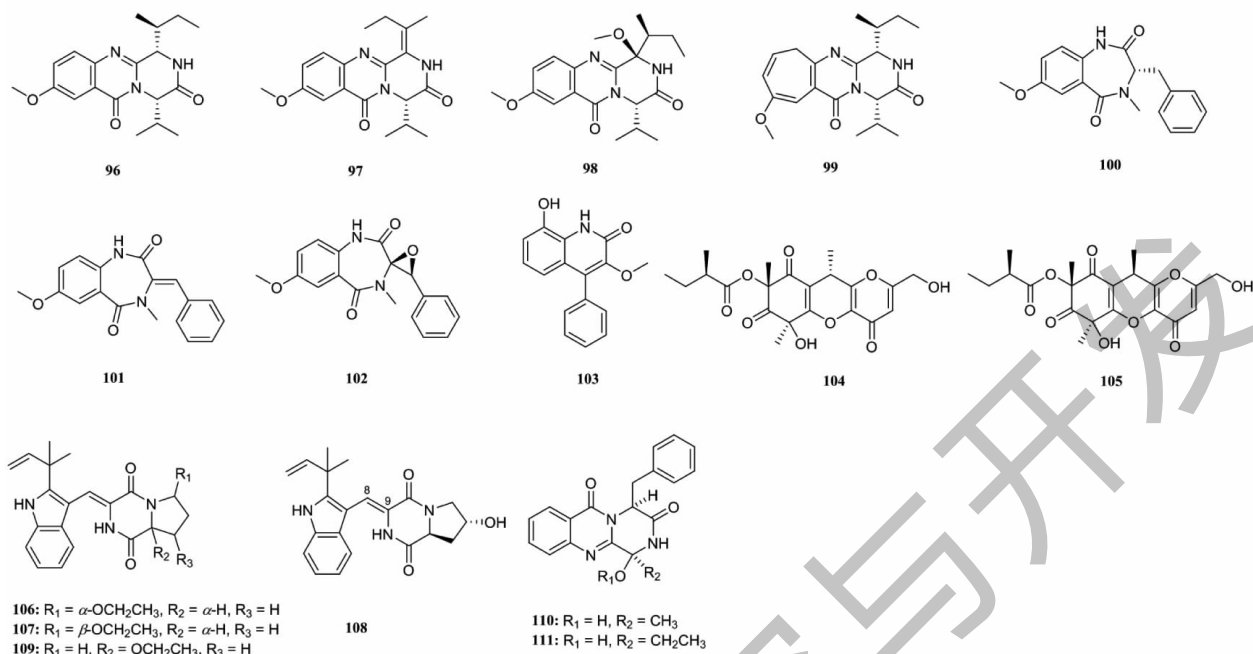


图9 来源于节肢动物杂色曲霉化合物化学结构

Fig. 9 The structure of compounds isolated from the Arthropod's epiphytes strain *A. versicolor*

5 总结与展望

本文总结了近年来来源于海洋、高等植物、红树林和节肢动物等不同生境的杂色曲霉次级代谢产物(见图10),共从37株菌中分离到325个化合物,其中111个为新天然产物(见图11),分别为环肽、生物碱、萜类、聚酮等结构类型,具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒等活性。这些研究表明不同生境来源的杂色曲霉其次级代谢产物显著不同。不同生境来源的杂色曲霉由于所处的生存环境差异会激活不同的生物合成途径,使其代谢机理和通路发生改变,从而产生更具生境特异性、结构多样化的次级代谢产物。微生物次级代谢产物是抗生素、酶抑制剂、抗肿瘤、抗病毒等新药发现的重要资源。但由于自然界的微生物人工培养较困难,有90%以上的微生物尚未被分离,利用微生物来开发新型微生物天然活性物质的难度越来越大。本文的总结表明同种菌株如果来源于不同生境也会产生多样性的次级代谢产物,对微生物天然产物的研究具有较大参考价值。此外,分子生物学的研究表明,微生物中许多次级代谢基因簇沉默不表达,如何激活这些沉默基因簇以充分利用有限的微生物资源亦是重要的科学问题,不同生境来源的杂色曲霉次级代谢产物多样性给我们提供很好的研究材料,今后我们应进一步研究杂

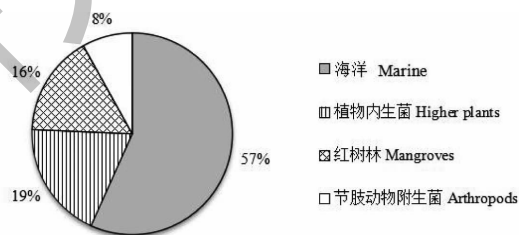


图10 2017—2022年间杂色曲霉生境来源

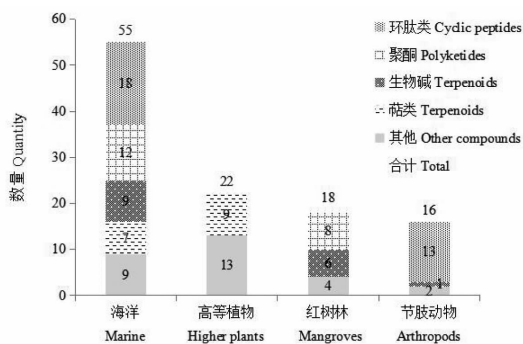
Fig. 10 Habitat sources of *A. versicolor* in 2017-2022

图11 2017—2022年间不同生境来源杂色曲霉中新发现的天然产物类型与数量

Fig. 11 Type and quantity of new natural products found in *A. versicolor* from different habitats in 2017-2022

色曲霉的生长环境影响产物多样性的分子机制,为其他微生物天然产物研发提供指导。

参考文献

- 1 Jin LM, et al. New research progress on antitumor natural products from marine-derived fungi [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2017, 29: 152-158.
- 2 Hou XM, et al. Aspersymmetide A, a new centrosymmetric cyclohexapeptide from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* [J]. Mar Drugs, 2017, 15: 363-370.
- 3 Liu W, et al. Diketopiperazine and diphenylether derivatives from marine algae-derived *Aspergillus versicolor* OUCMDZ-2738 by epigenetic activation [J]. Mar Drugs, 2018, 17: 6-17.
- 4 Hu JS, et al. New diketopiperazines from a marine-derived fungus strain *Aspergillus versicolor* MF180151 [J]. Mar Drugs, 2019, 17: 262-270.
- 5 Ye GT, et al. Isolation, structural characterization and antidiabetic activity of new diketopiperazine alkaloids from mangrove endophytic fungus *Aspergillus* sp. 16-5c [J]. Mar Drugs, 2021, 19: 402.
- 6 Abdel-Wahab NM, 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.
- 7 Chao R, et al. Targeted isolation of asperheptatides from a coral-derived fungus using LC-MS/MS-based molecular networking and antitubercular activities of modified cinnamate derivatives [J]. J Nat Prod, 2021, 84: 11-19.
- 8 Hou XM, et al. Discovery, absolute assignments, and total synthesis of aspersiamides A-C and their potent activity against *Mycobacterium marinum* [J]. Chem Commun (Camb), 2019, 55: 1104-1107.
- 9 Huang ZH, et al. Anti-HSV-1, antioxidant and antifouling phenolic compounds from the deep-sea-derived fungus *Aspergillus versicolor* SCSIO 41502 [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27: 787-791.
- 10 Wang WY, et al. Antimicrobial activity and molecular docking studies of a novel anthraquinone from a marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* [J]. Nat Prod Res, 2018, 32: 558-563.
- 11 Salendra L, et al. Versispiroketal A, an unusual tetracyclic bridged spiroketal from the sponge-associated fungus *Aspergillus versicolor* SCSIO 41013 [J]. Org Biomol Chem, 2019, 17: 2182-2186.
- 12 Yang LJ, et al. Antimicrobial and antioxidant polyketides from a deep-sea-derived fungus *Aspergillus versicolor* SH0105 [J]. Mar Drugs, 2020, 18: 636-646.
- 13 Fu B, et al. Secondary metabolites of *Aspergillus versicolor* from marine sources and its activity against plant pathogenic bacterium [J]. Sci Agr Sin (中国农业科学), 2020, 53: 3964-3974.
- 14 Ni M, et al. Studies on the chemical constituents and antitumor activity of marine fungus *Aspergillus versicolor* [J]. Chin J Mar Drugs (中国海洋药物), 2018, 37: 76-80.
- 15 Li XD, et al. Antimicrobial sesquiterpenoid derivatives and monoterpenoids from the deep-sea sediment-derived fungus *Aspergillus versicolor* SD-330 [J]. Mar Drugs, 2019, 17: 563-574.
- 16 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.
- 17 Li XD, et al. Antimicrobial bisabolane-type sesquiterpenoids from the deep-sea sediment-derived fungus *Aspergillus versicolor* SD-330 [J]. Nat Prod Res, 2021, 35: 4265-4271.
- 18 Zhang D, et al. A new antimicrobial indoloditerpene from a marine-sourced fungus *Aspergillus versicolor* ZZ761 [J]. Nat Prod Res, 2021, 35: 3114-3119.
- 19 Cheng ZB, et al. Versiquinazolines L-Q, new polycyclic alkaloids from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* [J]. RSC Adv, 2018, 8: 31427-31439.
- 20 Ding LJ, et al. Asperfurandiones A and B, two antifungal furandione analogs from a marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* [J]. Nat Prod Res, 2019, 33: 3404-3408.
- 21 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.
- 22 Han X, et al. Isolation and identification of three new sterigmatocystin derivatives from the fungus *Aspergillus versicolor* guided by molecular networking approach [J]. Chem Biodivers, 2020, 17: e2000208.
- 23 Song ZJ, et al. One new xanthenone from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* MF160003 [J]. Nat Prod Res, 2020, 34: 2907-2912.
- 24 Guo ZY, et al. Aspergoterpenins A-D: four new antimicrobial bisabolane sesquiterpenoid derivatives from an endophytic fungus *Aspergillus versicolor* [J]. Molecules, 2018, 23: 1291-1300.
- 25 Li HQ, et al. Proversilins A-E, drimane-type sesquiterpenoids from the endophytic *Aspergillus versicolor* [J]. J Nat Prod, 2020, 83: 2200-2206.
- 26 Ibrahim SRM, et al. Aspernolides L and M, new butyrolactones from the endophytic fungus *Aspergillus versicolor* [J]. Z Naturforsch C J Biosci, 2017, 72: 155-160.
- 27 Deng MY, et al. New bioactive secondary metabolites from the

- anoectochilus roxburghii endophytic fungus *Aspergillus versicolor* [J]. *Fitoterapia*, 2020, 143: 104532.
- 28 Yan ZY, et al. Isobenzofuranone monomer and dimer derivatives from the mangrove endophytic fungus *Epicoccum nigrum* SCNU-F0002 possess α -glucosidase inhibitory and antioxidant activity [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 94: 103407.
- 29 Zhou M, et al. Versicolols A and B, two new prenylated isocoumarins from endophytic fungus *Aspergillus versicolor* and their cytotoxic activity [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40: 32-36.
- 30 Luo H, et al. Secondary metabolites of mangrove derived endophytic fungus *Aspergillus versicolor* MA-229 [J]. *Chin J Antibiot* (中国抗生素杂志), 2017, 42: 334-340.
- 31 Ye YQ, et al. Two new benzoic acid derivatives from endophytic fungus *Aspergillus versicolor* [J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36: 223-228.
- 32 Li F, et al. Versicones E-H and arugosin K produced by the mangrove-derived fungus *Aspergillus versicolor* HDN11-84 [J]. *J Antibiot* (Tokyo), 2017, 70: 174-178.
- 33 Yu GH, et al. Cytotoxic tetrahydroxanthone dimers from the mangrove-associated fungus *Aspergillus versicolor* HDN1009 [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16: 335-342.
- 34 Cui H, et al. 3-Arylisindolinone and sesquiterpene derivatives from the mangrove endophytic fungi *Aspergillus versicolor* SYSU-SKS025 [J]. *Fitoterapia*, 2018, 124: 177-181.
- 35 Li F, et al. Pyrazinopyrimidine alkaloids from a mangrove-derived fungus *Aspergillus versicolor* HDN11-84 [J]. *Phytochemistry*, 2021, 188: 112817.
- 36 Elsbaey M, et al. Allantopyrone E, a rare α -pyrone metabolite from the mangrove derived fungus *Aspergillus versicolor* [J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36: 760-764.
- 37 Elsbaey M, et al. Versisterol, a new endophytic steroid with 3CL protease inhibitory activity from *Avicennia marina* (Forssk.) Vierh [J]. *RSC Adv*, 2022, 12: 12583-12589.
- 38 Pan CQ, et al. New compounds from a hydrothermal vent crab-associated fungus *Aspergillus versicolor* XZ-4 [J]. *Org Biomol Chem*, 2017, 15: 1155-1163.
- 39 Li TX, et al. Novel kojic acid derivatives with anti-inflammatory effects from *Aspergillus versicolor* [J]. *Fitoterapia*, 2021, 154: 105027.
- 40 Ding Y, et al. Bioactive indolyl diketopiperazines from the marine derived endophytic *Aspergillus versicolor* DY180635 [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18: 338-349.
- 41 Kong XL, et al. Secondary metabolites of a deep sea derived fungus *Aspergillus versicolor* CXCTD-06-6a and their bioactivity [J]. *J Ocean Univ China*, 2014, 13: 691-695.
- (上接第 301 页)
- 10 Cheng HY, Cheng JX, Wei H, et al. Research progress on the seven herbs of Taibai, *Hylomeconis Rhizoma* [J]. *J Shaanxi Univ Chin Med* (陕西中医药大学学报), 2011, 34: 94-95.
- 11 Wang R, Wei Y, Zhou CL, et al. Study on multi-index components of Tibetan medicine *Bangna* of *Aconitum* genus according to fingerprints and chemometric [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2020, 51: 3037-3044.
- 12 Dai SY, Cui YF, Xu J, et al. Comparison of alkaloids in *Aconiti Kusnezoffii Radix*, *Aconiti Radix*, and *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* based on UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2023, 48: 126-139.
- 13 Zhang Y, Fu XY. UPLC Simultaneous determination of six ester alkaloids components in *Aconitum flaram* Hand. Mazz [J]. *Asia-Pac Tradit Med* (亚太传统医药), 2020, 16: 62-65.
- 14 Wei DH, Wang F, Song P, et al. Diterpenoid alkaloids from *Aconitum Penduli Radix* and their bioactivities [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2015, 21: 48-52.
- 15 Liu SX, Chen LN, Cheng XM, et al. Simultaneous determination of eight aconitum alkaloids in Shenkangning capsules by UPLC-MS/MS assisted by solid phase extraction [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2022, 42: 302-311.
- 16 Chen LN, Liu SX, Lin QY, et al. Study on qualitative and quantitative quality control methods of Fengshigutong Capsules [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 2022, 56: 81-88.
- 17 Huang J, Wang XH, Wu TT. Kinetics of hydrolysis of aconitine [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 1985, 20: 933-939.
- 18 Wang LX, Bai YM, Zhang BC, et al. Determination of berberine in Xiaolong Tablets by HPLC and dynamic analysis during its preparation [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1994, 16: 13-14.
- 19 Zhang ZW, Zhang NN, Li XM, et al. Content change of main chemical composition before and after compatibility of *Scutellaria baicalensis* and *Coptis chinensis* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2012, 18: 58-62.