

# 微生物次级代谢产物抗辣椒疫霉的研究进展

廖宏娟<sup>1</sup>, 张志斌<sup>1</sup>, 江玉梅<sup>1\*</sup>, 朱 筠<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>江西师范大学生命科学学院 江西省亚热带植物资源保护与利用重点实验室, 南昌 330022;

<sup>2</sup>江西科技师范大学生命科学学院 江西省生物加工过程重点实验室, 南昌 330013

**摘要:**辣椒疫霉 (*Phytophthora capsici*) 是一种破坏性极强的蔬菜作物病原菌, 会使植物患疫病, 已对农业生产造成巨大的经济损失。微生物次级代谢产物可通过破坏细胞膜通透性、干扰蛋白质合成以及诱导植物产生抗性等机制来抑制辣椒疫霉, 在防治辣椒疫霉和其他植物病原菌中发挥着重要作用。微生物次级代谢产物如吩嗪-1-羧酸是我国自主创制的绿色杀菌剂申嗪霉素 (shenqinmycin) 的主要成分, 对包括辣椒疫病在内的多种植物病害有良好的防治效果。因此, 微生物次级代谢产物的应用是生物防治中控制植物病害的有效手段, 也是实现农业绿色发展的有效策略。本文以微生物类型 (细菌、放线菌和真菌) 为主线, 简要综述了近二十年来 94 种具有抗辣椒疫霉活性的微生物次级代谢产物的来源、抗菌效果和部分次级代谢产物的抗菌机理, 以为微生物源次级代谢产物抗辣椒疫霉的研究与开发提供参考。

**关键词:**辣椒疫霉; 微生物; 次级代谢产物; 生物防治

中图分类号: Q936; S432

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880 (2023) 4-0705-17

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.4.017

## Research progress of microbial secondary metabolites against *Phytophthora capsici*

LIAO Hong-juan<sup>1</sup>, ZHANG Zhi-bin<sup>1</sup>, JIANG Yu-mei<sup>1\*</sup>, ZHU Du<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Protection and Utilization of Subtropic Plant Resources of Jiangxi Province, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022, China;

<sup>2</sup>Key Lab of Bioprocess Engineering of Jiangxi Province, College of Life Sciences, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013, China

**Abstract:** *Phytophthora capsici* is a highly destructive pathogen of vegetable crops. It causes plant's phytophthora disease and has led to huge economic losses to agricultural production. Microbial secondary metabolites play an important role in controlling the *P. capsici* and other plant pathogens by disrupting cell membrane permeability, interfering with protein synthesis and inducing plant resistance. Some secondary metabolites of microbial origin, such as phenazine-1-carboxylic acid, is the main components of shenqinmycin, a green fungicide independently developed in China, which has good control effects on many plant diseases including pepper phytophthora blight. Therefore, the application of microbial secondary metabolites is an effective means to control plant diseases in biological control and an effective strategy to achieve green agricultural development. Based on microbial types (bacteria, actinomycetes and fungi), this paper reviewed the sources, antibacterial effects and antibacterial mechanisms of 94 microbial secondary metabolites with antimicrobial activity against *P. capsici* for the last 20 years, in order to provide a reference for the research and development of microbial secondary metabolites against *P. capsici*.

**Key words:** *Phytophthora capsici*; microbial; secondary metabolite; biological control

辣椒疫霉隶属于卵菌门 (Oomycota)、卵菌纲 (Oomycetes)、霜霉目 (Peronosporales)、霜霉科 (Per-

onosporaceae)、疫霉属 (*Phytophthora* spp.)<sup>[1]</sup>, 于 1922 年被首次报道<sup>[2]</sup>, 是一种破坏性极强的入侵性病原菌, 可引发植物患疫病 (如图 1)<sup>[3]</sup>, 从而对农业生产造成巨大的经济损失。Kamoun 等<sup>[4]</sup>报道了对全球粮食安全和自然生态系统保护具有重大负面影

收稿日期: 2022-05-11

接受日期: 2022-09-20

基金项目: 国家自然科学基金 (31760161); 江西省自然科学基金 (20202BABL203048); 江西省教育厅项目 (GJJ160314)

\* 通信作者 Tel: 86-015879106798; E-mail: leaf91626@163.com

响的前十大卵菌病原体,其中包括6种疫霉,辣椒疫霉排名第5。辣椒疫霉最初被认为是辣椒特有的病原菌,后来发现它还能侵染某些茄科、豆类和大多数瓜类作物<sup>[5]</sup>。辣椒疫霉生长迅速,喜高温高湿天气,可感染包括根、茎、叶和果实在内的所有植物部位,且其孢子囊可在土壤中越冬并能存活1~2年之

久,这严重影响了辣椒等作物的轮作<sup>[6]</sup>。此外,辣椒疫霉可经水源、带菌土壤和空气对流等多种途径传播,一旦被引入田间就很难控制,而且往往无法根除。因此,辣椒疫霉作为一种毁灭性的土传病菌,是限制辣椒、豆类和瓜类等作物产业发展的主要因素之一。

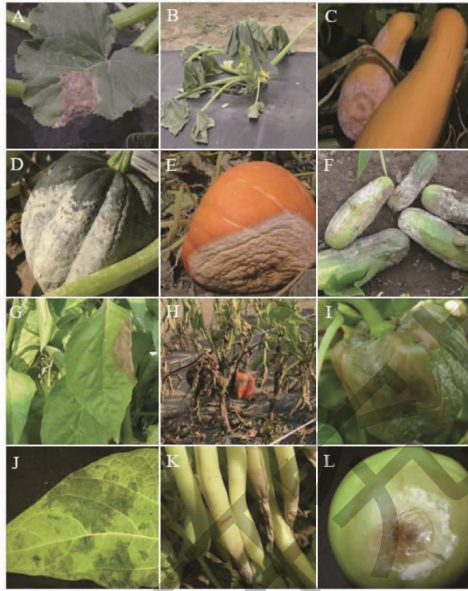


图1 辣椒疫霉引发的植物疫病

Fig. 1 Phytophthora disease of plants is caused by *P. capsici*

注:A~E:南瓜;F:黄瓜;G~I:辣椒;J和K:豆角;L:番茄。Note:A~E are squashes;F is cucumber;G~I are peppers;J and K are beans;L is tomato.

化学农药防治、抗病品种选育和生物防治是防治辣椒疫霉的常见方法。目前,应用于辣椒疫霉防治的化学农药主要有丙森锌(propineb)、烯酰吗啉(dimethomorph)、甲霜灵(metalaxyl)和啞菌酯(azoxystrobin)等,它们的防治效率在50%~90%之间<sup>[7]</sup>。化学农药因其施用方便、防治效果快和成本低等优点成为农业生产中防病丰产的重要手段,但长期使用化学农药会导致病原菌产生耐药性,同时还污染环境。抗病品种选育主要通过杂交育种、诱变育种和生物技术辅助育种技术来选育抗病品种,是防治作物病害较为经济和环保的方法<sup>[8]</sup>。但抗病品种选育所需的时间较长,且抗病品种会产生抗病性丧失现象。相比于化学防治,生物防治是一种更安全的选择,因为它可避免环境污染<sup>[9]</sup>。微生物防治是生物防治的一种,防治植物病害的微生物通常是细菌、放线菌和真菌,它们可以通过多种机制来抑制病原菌感染寄主植物。其中,抑制性代谢物是微生物拮抗植物病原菌最重要的生防机制之一<sup>[10]</sup>。微生

物次级代谢所产生的生物碱类、脂肽类、大环内酯类和萜类等物质对辣椒疫霉有良好的抑制效果。例如,从枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)中分离出的新型脂肽 gageopeptide A 能使辣椒疫霉的游动孢子的运动受到抑制并发生裂解<sup>[11]</sup>;从小单孢菌 *Micromonospora coerulea* 的培养液和菌丝体中纯化出的抗生素 Ao58A 对辣椒疫霉的最小抑菌浓度(MIC)为3 μg/mL,且在温室条件下抗生素 Ao58A 与甲霜灵在控制辣椒疫病方面效果相当<sup>[12]</sup>。因此,大量的杀菌剂不仅来源于化学合成,还来源于微生物的次级代谢产物。本文以微生物类型为线索,从微生物次级代谢产物的来源、抗菌效果和部分次级代谢产物的抗菌机理等方面,对近二十年来94种具有抗辣椒疫霉活性的微生物源次级代谢产物进行综述,以期微生物源次级代谢产物抗辣椒疫霉的研究与开发提供参考。

### 1 细菌次级代谢产物对辣椒疫霉的抑制作用

细菌在自然界中分布极为广泛,对人类乃至整

个自然界有重大的影响,一方面,细菌是许多疾病的病原体,危害动植物的生存;另一方面,人类也时常利用细菌制作食品、废物降解和生产抗生素等。化合物 1~44 是源自细菌的次级代谢产物,其中的一些产物对辣椒疫霉有良好的抑制效果,详见表 1。

目前,细菌中能产生抗辣椒疫霉次级代谢物的菌属主要为假单胞菌属 (*Pseudomonas* spp.)、芽孢杆菌属 (*Bacillus* spp.)、致病杆菌属 (*Xenorhabdus* spp.) 和伯克霍尔德氏菌属 (*Burkholderia* spp.)。

表 1 细菌次级代谢产物对辣椒疫霉生长的抑制效果

Table 1 Inhibition effect of bacterial secondary metabolites on *P. capsici* growth

| 序号<br>No.       | 化合物<br>Compound                                     | 代谢菌株<br>Metabolic<br>strain                  | MIC/EC <sub>50</sub> /<br>IC <sub>50</sub> / ED <sub>50</sub> (μg/mL) | 参考文献<br>Ref. |
|-----------------|---|--|---|--------------|
| 1               | <i>N</i> -Butylbenzenesulphonamide                  | <i>Pseudomonas</i> sp. AB2                   | 41.00 <sup>d</sup>  | 13           |
| 2               | 吩嗪-1-羧酸 Phenazine-1-carboxylic acid                 | <i>P. aeruginosa</i> GC-B26                  | 5.00 <sup>a</sup>   | 14           |
|                 |   | <i>P. aurantiaca</i> IB5-10                  | <1.00 <sup>a</sup>  | 15           |
|                 |   | <i>Xenorhabdus nematophilus</i> SN313        | 13.17 <sup>c</sup>  | 16           |
| 3               | Aerugine  | <i>P. fluorescens</i> MM-B16                 | 10.00 <sup>a</sup>  | 17           |
| 4               | 2,4-Diacetylphloroglucinol                          | <i>P. brassicacearum</i> YC5480              | -   | 18           |
| 5               | Poaeamide A   | <i>P. poae</i> RE1-1-14                      | -   | 19           |
| 6               | 苯甲酸 Benzoic acid                                    | <i>Bacillus subtilis</i> GDYA-1              | 62.50 <sup>a</sup>  | 20           |
|                 |   | <i>Burkholderia cepacia</i> MPC-7            | -   | 21           |
| 7~10            | Gageopeptides A~D                                   | <i>B. subtilis</i> 109GGC020                 | -   | 11           |
| 11,12           | Gageopeptins A,B                                    | <i>B. subtilis</i> 109GGC020                 | -   | 22           |
| 13,14,17        | 伊枯草菌素 A2,A3,A6<br>Iturins A2,A3,A6                  | <i>B. vallismortis</i> EXTN-1                | -   | 23           |
|                 |   | <i>Acinetobacter baumannii</i> LCH001        | -   | 24           |
| 15,16、<br>18,19 | 伊枯草菌素 A4,A5,A7,A8<br>Iturins A4,A5,A7,A8            | <i>B. vallismortis</i> EXTN-1                | -   | 23           |
| 20              | Xenocoumacin I                                      | <i>X. nematophila</i> var. <i>pekingense</i> | 2.44 <sup>b</sup>   | 25           |
|                 |   | <i>X. nematophilus</i>                       | 2.44 <sup>b</sup>   | 26           |
| 21              | 苯叉丙酮 Benzylideneacetone                             | <i>X. nematophilus</i> K1                    | -   | 27           |
| 22              | EP-20   | <i>X. budapestensis</i> NMC-10               | 3.14 <sup>b</sup>   | 28           |
| 23              | Madumycin II  | <i>X. budapestensis</i> SN269                | 35.32 <sup>b</sup>  | 29           |
| 24              | <i>N</i> -(2-Hydroxyphenylacetyl) tryptamine        | <i>X. nematophilus</i> SN313                 | 11.20 <sup>c</sup>  | 16           |
| 25              | Cyclo(Pro-Trp)                                      | <i>X. nematophilus</i> SN313                 | >50.00 <sup>c</sup>   | 16           |
| 26              | 2-Hydroxymethyl-chroman-4-one                       | <i>Burkholderia</i> sp. MSSP                 | 35.77 <sup>b</sup>  | 30           |
| 27              | 苯乙酸 Phenylacetic acid                               | <i>B. cepacia</i> MPC-7                      | -   | 21           |
| 28              | 硝吡咯菌素 Pyrrolnitrin                                  | <i>B. cepacia</i> JBK9                       | -   | 31           |
| 29,30           | Pityriacitrin,Pityriacitrin B                       | <i>Burkholderia</i> sp. NBF227               | -   | 32,33        |
| 31~36           | Cystothiazoles A~F                                  | <i>Cystobacter fuscus</i> AJ-13278           | -   | 34           |
| 37              | Haliangicin   | <i>Haliangium ochraceum</i>                  | -   | 35           |
| 38              | 4-Hydroxyphenylacetic acid                          | <i>Lysobacter antibioticus</i> HS124         | -   | 36           |
| 39              | 2,4-Di-tert-butylphenol                             | <i>Flavobacterium johnsoniae</i> GSE09       | -   | 37           |
| 40~42           | 脱氧紫色杆菌素 Deoxyviolacein、Oxyviolacein、紫色杆菌素 Violacein | <i>Citrobacter freundii</i>                  | -   | 38           |
| 43              | 杀镰孢菌素 Fusaricidins                                  | <i>Paenibacillus polymyxa</i> E681           | 16.00 <sup>a</sup>  | 39           |
| 44              | Methyl 2,3-dihydroxybenzoate                        | <i>P. elgii</i> HOA73                        | -   | 40           |

注:<sup>a</sup>表示 MIC;<sup>b</sup>表示 EC<sub>50</sub>;<sup>c</sup>表示 IC<sub>50</sub>;<sup>d</sup>表示 ED<sub>50</sub>;MIC 最小抑菌浓度;EC<sub>50</sub>半数有效浓度;IC<sub>50</sub>半数抑制浓度;ED<sub>50</sub>半数有效剂量,下同。

Note:<sup>a</sup> Stands for MIC;<sup>b</sup> Stands for EC<sub>50</sub>;<sup>c</sup> Stands for IC<sub>50</sub>;<sup>d</sup> Stands for ED<sub>50</sub>;MIC:The minimum inhibitory concentration;EC<sub>50</sub>:The 50% effective concentration;IC<sub>50</sub>:The 50% inhibitory concentration;ED<sub>50</sub>:The 50% effective dose,the same below.

## 1.1 假单胞菌属

假单胞菌属 (*Pseudomonas* spp.) 是专性需氧的革兰氏阴性菌, 主要包括荧光假单胞菌 (*P. fluorescens*)、铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*) 等。吩嗪类化合物是具有广谱抑菌活性的细菌次级代谢产物, 假单胞菌是最先被证明可以产生吩嗪类化合物的菌株<sup>[41]</sup>, 且吩嗪类化合物如吩嗪-1-羧酸对辣椒疫霉的抑制作用很强<sup>[14,15]</sup>。

2000年, Kim等<sup>[13]</sup>从土壤来源的假单胞菌 *Pseudomonas* sp. AB2 的发酵液中分离出 *N*-butylbenzenesulphonamide (**1**), 该物质对辣椒疫霉的半数有效剂量 (ED<sub>50</sub>) 为 41 μg/mL。2003年, Lee等<sup>[14]</sup>从韩国的草原土壤中分离出铜绿假单胞菌, 并在其发酵液中纯化到一种吩嗪的类似物, 该物质为吩嗪-1-羧酸 (phenazine-1-carboxylic acid, **2**), 对辣椒疫霉的 MIC 值为 5 μg/mL, 并且发现化合物 **2** 对辣椒植株的疫霉病和黄瓜植株的炭疽病具有非常显著的保护作用。吩嗪-1-羧酸是申嗪霉素的主要成分。申嗪霉素于 2011 年获得农药登记证, 是我国自主创制的一种绿色高效低风险微生物杀菌剂, 目前已获批准登记, 用于防治 5 种作物的 9 种病害 (涵盖辣椒疫

病)<sup>[42,43]</sup>。目前, 吩嗪-1-羧酸有两个方面的抗菌机制, 一是该化合物在病原菌细胞内被还原时会产生有毒的超氧离子和过氧化氢, 能够氧化谷胱甘肽和转铁蛋白, 进而产生高细胞毒性的羟自由基<sup>[44]</sup>; 二是能够被还原型辅酶 I (NADH) 还原成为电子传递的中间体, 扰乱病原菌细胞内正常的氧化还原稳态, 进而影响细胞能量的产生, 从而抑制微生物的生长<sup>[45]</sup>。同年, Lee等<sup>[17]</sup>还从土壤来源的荧光假单胞菌中分离出一种噻唑啉衍生物 aerugine (**3**), 该化合物对辣椒疫霉的 MIC 值为 10 μg/mL。2008年, Chung等<sup>[18]</sup>从蒿属植物根中分离到芸苔假单胞菌 (*P. brassicacearum*), 并在其培养液中分离纯化到 2 种物质, 其中化合物 **2,4**-diacetylphloroglucinol (**4**) 能抑制辣椒疫霉。2012年, Park等<sup>[15]</sup>在金黄色假单胞菌 (*P. aurantiaca*) 中也分离到化合物 **2**, 但化合物 **2** 对辣椒疫霉的 MIC 值小于 1 μg/mL。2015年, Zachow等<sup>[19]</sup>从甜菜的根内生假单胞菌 *P. poae* 中分离到一种环状脂肽 poaeamide A (**5**), 该物质在 50 μg/mL 浓度时, 能使辣椒疫霉菌丝干重显著降低。假单胞菌抗辣椒疫霉的次级代谢产物结构见图 2。

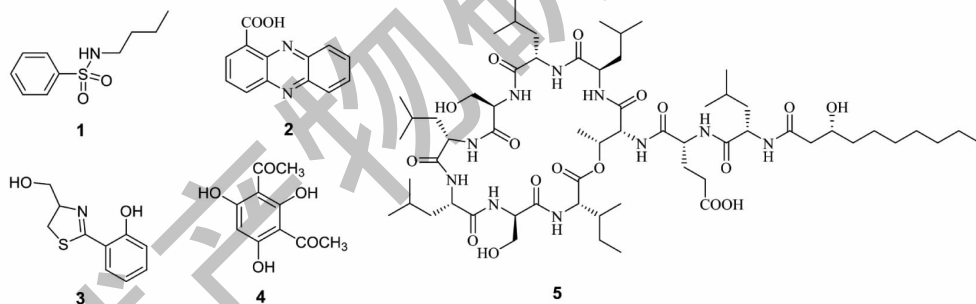


图 2 化合物 1~5 的化学结构

Fig. 2 The chemical structures of compounds 1-5

## 1.2 芽孢杆菌属

芽孢杆菌属 (*Bacillus* spp.) 是属于厚壁菌门中的一大类革兰氏阳性菌, 该属细菌的重要特性是能够产生对不利条件具有特殊抵抗力的芽孢。芽孢杆菌是一系列不同结构的拮抗化合物的高生产者, 其用于次级代谢产物生物合成的基因占总基因组的 5%~8%<sup>[46]</sup>。它们主要通过拮抗化合物抑制植物病原菌的生长、产生生长素等物质促进植物生长、诱导植物的系统抗性以及与植物病原菌争夺生态位来展示其生物防治能力<sup>[46,47]</sup>。

2012年, Yoon等<sup>[20]</sup>从植物内生的枯草芽孢杆

菌 (*B. subtilis*) GDYA-1 的发酵液中分离出苯甲酸 (benzoic acid, **6**), 该物质对辣椒疫霉的 MIC 值为 62.5 μg/mL。2014年, Tareq等<sup>[11]</sup>从源于海洋的枯草芽孢杆菌中分离出 4 种新型脂肽 gageopeptides A (**7**)、B (**8**)、C (**9**) 和 D (**10**), 对多种植物病原菌有抑制作用, 此外化合物 **7** 和 **8** 能使辣椒疫霉的游动孢子的运动受到抑制, 化合物 **7** 还能使辣椒疫霉的孢子裂解。次年, Tareq等<sup>[22]</sup>还从同一株枯草芽孢杆菌发酵液的乙酸乙酯提取物中发现了两种新的抗生素, 分别为 gageopeptins A (**11**)、B (**12**), 这两种物质也能抑制辣椒疫霉游动孢子的运动, 此外化合物 **11**

对辣椒疫霉游动孢子运动的抑制作用强于化合物 **12**,且化合物 **11** 在 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的浓度下作用 30 min,就能使辣椒疫霉孢子开始裂解。2016 年, Park 等<sup>[23]</sup>从芽孢杆菌 *B. vallismortis* EXTN-1 中分离到 7 种伊枯草菌素 A (iturin A) 的类似物,分别为 iturins A2 (**13**)、A3 (**14**)、A4 (**15**)、A5 (**16**)、A6 (**17**)、A7 (**18**) 和 A8 (**19**)。这几种 iturin A 类似物在体外抗菌试验中不能抑制辣椒疫霉的生长,但能诱导植物

系统防御反应,使植株疫病的严重程度降低<sup>[23]</sup>。Iturin 主要包括 iturin A、iturin C 和芽孢菌霉素 D (bacillomycin D)。Iturin 家族抗真菌的主要机制是形成嵌入细胞膜的离子通道,增加细胞膜的通透性导致细胞质渗漏、降低线粒体膜电位和细胞核的浓缩<sup>[48,49]</sup>。芽孢杆菌抗辣椒疫霉的次级代谢产物结构见图 3。

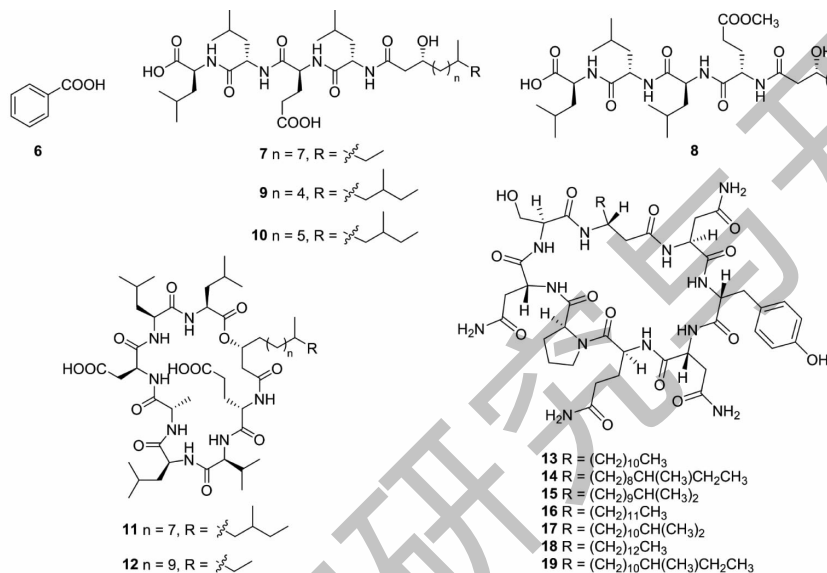


图 3 化合物 6~19 的化学结构

Fig. 3 The chemical structures of compounds 6-19

### 1.3 致病杆菌属

致病杆菌属细菌是一类存在于昆虫病原线虫(斯氏线虫属, *Steinernema* spp.) 肠道内的共生菌,其模式菌株为嗜线虫致病杆菌(*Xenorhabdus nematophila*)<sup>[50]</sup>。致病杆菌能够产生多种具有不同生物活性的次级代谢产物,其中一些化合物如 xenocoumacin 类化合物具有开发成为杀菌剂的潜力。

嗜线虫致病杆菌北京变种(*X. nematophila* var. *pekingense*)是从北京地区采集的小卷蛾斯氏线虫(*S. carpocapsae*) 肠道内分离的共生细菌, Huang 等<sup>[25]</sup>从该菌株代谢物中分离到 xenocoumacin 1 (**20**),该物质浓度在 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时,对包括辣椒疫霉在内的 4 种疫霉的抑制率为 100%,并测得 xenocoumacin 1 对辣椒疫霉的半数有效浓度( $\text{EC}_{50}$ )为 2.44  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2017 年, Zhou 等<sup>[26]</sup>也从嗜线虫致病杆菌中分离到 xenocoumacin 1,他们发现 xenocoumacin 1 能抑制辣椒疫霉生命周期的不同阶段,包括孢子囊形成、游动孢子萌发和菌丝生长,对应的  $\text{EC}_{50}$  值分

别为 0.037、0.81 和 2.44  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Xenocoumacin 1 是 xenocoumacin 类化合物中抗菌活性最强的物质,其作用机理可能是通过与精氨酰 tRNA 结合来抑制肽链的延伸,从而影响病原菌蛋白质的合成<sup>[50]</sup>。由于 xenocoumacin 1 的产量低,且成本高,这限制了它的广泛应用。2021 年, Qin 等<sup>[51]</sup>用阿拉伯糖诱导的 araBAD 启动子替换了 xcnA 的天然启动子,与野生型菌株相比,在 0.5% 和 1.0% 的 L-阿拉伯糖浓度下, xenocoumacin 1 的发酵产量分别从 68.5 mg/L 提高到 249.7 mg/L(3.6 倍)和 234.9 mg/L(3.4 倍)。2010 年, Park 等<sup>[27]</sup>在嗜线虫致病杆菌 K1 培养液中分离到一种单萜类物质苜叉丙酮(benzylideneacetone, **21**),该物质的抗真菌活性即使在土壤中也并没有丧失,能显著降低辣椒疫病的发病率。2012 年, Xiao 等<sup>[28]</sup>在伯氏致病杆菌(*X. bovienii*)的培养物中分离出抗菌肽 EP-20(**22**, 结构未知), EP-20 对辣椒疫霉的  $\text{EC}_{50}$  值为 3.14  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2016 年, Zhang 等<sup>[29]</sup>从伯氏致病杆菌 SN269 发酵液中分离到化合

物 madumycin II (**23**), 它对辣椒疫霉的  $EC_{50}$  值为  $35.32 \mu\text{g/mL}$ 。Madumycin II 与 xenocoumacin 1 都能抑制蛋白质的合成, 但 madumycin II 是通过阻止 tRNA 的 CCA 末端与肽基转移酶中心结合来抑制第一个肽键的形成, 进而抑制蛋白质的合成<sup>[50]</sup>。2018 年, Li 等<sup>[16]</sup> 从嗜线虫致病杆菌 SN313 的发酵液中

分离到 *N*-(2-hydroxyphenylacetyl) tryptamine (**24**), phenazine-1-carboxylic acid (**2**) 和 cyclo (Pro-Trp) (**25**) 这 3 种化合物, 对辣椒疫霉的半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 依次为  $11.20$ 、 $13.17$  和  $>50 \mu\text{g/mL}$ , 阳性对照百菌清为  $2.01 \mu\text{g/mL}$ 。致病杆菌抗辣椒疫霉的次级代谢产物结构见图 4。

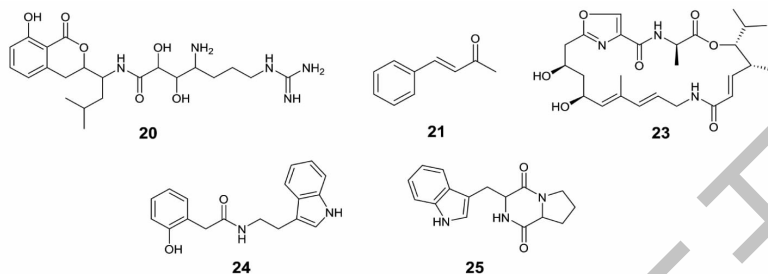


图 4 化合物 20 ~ 25 的化学结构

Fig. 4 The chemical structures of compounds 20-25

### 1.3 伯克霍尔德氏菌属

伯克霍尔德氏菌是广泛分布于水、土壤和动植物体中的革兰氏阴性菌, 其代表菌种为洋葱伯克霍尔德氏菌, 原归于假单胞菌属, 于 1992 年正式归为一个新属, 即伯克霍尔德氏菌属 (*Burkholderia* spp.)<sup>[52]</sup>。该属中的大部分菌能够产生各种抗真菌化合物、降解多种有机化合物和固定大气中的氮, 具有生物防治、生物修复和促进植物生长等功能<sup>[53]</sup>。

2004 年, Kang 等<sup>[30]</sup> 在含羞草根中分离出伯克霍尔德氏菌 *Burkholderia* sp. MSSP, 并从该菌的培养滤液中分离出一种抗真菌化合物 2-hydroxymethylchroman-4-one (**26**), 该物质对辣椒疫霉的  $EC_{50}$  值为  $35.77 \mu\text{g/mL}$ 。2013 年, Sopheareth 等<sup>[21]</sup> 分离到一株具有较强抗真菌活性的几丁质酶产生菌, 经鉴定为洋葱伯克霍尔德氏菌 (*B. cepacia*), 并纯化到 2 种简单产物苯甲酸 (benzoic acid, **6**) 和苯乙酸 (phenylacetic acid, **27**), 2 种物质在  $250 \mu\text{g/mL}$  的浓度下能

显著影响辣椒疫霉的生长。2018 年, Jung 等<sup>[31]</sup> 通过盆栽试验, 发现洋葱伯克霍尔德氏菌有助于植物根系定殖, 且在控制辣椒疫病的能力较强。此外, 还从该菌中分离到一种能抑制辣椒疫霉的化合物硝吡咯菌素 (pyrrolnitrin, **28**)。硝吡咯菌素的主要靶点位于细胞膜上, 可阻碍蛋白质、RNA 和 DNA 的合成, 并解偶联呼吸电子传递链中的正常电子流<sup>[54]</sup>。且高浓度的硝吡咯菌素会引起细胞色素 c 氧化酶的电子传递障碍; 积累甘油; 合成三酰甘油导致细胞膜渗漏, 从而抑制病原菌细胞生长<sup>[54]</sup>。之后 Huang 等<sup>[32]</sup> 和 Xu 等<sup>[33]</sup> 从伯克霍尔德氏菌 *Burkholderia* sp. NBF227 中分离到 2 种能抑制辣椒疫霉的咪唑类生物碱 pityriacitrin (**29**) 和 pityriacitrin B (**30**), 且 pityriacitrin 的某些羧甲酰胺衍生物具有广谱抗真菌活性。伯克霍尔德氏菌抗辣椒疫霉的次级代谢产物结构见图 5。

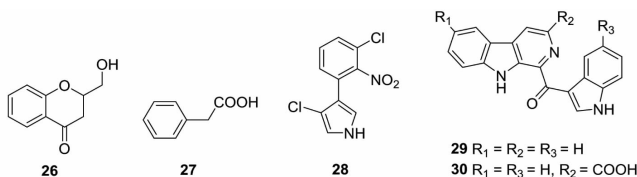


图 5 化合物 26 ~ 30 的化学结构

Fig. 5 The chemical structures of compounds 26-30

### 1.5 其他细菌

1998 年, Suzuki 等<sup>[34]</sup> 从粘细菌 *Cystobacter fus-*

*cus* AJ-13278 中分离到 6 种化合物, 分别为 cystothiazoles A (**31**)、B (**32**)、C (**33**)、D (**34**)、E (**35**)、F (**36**),

它们对辣椒疫霉的 MIC 值依次为 0.04、1、5、5、5、0.2  $\mu\text{g}/\text{disc}$ 。2003 年, Kundi 等<sup>[35]</sup>从海洋粘细菌 *Haliangium ochraceum* 中分离到化合物 haliangicin (37), 该物质对辣椒疫霉的抑制效果极好, MIC 值为 8 ng/disc。Haliangicin 是一种具有独特末端环氧烯基和  $\beta$ -甲氧基丙烯酸酯药效团的多烯型聚酮, 它主要通过干扰真菌线粒体呼吸链中细胞色素 b-c1 段的电子传递来抗真菌<sup>[55]</sup>, 且其环氧化物结构在抗辣椒疫霉活性中起关键作用<sup>[56]</sup>。2007 年 Liu 等<sup>[24]</sup>从香樟健康的茎中分离出一株鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*), 从其培养液中分离出 3 种抗辣椒疫霉的化合物, 分别为 iturin A2 (13)、iturin A3 (14) 和 iturin A6 (17)。2009 年, Ko 等<sup>[36]</sup>从植物根际中分离到一株抗生物素溶杆菌 (*Lysobacter antibioticus*), 并从该菌中分离出对辣椒疫霉菌丝结构具有破坏活性的 4-hydroxyphenylacetic acid (38)。

2012 年, Sang 等<sup>[37]</sup>研究发现黄杆菌 *Flavobacterium johnsoniae* 能有效地定殖于辣椒根和盆栽土壤中, 并降低病原菌在根中的定殖和植株病害的严重程度; 并在该菌中分离出化合物 2, 4-di-tert-butylphenol (39), 它能抑制辣椒疫霉菌丝生长、孢子形成和游动孢子萌发。此外, 用该化合物 (1 ~ 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 处理的发芽种子在不抑制胚根生长的情况下能

显著降低辣椒疫霉对胚根的感染。同年, Wang 等<sup>[38]</sup>以色氨酸为前体, 利用弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*) 及其突变株生产出 3 种化合物, 分别名为 deoxyviolacein (40)、oxyviolacein (41) 和 violacein (42)。在 2 mg/mL 的浓度下, 这 3 种化合物及紫色杆菌素对辣椒疫霉的抑制率分别为 18.2%、91.8% 和 85.4%, 并且他们认为 deoxyviolacein 抗菌活性低的原因是缺少羟基。2013 年, Lee 等<sup>[39]</sup>在多粘类芽孢杆菌 (*Paenibacillus polymyxa*) 中分离出的杀镰孢菌素 (fusaricidins, 43) 有良好的抗真菌活性, 对辣椒疫霉的 MIC 值为 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 而且叶面喷施和土壤浇灌 fusaricidin 可显著抑制疫病病害。杀镰孢菌素是一类非阳离子型的环脂六肽化合物, 对真菌、革兰氏阴性细菌和一些阳性细菌具有抑制活性, 其作用机制是破坏细菌的生物膜, 但对真菌的作用机制迄今未见报道<sup>[57]</sup>。2017 年, Lee 等<sup>[40]</sup>从另外一种芽孢杆菌 *P. elgii* 中分离到 methyl 2, 3-dihydroxybenzoate (44), 在 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的浓度下对辣椒疫霉的抑制率为 48.8%, 但对灰霉病菌 (*Botrytis cinerea*) 和立枯病丝核菌 (*Rhizoctonia solani*) 的生长几乎能完全抑制。其他细菌次级代谢产物 31 ~ 44 的结构如图 6 所示。

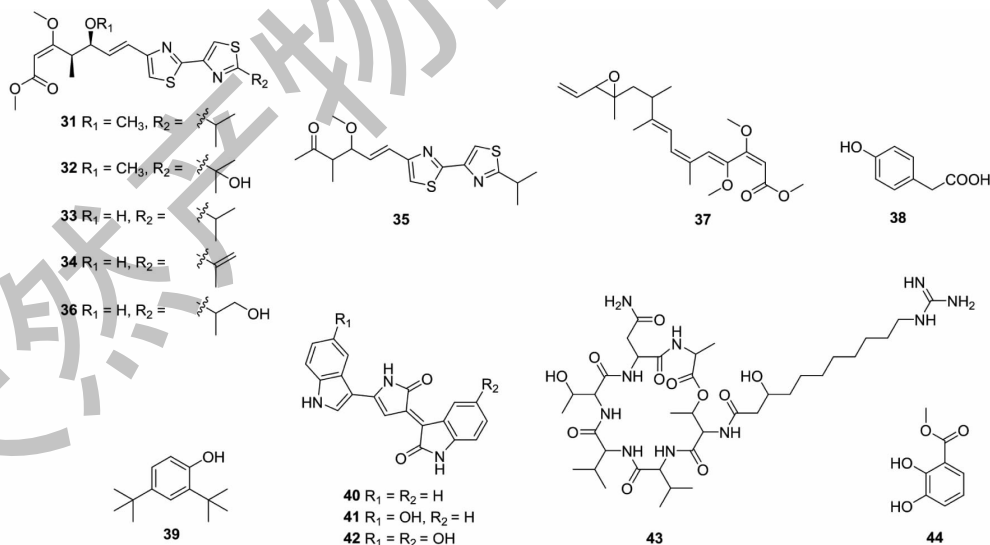


图 6 化合物 31 ~ 44 的化学结构

Fig. 6 The chemical structures of compounds 31-44

## 2 放线菌次级代谢产物对辣椒疫霉的抑制作用

放线菌 (Actinomycete) 是一类革兰氏阳性菌, 因菌落呈放线状而得名, 其代表属为链霉菌属 (*Strepto-*

*myces* spp.)、诺卡氏菌属 (*Nocardia* spp.)、放线菌属 (*Actinomycetes* spp.)、小单孢菌属 (*Micromonospora* spp.) 和链孢囊菌属 (*Streptosporangium* spp.) 等。放



线菌作为与人类生产和生活极为密切的微生物类群,其所产抗生素是天然活性产物及新药发现的主要来源<sup>[58]</sup>。化合物 45~70 是源自放线菌的次级代

谢产物,对辣椒疫霉有不同程度的抑制效果,详见表 2。

表 2 放线菌次级代谢产物对辣椒疫霉生长的抑制效果

Table 2 Inhibition effect of actinomycetes secondary metabolites on *P. capsici* growth

| 序号<br>No. | 化合物<br>Compound                       | 代谢菌株<br>Metabolic<br>strain                                  | MIC/EC <sub>50</sub> /<br>IC <sub>50</sub> (μg/mL) | 参考文献<br>Ref. |
|-----------|---------------------------------------|--|--|--------------|
| 45        | 星孢形菌素 Staurosporine                   | <i>Streptomyces roseoflavus</i> LS-A24                       | 1.00 <sup>a</sup>                                  | 59           |
| 46        | 缬氨霉素 Valinomycin                      | <i>S. padanus</i> TH-04                                      | 15.90 <sup>c</sup>                                 | 60           |
| 47        | 寡霉素 A Oligomycin A                    | <i>S. diastaticus</i> ECO 00047                              | 8.00 <sup>a</sup>                                  | 61           |
| 48        | 寡霉素 C Oligomycin C                    | <i>S. diastaticus</i> ECO 00047                              | 10.00 <sup>a</sup>                                 | 61           |
| 49        | 1 <i>H</i> -pyrrole-2-carboxylic acid | <i>S. griseus</i> H7602<br><i>S. lienomycini</i> A217        | 4.00 <sup>a</sup><br>50.36 <sup>b</sup>            | 62<br>63     |
| 50        | 3-Acetylidene-7-prenylindolin-2-one   | <i>Streptomyces</i> sp. neau-D50                             | 47.45 <sup>c</sup>                                 | 64           |
| 51        | 7-Isoprenylindole-3-carboxylic acid   | <i>Streptomyces</i> sp. neau-D50                             | 50.23 <sup>c</sup>                                 | 64           |
| 52        | 3-Cyanomethyl-6-prenylindole          | <i>Streptomyces</i> sp. neau-D50                             | 90.61 <sup>c</sup>                                 | 64           |
| 53        | 6-Isoprenylindole-3-carboxylic acid   | <i>Streptomyces</i> sp. neau-D50                             | 89.62 <sup>c</sup>                                 | 64           |
| 54        | 巴龙霉素 Paromomycin                      | <i>Streptomyces</i> sp. AG -P1441                            | -  | 65           |
| 55        | 疏螺体素 Borrelidin                       | <i>S. plicatus</i> B4-7                                      | 5.00~10.00 <sup>a</sup>                            | 66           |
| 56        | Viguiepino I                          | <i>Streptomyces</i> sp. SN194                                | 46 920.00 <sup>b</sup>                             | 67           |
| 57        | Oxaloterpin C                         | <i>Streptomyces</i> sp. SN194                                | 43 430.00 <sup>b</sup>                             | 67           |
| 58        | Oxaloterpin D                         | <i>Streptomyces</i> sp. SN194                                | 21 440.00 <sup>b</sup>                             | 67           |
| 59        | Oxaloterpin E                         | <i>Streptomyces</i> sp. SN194                                | 43 870.00 <sup>b</sup>                             | 67           |
| 60        | 氯吡啶 Chloroindole                      | <i>Streptomyces</i> sp. SN0280                               | 31.25 <sup>a</sup>                                 | 68           |
| 61        | Streptoone A                          | <i>Streptomyces</i> sp. SN0280                               | 125.00 <sup>a</sup>                                | 68           |
| 62        | Streptoone B                          | <i>Streptomyces</i> sp. SN0280                               | 15.63 <sup>a</sup>                                 | 68           |
| 63        | Streptoone C                          | <i>Streptomyces</i> sp. SN0280                               | 31.25 <sup>a</sup>                                 | 68           |
| 64        | X-14952B                              | <i>Streptomyces</i> sp. SN0280<br><i>S. huasconensis</i> 135 | 15.63 <sup>a</sup><br>5.74 <sup>b</sup>            | 68<br>69     |
| 65        | SW-B                                  | <i>S. griseoaurantiacus</i> C1-2                             | 125.00 <sup>a</sup>                                | 70           |
| 66        | Cornifronin B                         | <i>S. griseoaurantiacus</i> C1-2                             | 125.00 <sup>a</sup>                                | 70           |
| 67        | Ao58A                                 | <i>Micromonospora coerulea</i> Ao58                          | 3.00 <sup>a</sup>                                  | 12           |
| 68        | 道诺霉素 Daunomycin                       | <i>Actinomadura roseola</i> Ao108                            | 10.00 <sup>a</sup>                                 | 71           |
| 69        | Thiobutacin                           | <i>Lechevalieria aerocolonigene</i> A9                       | 10.00 <sup>a</sup>                                 | 72           |
| 70        | Actinospene                           | <i>Actinokineospora spheciospongiae</i>                      | 4.00 <sup>a</sup>                                  | 10           |

## 2.1 链霉菌属

链霉菌属是最高等的放线菌,主要分布于土壤中。链霉菌有发育良好的分枝菌丝,菌丝能分化为营养菌丝、气生菌丝和孢子丝,其孢子丝和孢子的形态和颜色因种而异,是分种的主要识别性状之一。链霉菌是很重要微生物资源菌,在已报道的 10 000

多个天然活性化合物中有 75% 产自链霉菌属<sup>[73]</sup>,其代谢产物具有复杂的结构和广泛的生物活性,在已获取的链霉菌产物中发现许多种类不同结构新颖的活性天然产物,包括生物碱、大环内酯、萜类、环肽类、聚酮类等类型<sup>[74]</sup>。

2006 年, Park 等<sup>[59]</sup>从土壤中分离出玫瑰黄链



霉菌(*S. roseoflavus*),并从该菌的代谢物中分离出星孢菌素(staurosporine, **45**), staurosporine 对多种植物病原真菌有抑制作用,对辣椒疫霉的 MIC 值为 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。此外,在温室条件下评估了 staurosporine 对辣椒植株疫病的体内防治效果, staurosporine 对辣椒疫霉感染的防治效果不如甲霜灵,但 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 staurosporine 处理对抑制辣椒疫病非常有效,而且对辣椒植株没有任何毒害。2007 年, Lim 等<sup>[60]</sup>从稠李链霉菌(*S. padanus*) TH-04 中分离出的缬氨霉素(valinomycin, **46**)对辣椒疫霉具有抑制活性, IC<sub>50</sub> 值为 15.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。以往关于缬氨霉素作用机制的研究表明,缬氨霉素可作为钾离子载体介导 K<sup>+</sup> 从细菌细胞中流失,导致蛋白质合成受损,进而抑制或杀死细菌。但还未有研究阐明缬氨霉素的抗真菌机制<sup>[75]</sup>。2010 年, Yang 等<sup>[61]</sup>在淀粉链霉菌中(*S. odipastaticus*)分离出 2 种大环内酯类抗生素,分别为寡霉素 A(oligomycin A, **47**)和寡霉素 C(oligomycin C, **48**),它们对辣椒疫霉的 MIC 值分别为 8 和 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2015 年, Nguyen 等<sup>[62]</sup>从灰色链霉菌(*S. griseus*)中分离纯化出 1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid (**49**),该物质对辣椒疫霉的 MIC 值为 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。此外,在 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的浓度下,辣椒的菌丝生长几乎完全被化合物 **49** 抑制。同年, Zhang 等<sup>[64]</sup>从 *Streptomyces* sp. neau-D50 中分离到 4 种物质,分别为 3-acetonylidene-7-prenylindolin-2-one (**50**)、7-isoprenylindole-3-carboxylic acid (**51**)、3-cyanomethyl-6-prenylindole (**52**) 和 6-isoprenylindole-3-carboxylic acid (**53**),它们对辣椒疫霉的 IC<sub>50</sub> 值依次为 47.45、50.23、90.61、89.62  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2016 年, Balaraju 等<sup>[65]</sup>在 *Streptomyces* sp. AG-P1441 菌株中分离纯化出巴龙霉素(paromomycin, **54**),并且发现在接种辣椒疫霉菌游动孢子前 7 d,通过叶面喷施或土壤浸湿 paromomycin 处理可显著降低辣椒疫病的严重程度。同年, Chen 等<sup>[66]</sup>从生长在燕麦培养液中的 *S. plicatus* B4-7 中分离出疏螺体素(borrelidin, **55**),该物质对辣椒疫霉的 MIC 值为 5~10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  之间。据报道,疏螺体素的抗真菌机制是抑制苏氨酸 tRNA 合成酶,中断蛋白质合成<sup>[76]</sup>。同年, Zou 等<sup>[67]</sup>对链霉菌 *Streptomyces* sp. SN194 的次级代谢产物进行分离和纯化,获得 4 种对辣椒疫霉有抑制作用的二萜类化合物,分别为 viguiepin I (**56**)、oxaloterpins C (**57**)、D (**58**) 和 E (**59**),化合物 **56**~**59** 对辣椒疫霉的 EC<sub>50</sub> 值依次为

46.92、43.43、21.44 和 43.87  $\text{mg}/\text{mL}$ 。2017 年, Tian 等<sup>[68]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. SN0280 中分离出 5 种能抑制辣椒疫霉的化合物,氯吡啶(chloroindole, **60**)、streptoones A (**61**)、B (**62**)、C (**63**) 和一种大环内酯类抗生素 X-14952B (**64**),化合物 **60**~**64** 对辣椒疫霉的 MIC 值依次为 31.25、125、15.63、31.25 和 15.63  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,阳性对照多菌灵(carbendazol)对辣椒疫霉的 MIC 值为 7.81  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2019 年, He 等<sup>[63]</sup>在 *S. lienomycini* A217 中分离出 1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid (**49**),该物质对辣椒疫霉的 EC<sub>50</sub> 值为 50.36  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2021 年, Li 等<sup>[69]</sup>在青藏高原上获得 *S. huasconensis*, 并发现该菌株具有广泛的抗真菌活性,其发酵液对辣椒疫霉的体外抑制率大于 70%,并在发酵液中分离出抗生素 X-14952B (**64**),该物质对辣椒疫霉的 EC<sub>50</sub> 值为 5.74  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,同时阳性对照多菌灵 EC<sub>50</sub> 值为 2.87  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。同年, Chanadech 等<sup>[70]</sup>对海洋中的灰橙链霉菌(*S. griseourantiacus*)进行产物分离,共获得 5 种产物,其中的 SW-B (**65**) 和 comifronin B (**66**) 能抑制辣椒疫霉,且 MIC 值都为 125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。链霉菌次级代谢产物 **45**~**66** 的结构如图 7 所示。

## 2.2 其它放线菌

1999 年, Kim 等<sup>[12]</sup>在小单孢菌属 *M. coerulea* 的培养液和菌丝体中纯化出对某些植物病原真菌具有较强抗真菌活性的抗生素 Ao58A (**67**),对辣椒疫霉的 MIC 值为 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,且发现温室条件下抗生素 Ao58A 在控制辣椒疫病方面与甲霜灵同等有效。而且在 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的浓度下,抗生素 Ao58A 也没有显示出对辣椒的任何植物毒性。次年, Kim 等<sup>[71]</sup>在马杜拉放线菌属 *Actinomadura roseola* 中分离出具有强烈抗真菌活性的萜环类抗生素道诺霉素(daunomycin, **68**),道诺霉素对辣椒疫霉的 MIC 值为 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。而且在 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的浓度下,道诺霉素对辣椒植株也没有任何药害,但对疫霉感染的控制效果略低于甲霜灵。2004 年, Lee 等<sup>[72]</sup>从土壤放线菌 *Lechevalieria aerocolonigene* A9 菌株的培养液中分离到一种丁酸名为 thiobutacin (**69**),对辣椒疫霉的 MIC 值为 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。此外, Lee 等<sup>[77]</sup>研究发现辣椒疫霉的游动孢子经 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  thiobutacin 处理 60 s 后开始膨胀并破裂,且在 90 s 时被完全溶解。2021 年, Tang 等<sup>[10]</sup>通过对放线动孢菌 *Actinokineospora spheciospongiae* 的基因组挖掘发现了一个隐蔽的多烯生物合成基因簇,该基因簇通过不同的发酵条件

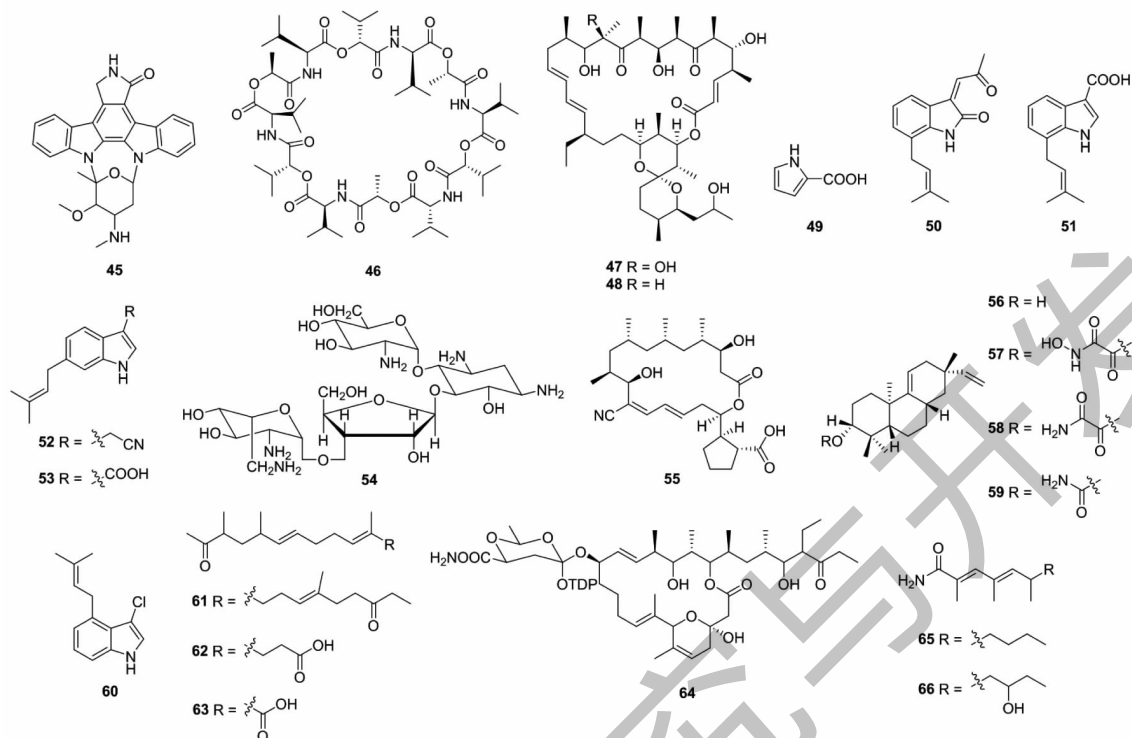


图7 化合物45~66的化学结构

Fig. 7 The chemical structures of compounds 45-66

被激活,进而发现1种新物质名为 actinospene (70), 该物质对辣椒疫霉的 MIC 值为 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。其它放线

菌次级代谢产物 67~70 的结构如图 8 所示。

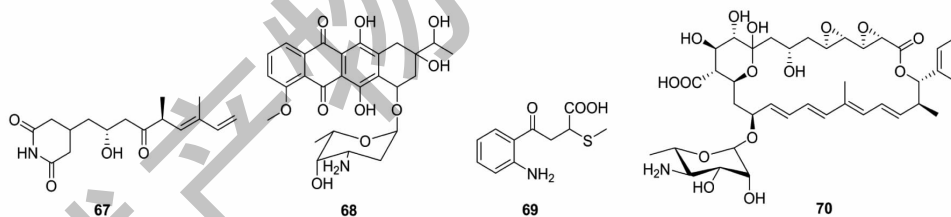


图8 化合物67~70的化学结构

Fig. 8 The chemical structures of compounds 67-70

### 3 真菌次级代谢产物对辣椒疫霉的抑制作用

真菌主要包含霉菌、酵母、蕈菌以及我们所熟悉的菌菇类。它是最具生物多样性的类群之一,也是一系列天然活性化合物的重要来源。自1929年,弗莱明从青霉属(*Penicillium* spp.)真菌中鉴定出抗菌药物青霉素以来,人们一直致力于从真菌代谢产物中发现新的生物活性物质。目前的研究表明,能拮抗辣椒疫霉的真菌主要为毛壳菌属(*Chaetomium* spp.)、木霉属(*Trichoderma* spp.)和曲霉属(*Aspergillus* spp.)<sup>[7]</sup>,但这三类真菌拮抗辣椒疫霉的研究大多集中在活菌及发酵液,而对其纯次级代谢产物

抗辣椒疫霉的研究较少(详见表3)。

#### 3.1 毛壳菌属

毛壳菌是公认的生产碳水化合物活性酶和抗生素的重要家族,它可以有效降解纤维素和有机物,并对其他微生物产生拮抗作用<sup>[93-95]</sup>。球毛壳菌(*C. globosum*)是毛壳菌的模式菌株,对镰刀菌属(*Fusarium* spp.)、丝核菌属(*Rhizoctonia* spp.)、核盘菌属(*Sclerotinia* spp.)、链格孢属(*Alternaria* spp.)和刺盘孢属(*Colletotrichum* spp.)这几类植物病原菌有良好的防治效果<sup>[93]</sup>。2005年, Park等<sup>[78]</sup>从稗草中分离到球毛壳菌F0142,并从该菌的培养液中获得

表3 真菌次级代谢产物对辣椒疫霉生长的抑制效果

Table 3 Inhibition effect of fungal secondary metabolites on *P. capsici* growth

| 序号<br>No. | 化合物<br>Compound   | 代谢菌株<br>Metabolic strain              | MIC/EC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 参考文献<br>Ref. |
|-----------|---|---------------------------------------|--|--------------|
| 71        | Chaetoviridin A   | <i>Chaetomium globosum</i> F0142      | 33.30 <sup>a</sup>   | 78           |
|           |   | <i>C. globosum</i> CDW7               | -  | 79           |
| 72        | 黄柄曲霉素 Flavipin  | <i>C. globosum</i> CDW7               | 2.76 <sup>b</sup>  | 80           |
| 73        | (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-5-Hydroxylasiodiplodin                  | <i>C. globosum</i> M65                | -  | 81           |
| 74        | Dehydrovomifoliol   | <i>C. globosum</i> M65                | -  | 81           |
| 75        | 6-Pentyl-2 <i>H</i> -pyran-2-one                                  | <i>Trichoderma viridescens</i> TS0404 | 115.26 <sup>b</sup>  | 82           |
| 76        | 胶霉毒素 Gliotoxin  | <i>T. virens</i> HZA14                | -  | 83           |
| 77        | 青霉酸 Penicillic acid   | <i>Aspergillus sclerotiorum</i>       | 25.00 <sup>a</sup>   | 84           |
| 78        | 硫赭曲菌素 Sulochrin   | <i>A. flavipes</i> ASD                | -  | 85           |
| 79        | 4,5-Dimethyl resorcinol   | <i>A. flavipes</i> ASD                | -  | 85           |
| 80~82     | Preussomerins EG <sub>1</sub> , EG <sub>2</sub> , EG <sub>3</sub> | <i>Edenia gomezpompae</i>             | -  | 86           |
| 83        | 2-Methoxy-5-methyl-6-methoxymethyl- <i>p</i> -benzoquinone        | <i>Clitocybe nuda</i>                 | -  | 87           |
| 84        | 6-Hydroxy-2 <i>H</i> -pyran-3-carbaldehyde                        | <i>C. nuda</i>                        | -  | 87           |
| 85        | Indole-3-carbaldehyde   | <i>C. nuda</i>                        | -  | 87           |
| 86,87     | Leucinostatins A、B  | <i>Purpureocillium lilacinum</i>      | -  | 88           |
| 88        | Pleosporalone A   | <i>Pleosporales</i> sp. CF09-1        | -  | 89           |
| 89        | ( <i>S</i> )-Dehydro-curvularin                                   | <i>Curvularia</i> sp. M12             | -  | 90           |
| 90        | Pyrenolide A  | <i>Curvularia</i> sp. M12             | -  | 90           |
| 91        | Modiolide A   | <i>Curvularia</i> sp. M12             | -  | 90           |
| 92        | 7-Hydroxy-4,6-dimethyl-3 <i>H</i> -isobenzofuran-1-one            | <i>Hypoxyton anthochroum</i> Gseg1    | -  | 91           |
| 93        | 7-Methoxy-4,6-dimethyl-3 <i>H</i> -isobenzofuran-1-one            | <i>H. anthochroum</i> Gseg1           | -  | 91           |
| 94        | 6-Formyl-4-methyl-7-methoxy-3 <i>H</i> -isobenzofuran-1-one       | <i>H. anthochroum</i> Gseg1           | -  | 91           |
| 2         | Phenazine-1-carboxylic acid                                       | <i>Emericella</i> sp. SMA01           | 23.26 <sup>c</sup>   | 92           |

chaetoviridin A (71), chaetoviridin A 对辣椒疫霉的 MIC 值为 33.3  $\mu\text{g/mL}$ 。2018 年, Yan 等<sup>[79]</sup> 从球毛壳菌 CDW7 中也分离到 chaetoviridin A, 该化合物在 20  $\mu\text{g/mL}$  浓度下对辣椒疫霉的抑制率为 60.7%。Chaetoviridin A 可通过增加细胞活性氧和氧化亚氮的产生和抑制微菌核萌发来拮抗大丽轮枝菌 (*Verticillium dahliae*), 但其对辣椒疫霉的抗菌机制未见报道<sup>[96]</sup>。2013 年, Xiao 等<sup>[80]</sup> 从银杏内生真菌球毛壳菌 CDW7 的发酵液中分离到活性物质黄柄曲霉素

(flavipin, 72), 该化合物对辣椒疫霉菌有显著的抑制, EC<sub>50</sub> 值为 2.76  $\mu\text{g/mL}$ 。2016 年, Mondol 等<sup>[81]</sup> 从药用植物印度苦楝树 (*Azadirachta indica*) 果实中分离出球毛壳菌 M65, 从该菌的培养物中纯化到 5 种化合物, 其中两种名为 (3*R*,5*R*)-5-hydroxylasiodiplodin (73) 和 dehydrovomifoliol (74) 的物质能显著抑制辣椒疫霉游动孢子的运动, 在 100  $\mu\text{g/mL}$  的浓度下, 对辣椒疫霉游动孢子运动的抑制率分别为 100% 和 76%。

### 3.2 木霉属

木霉菌分布范围广,且其生长速度快、能快速占领营养空间,在生物防治领域占有着重要地位,已成为国际外最有学术和应用价值的功能微生物之一<sup>[97]</sup>。木霉作为一种在国际上应用非常普遍的生防真菌,其对辣椒疫病的防治具有不可忽视的作用。2015年,Zhang等<sup>[82]</sup>从渐绿木霉(*T. viridescens*)的代谢产物中获得对辣椒疫霉有抑制作用的活性化合物,该化合物名为6-pentyl-2H-pyran-2-one(**75**),对辣椒疫霉生长和孢子囊萌发的 $EC_{50}$ 值分别为115.26和168.67  $\mu\text{g/mL}$ 。2020年,Tomah等<sup>[83]</sup>研究发现绿色木霉(*T. virens*)能显著降低辣椒疫病的发病率和严重程度,并从该绿色木霉中分离到胶霉毒素(gliotoxin,**76**),且5  $\mu\text{g/mL}$ 的胶霉毒素能完全抑制辣椒疫霉在V8培养基上的生长。

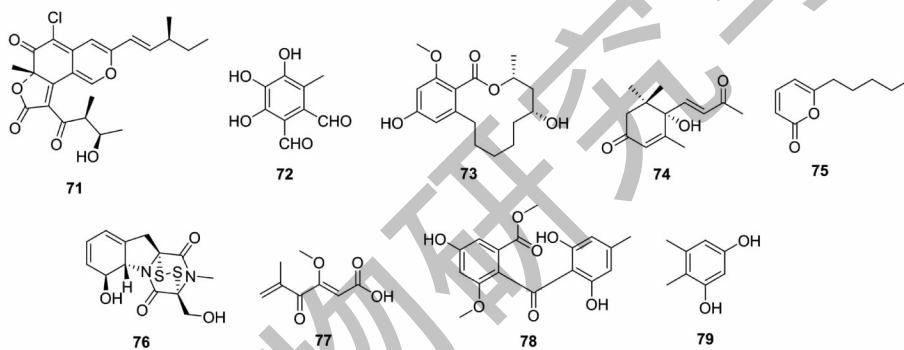


图9 化合物71~79的化学结构

Fig. 9 The chemical structures of compounds 71-79

### 3.4 其他真菌

2008年,Macias-Rubalcava等<sup>[86]</sup>从马鞭草(*Carlicapa acuminata*)叶片中分离出一种新发现的内生真菌*Edenia gomezpompae*,并从该菌菌体中分离到3种能抑制辣椒疫霉的物质,分别名为preussomerins EG<sub>1</sub>(**80**)、EG<sub>2</sub>(**81**)和EG<sub>3</sub>(**82**),在100  $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下,3种物质对辣椒疫霉的抑制率依次为100%、58%和25%。2012年,Chen等<sup>[87]</sup>在*Clitocybe nuda*的培养滤液中纯化到3种物质2-methoxy-5-methyl-6-methoxymethyl-p-benzoquinone(**83**)、6-hydroxy-2H-pyran-3-carbaldehyde(**84**)和indole-3-carbaldehyde(**85**),且在500  $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下,三种物质对辣椒疫霉孢子萌发的抑制率依次为97%、86%和100%。淡紫紫孢菌(*Purpureocillium lilacinum*)是一种有前途和商业化的防治植物寄生线虫、昆虫和病原菌的生防菌。2016年,Wang等<sup>[88]</sup>在淡紫紫孢

### 3.3 曲霉属

曲霉在自然界分布极广,是引起多种物质霉腐的主要微生物之一,已逐渐成为食品发酵、医药、农业生产等多个领域的重要菌种。曲霉代谢产物的化学结构具有复杂性、多样性、新颖性,主要包含多糖类、生物碱类、聚酮类、二酮吡嗪类、蒽醌类等<sup>[98]</sup>。2004年,Kang等<sup>[84]</sup>从菌核曲霉(*A. sclerotiorum*)的培养滤液中分离得到青霉酸(penicillic acid,**77**),青霉酸对辣椒疫霉的MIC值为25  $\mu\text{g/mL}$ ,阳性对照甲灵霜为1  $\mu\text{g/mL}$ 。2020年,Wang等<sup>[85]</sup>从黄柄曲霉(*A. flavipes*)发酵液的二氯甲烷粗提物中纯化到两种已知物质为硫赭曲菌素(sulochrin,**78**)和4,5-dimethyl resorcinol(**79**),两种物质在50  $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下对辣椒疫霉的抑制率分别为64.45%和58.56%。真菌次级代谢产物**71**~**79**的结构如图9所示。

菌中获得了leucinostatins A(**86**)和B(**87**)这两种能抑制辣椒疫霉的产物。同年,Cao等<sup>[89]</sup>从渤海海洋沉积物中分离到真菌*Pleosporales* sp. CF09-1,在其培养物中获得了一种新物质pleosporalone A(**88**),该物质对辣椒疫霉的MIC值为0.78  $\mu\text{mol/L}$ ,且优于阳性对照多菌灵(1.56  $\mu\text{mol/L}$ )。

2017年,Mondol等<sup>[90]</sup>从植物内生真菌*Curvularia* sp. M12中分离到10种代谢产物,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。其中化合物(*S*)-dehydro-curvularin(**89**)、pyrenolide A(**90**)和modiolide A(**91**)分别在200、0.5和100  $\mu\text{g/mL}$ 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%,此外,25  $\mu\text{g/mL}$ 的pyrenolide A对辣椒疫霉孢子的杀孢子率为99%。2020年,Sánchez-Fernández等<sup>[91]</sup>从墨西哥丁香的健康叶片中分离到内生真菌*Hypox-*

*ylon anthochroum* Gseg1, 并从该菌的培养基和菌体中分到 3 种物质, 分别名为 7-hydroxy-4,6-dimethyl-3*H*-isobenzofuran-1-one (**92**)、7-methoxy-4,6-dimethyl-3*H*-isobenzofuran-1-one (**93**) 和 6-formyl-4-methyl-7-methoxy-3*H*-isobenzofuran-1-one (**94**), 前两种化合物可通过抑制呼吸速率和破坏细胞膜通透性来抑制辣椒疫霉的生长发育。海洋共生真菌是发现具有各种

生物活性的新次级代谢物的有趣来源。2021 年, Yue 等<sup>[92]</sup> 从海葵共生真菌 *Emericella* sp. SMA01 的乙酸乙酯提取物中分离到吩嗪类物质 phenazine-1-carboxylic acid (**2**), 该物质对辣椒疫霉的 IC<sub>50</sub> 值为 23.26 μg/mL。真菌次级代谢产物 **80** ~ **94** 的结构如图 10 所示。

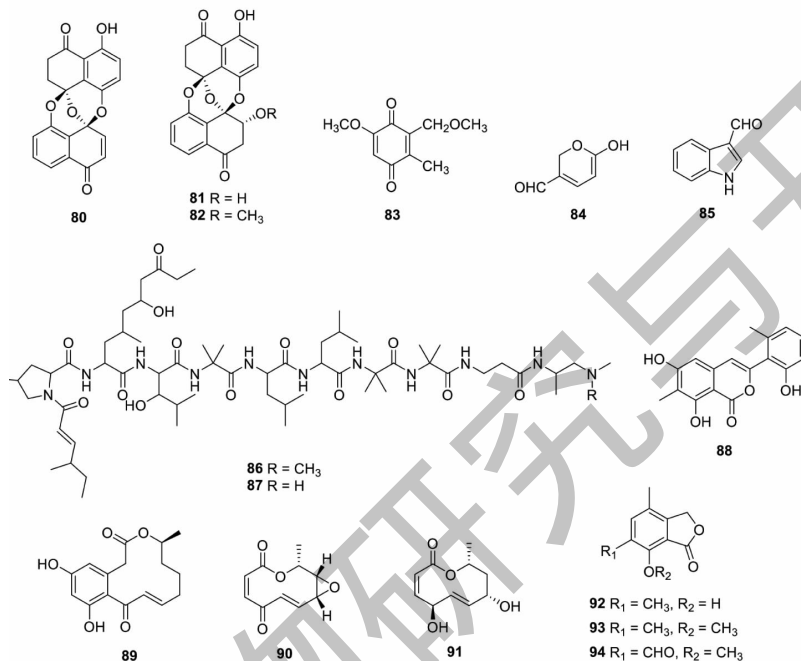


图 10 化合物 **80** ~ **94** 的化学结构

Fig. 10 The chemical structures of compounds **80-94**

#### 4 总结与展望

微生物及其代谢产物衍生生物制剂的开发和使用被认为是控制植物病害的有效手段,也是实现农业绿色发展的有效策略。本文总结了 94 种具有抗辣椒疫霉活性的微生物次级代谢产物,其中细菌来源的产物最多占 46.8%,放线菌和真菌来源的产物分别占 27.7% 和 25.5%。这 94 种微生物次级代谢产物中绝大部分产物对辣椒疫霉有良好的抑制活性,且某些次级代谢产物可通过限制孢子运动、裂解孢子、破坏细胞膜、抑制蛋白质合成以及诱导植物产生抗性等方法来抑制辣椒疫霉。此外,真菌中的毛壳菌、木霉和曲霉是常用的生防菌,但这三类真菌拮抗辣椒疫霉的研究大多集中在活菌及发酵液,而对其纯产物抗辣椒疫霉的研究较少。因此,非常有必要对这三类真菌的发酵产物进行分离和纯化,以便获得更多结构新颖且抗辣椒疫霉活性强的次级代谢

产物。

虽然微生物次级代谢产物在抑制辣椒疫霉及其他植物病原菌上有巨大潜力,但不可否认的是,若想将微生物次级代谢产物真正应用于农业生产中还存在多方面的限制因素。首先,对于微生物次级代谢产物抗辣椒疫霉的报道绝大部分停留在产物的分离鉴定和抗辣椒疫霉活性的初步筛选与评价,而对其抗菌机制和大田实验研究很少;其次,许多产物的稳定性不强,易受外界环境因素的影响,使抗菌效果大打折扣。因此,在今后还需注重结合抗菌机制和田间试验等进行多层次、多方面的深入研究;并对有应用前景的产物进行结构修饰,提高产物的稳定性及对辣椒疫霉的防治效果。总之,我们应该客观地认识微生物来源的次级代谢产物在防治植物疫病中的潜力,并充分发挥其优势。且在化学农药污染严重和抗病品种选育困难的条件下,开发和利用微生物

## 次级代谢产物是防治植物疫病的明智选择。

## 参考文献

- Burkhardt A, et al. A genomics perspective on cucurbit-oomycete interactions[J]. Plant Biotechnol, 2013, 30:265-271.
- Leonian LH, et al. Stem and fruit blight of peppers caused by *Phytophthora capsici* sp. nov. [J]. Phytopathol, 1922, 12: 401-408.
- Granke LL, et al. Advances in research on *Phytophthora capsici* on vegetable crops in the United States [J]. Plant Dis, 2012, 96:1588-1600.
- Kamoun S, et al. The Top 10 oomycete pathogens in molecular plant pathology [J]. Mol Plant Pathol, 2015, 16:413-434.
- Lamour KH, et al. The oomycete broad-host-range pathogen *Phytophthora capsici* [J]. Mol Plant Pathol, 2012, 13: 329-337.
- Sanogo S, et al. Integrated management of *Phytophthora capsici* on solanaceous and cucurbitaceous crops; current status, gaps in knowledge and research needs [J]. Can J Plant Pathol, 2012, 34:479-492.
- Ye MS, et al. The control of pepper blight by *Bacillus* spp.: research progress [J]. Chin Agr Sci Bull (中国农学通报), 2020, 36:123-129.
- Ma Y, et al. Research progress on breeding technology of disease resistant cucumber varieties in China [J]. Chin Fruit Veg (中国果菜), 2021, 41:68-71.
- Pawaskar M, et al. Microbial biocontrol agents against chilli plant pathogens over synthetic pesticides; a review [J]. Proc Indian Natl Sci Acad, 2021, 87:578-594.
- Tang Y, et al. The discovery of actinospene, a new polyene macrolide with broad activity against plant fungal pathogens and pathogenic yeasts [J]. Mol, 2021, 26:7020.
- Tareq FS, et al. Non-cytotoxic antifungal agents: isolation and structures of gageopeptides A-D from a *Bacillus* strain 109GGC020 [J]. J Agric Food Chem, 2014, 62:5565-5572.
- Kim BS, et al. Isolation, antifungal activity, and structure elucidation of the glutarimide antibiotic, streptimidone, produced by *Micromonospora coerulea* [J]. J Agric Food Chem, 1999, 47:3372-3380.
- Kim KK, et al. Isolation and identification of antifungal *N*-butylbenzenesulphonamide produced by *Pseudomonas* sp. AB2 [J]. J Antibiot, 2000, 53:131-136.
- Lee JY, et al. Isolation and *in vitro* and *in vivo* activity against *Phytophthora capsici* and *Colletotrichum orbiculare* of phenazine-1-carboxylic acid from *Pseudomonas aeruginosa* strain GC-B26 [J]. Pest Manag Sci, 2003, 59:872-882.
- Park GK, et al. Elucidation of antifungal metabolites produced by *Pseudomonas aurantiaca* IB5-10 with broad-spectrum antifungal activity [J]. J Microbiol Biotechnol, 2012, 22:326-330.
- Li FL, et al. Secondary metabolites of *Xenorhabdus nematophila* SN313 and their inhibitory activities against plant pathogenic fungi [J]. Chin J Pestic Sci (农药学报), 2018, 20: 163-168.
- Lee, JY, et al. Isolation and antifungal and antioomycete activities of aerugine produced by *Pseudomonas fluorescens* strain MM-B16 [J]. Appl Environ Microbiol, 2003, 69:2023-2031.
- Chung BS, et al. A bacterial endophyte, *Pseudomonas brassicacearum* YC5480, isolated from the root of *Artemisia* sp. producing antifungal and phytotoxic compounds [J]. Plant Pathol J, 2008, 24:461-468.
- Zachow C, et al. The novel lipopeptide poaeamide of the endophyte *Pseudomonas poae* RE star 1-1-14 is involved in pathogen suppression and root colonization [J]. Mol Plant-Microbe Interact, 2015, 28:800-810.
- Yoon MY, et al. Antifungal activity of benzoic acid from *Bacillus subtilis* GDYA-1 against fungal phytopathogens [J]. Res Plant Dis, 2012, 18:109-116.
- Sopheareth M, et al. Biocontrol of late blight (*Phytophthora capsici*) disease and growth promotion of pepper by *Burkholderia cepacia* MPC-7 [J]. Plant Pathol J, 2013, 29:67-76.
- Tareq FS, et al. Gageopeptins A and B, new inhibitors of zoospore motility of the phytopathogen *Phytophthora capsici* from a marine-derived bacterium *Bacillus* sp. 109GGC020 [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25:3325-3329.
- Park K, et al. Elicitation of induced systemic resistance of chili pepper by iturin A analogs derived from *Bacillus vallismortis* EXTN-1 [J]. Can J Plant Sci, 2016, 96:564-570.
- Liu CH, et al. Study of the antifungal activity of *Acinetobacter baumannii* LCH001 *in vitro* and identification of its antifungal components [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2007, 76: 459-466.
- Huang WR, et al. Identification and activity of antibacterial substance from *Xenorhabdus nematophila* var. *pekingense* [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2006, 18: 25-28.
- Zhou TT, et al. Inhibitory effects of xenocoumacin 1 on the different stages of *Phytophthora capsici* and its control effect on phytophthora blight of pepper [J]. Bio Control, 2017, 62: 151-160.
- Park SJ, et al. Control effects of benzylideneacetone isolated from *Xenorhabdus nematophila* K1 on the diseases of redpepper plants [J]. Res Plant Dis, 2010, 16:170-175.

- 28 Xiao Y, et al. Two novel antimicrobial peptides purified from the symbiotic bacteria *Xenorhabdus budapestensis* NMC-10 [J]. *Peptides*, 2012, 35:253-260.
- 29 Zhang CZ, et al. Isolation and purification of madumycin II from fermented broth of *Xenorhabdus bovienii* SN269 [J]. *Chin J Pestic Sci (农药学报)*, 2016, 18:783-786.
- 30 Kang JG, et al. Isolation and anti-fungal activities of 2-hydroxymethyl-chroman-4-one produced by *Burkholderia* sp. MSSP [J]. *J Antibiot*, 2004, 57:726-731.
- 31 Jung BK, et al. Isolation of *Burkholderia cepacia* JBK9 with plant growth-promoting activity while producing pyrrolnitrin antagonistic to plant fungal diseases [J]. *Appl Biol Chem*, 2018, 61:173-180.
- 32 Huang DY, et al. Carboline derivatives based on natural ptyriacitrin as potential antifungal agents [J]. *Phytochem Lett*, 2022, 48:100-105.
- 33 Xu TT, et al. Synthesis and biological evaluation of marine alkaloid-oriented  $\beta$ -carboline analogues [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 168:293-300.
- 34 Suzuki Y, et al. Cystothiazoles C-F, new bithiazole-type antibiotics from the myxobacterium *Cystobacter fuscus* [J]. *Tetrahedron*, 1998, 54:11399-11404.
- 35 Kundim BA, et al. New haliangicin isomers, potent antifungal metabolites produced by a marine myxobacterium [J]. *J Antibiot*, 2003, 56:630-638.
- 36 Ko HS, et al. Biocontrol ability of *Lysobacter antibioticus* HS124 against phytophthora blight is mediated by the production of 4-hydroxyphenylacetic acid and several lytic enzymes [J]. *Curr Microbiol*, 2009, 59:608-615.
- 37 Sang MK, et al. The volatile-producing *Flavobacterium johnsoniae* strain GSE09 shows biocontrol activity against *Phytophthora capsici* in pepper [J]. *J Appl Microbiol*, 2012, 113:383-398.
- 38 Wang HS, et al. Biosynthesis and characterization of violacein, deoxyviolacein and oxyviolacein in heterologous host, and their antimicrobial activities [J]. *Biochem Eng J*, 2012, 67:148-155.
- 39 Lee SH, et al. An antibiotic fusaricidin: a cyclic depsipeptide from *Paenibacillus polymyxa* E681 induces systemic resistance against phytophthora blight of red-pepper [J]. *Phytoparasitica*, 2013, 41:49-58.
- 40 Lee YS, et al. Isolation and antifungal activity of methyl 2,3-dihydroxybenzoate from *Paenibacillus elgii* HOA73 [J]. *Microb Pathog*, 2017, 106:139-145.
- 41 Qiu W, et al. Research progress on phenazine biosynthesis regulated by two-component signal transduction system of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Microbiol China (微生物学通报)*, 2022, 49:352-362.
- 42 Fang YL, et al. Progress on the development and application of biopesticide shenqinmycin [J]. *Chin J Pestic Sci (农药学报)*, 2014, 16:387-393.
- 43 Meng XG, et al. Registration, application and development of shenqinmycin [J]. *Bull Agr Sci Technol (农业科技通讯)*, 2022, 2:30-33.
- 44 Bloemberg GV, et al. Phenazines and their role in biocontrol by *Pseudomonas* bacteria [J]. *New Phytol*, 2003, 157:503-523.
- 45 Price-Whelan A, et al. Pyocyanin alters redox homeostasis and carbon flux through central metabolic pathways in *Pseudomonas aeruginosa* PA14 [J]. *J Bacteriol*, 2007, 189:6372-6381.
- 46 Fira D, et al. Biological control of plant pathogens by *Bacillus* species [J]. *J Biotechnol*, 2018, 285:44-45.
- 47 Shafi J, et al. *Bacillus* species as versatile weapons for plant pathogens: a review [J]. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 2017, 31:446-459.
- 48 Pavlova M, et al. Physiological and biochemical aspects of the fungicidal action of promising biocontrol *Bacillus subtilis* strains against phytopathogenic fungi pp. *Fusarium* and *Pyrenophora* [M] // Esaulenko E. *BIO Web of Conferences*. EDP Science, 2020, 21:00016.
- 49 Luo XJ, et al. Research progress in the biosynthesis, antimicrobial mechanism, and application of lipopeptides in *Bacillus amyloliquefaciens* [J/OL]. *Sci Technol Food Ind (食品工业科技)*: 1-15 [2022-07-15]. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021100259.
- 50 Han YF, et al. Advances in antimicrobial substances from genus *Xenorhabdus* [J]. *Chin J Pestic Sci (农药学报)*, 2022, 24:217-231.
- 51 Qin YC, et al. Improving the yield of xenocoumacin 1 by  $P_{BAD}$  promoter replacement in *Xenorhabdus nematophila* CB6 [J]. *Agric-Basel*, 2021, 11:1251.
- 52 Ma SJ, et al. Research process on *Burkholderia ambifaria* [J]. *Jiangsu Agr Sci (江苏农业科学)*, 2020, 48:23-28.
- 53 Wang XQ, et al. Occidiofungin is an important component responsible for the antifungal activity of *Burkholderia pyrrocinia* strain Lyc2 [J]. *J Appl Microbiol*, 2016, 120:607-618.
- 54 Pawar S, et al. Microbial pyrrolnitrin: natural metabolite with immense practical utility [J]. *Biomol*, 2019, 9:443.
- 55 Fudou R, et al. Haliangicin, a novel antifungal metabolite produced by a marine myxobacterium 1. fermentation and biological characteristics [J]. *J Antibiot*, 2001, 54:149-152.
- 56 Sun YW, et al. Heterologous production of the marine myxobacterial antibiotic haliangicin and its unnatural analogues



- generated by engineering of the biochemical pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:22091.
- 57 Guo SS, et al. Research progress of *Paenibacillus polymyxa* and its lipopeptide compounds[J]. *Chin J Pestic Sci* (农药学报), 2019, 21: Z787-Z798.
- 58 Li WJ, et al. The change of taxonomic status of actinobacteria and the latest progress in its systematics[J]. *J Microbiol* (微生物学杂志), 2020, 40:1-14.
- 59 Park HJ, et al. Isolation and antifungal and antioomycete activities of staurosporine from *Streptomyces roseoflavus* strain LS-A24[J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54:3041-3046.
- 60 Lim TH, et al. Antifungal activity of valinomycin, a cyclodepsipeptide from *Streptomyces padanus* TH-04 [J]. *Nat Prod Sci*, 2007, 13:144-147.
- 61 Yang PW, et al. Oligomycins A and C, major secondary metabolites isolated from the newly isolated strain *Streptomyces diastaticus*[J]. *Folia Microbiol*, 2010, 55:10-16.
- 62 Nguyen XH, et al. Antagonism of antifungal metabolites from *Streptomyces griseus* H7602 against *Phytophthora capsici*[J]. *J Basic Microbiol*, 2015, 55:45-53.
- 63 He H, et al. Identification of antimicrobial metabolites produced by a potential biocontrol Actinomycete strain A217 [J]. *J Appl Microbiol*, 2019, 128:1143-1152.
- 64 Zhang J, et al. A new prenylated indole derivative from endophytic actinobacteria *Streptomyces* sp. neu-D50 [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28:431-437.
- 65 Balaraju K, et al. Paromomycin derived from *Streptomyces* sp. AG-P 1441 induces resistance against two major pathogens of chili pepper [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2016, 26: 1542-1550.
- 66 Chen YY, et al. The biocontrol efficacy and antibiotic activity of *Streptomyces plicatus* on the oomycete *Phytophthora capsici* [J]. *Biol Control*, 2016, 98:34-42.
- 67 Zou CWX, et al. Four diterpenoids with activity against *Phytophthora capsici* produced from the secondary metabolites of streptomycete SN194 [J]. *Agrochemicals* (农药), 2016, 55: 182-185.
- 68 Tian H, et al. Antimicrobial metabolites from *Streptomyces* sp. SN0280 [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80:1015-1019.
- 69 Li N, et al. Antimicrobial activity and identification of the biosynthetic gene cluster of X-14952B from *Streptomyces* sp. 135 [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12:703093.
- 70 Chanadech S, et al. Isolation of manumycin-type derivatives and genome characterization of a marine *Streptomyces* sp. C1-2 [J]. *Res Microbiol*, 2021, 172(2):103812.
- 71 Kim BS, et al. Structure elucidation and antifungal activity of an anthracycline antibiotic, daunomycin, isolated from *Actinomyces madura roseola* [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48: 1875-1881.
- 72 Lee JY, et al. Thiobutacin, a novel antifungal and antioomycete antibiotic from *Lechevalieria aerocolonigenes* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67:2076-2078.
- 73 Yang XP, et al. Review on secondary metabolites and its biological activities from genus *Micromonospora* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2019, 31:908-915.
- 74 Zhang Q, et al. Progress in research on alkaloids and pharmacological activities from *Streptomyces* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2019, 31:1461-1473.
- 75 Huang SH, et al. The nonribosomal peptide valinomycin: from discovery to bioactivity and biosynthesis [J]. *Microorg*, 2021, 9:780.
- 76 Gao YM, et al. Borrelidin, a potent antifungal agent: insight into the antifungal mechanism against *Phytophthora sojae* [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60:9874-9881.
- 77 Lee JY, et al. *In vitro* antimicrobial and *in vivo* antioomycete activities of the novel antibiotic thiobutacin [J]. *Pest Manag Sci*, 2008, 64:172-177.
- 78 Park JH, et al. Antifungal activity against plant pathogenic fungi of chaetoviridins isolated from *Chaetomium globosum* [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2005, 252:309-313.
- 79 Yan W, et al. New metabolites from endophytic fungus *Chaetomium globosum* CDW7 [J]. *Mol*, 2018, 23: 2873-2879.
- 80 Xiao Y, et al. Antifungal screening of endophytic fungi from *Ginkgo biloba* for discovery of potent anti-phytopathogenic fungicides [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2013, 339:130-136.
- 81 Mondol MAM, et al. A new lactone from *Chaetomium globosum* strain M65 that inhibits the motility of zoospores [J]. *Nat Prod Commun*, 2016, 11:1865-1868.
- 82 Zhang L, et al. Isolation and purification of active compound from *Trichoderma viridescens* and its inhibitory activities against phytopathogens [J]. *Sci Agric Sin* (中国农业科学), 2015, 48:882-888.
- 83 Tomah AA, et al. A new species of *Trichoderma* and gliotoxin role: a new observation in enhancing biocontrol potential of *T. virens* against *Phytophthora capsici* on chili pepper [J]. *Biol Control*, 2020, 145:104261.
- 84 Kang SW, et al. New antifungal activity of penicillic acid against *Phytophthora* species [J]. *Biotechnol Lett*, 2004, 26: 695-698.
- 85 Wang H, et al. Identification of secondary metabolites of *Aspergillus flavipes* ASD and their fungicidal activities [J]. *Chin J Pestic Sci* (农药学报), 2020, 22:454-460.
- 86 Macias-Rubalcava ML, et al. Naphthoquinone spiroketal with

- allelochemical activity from the newly discovered endophytic fungus *Edenia gomezpompae*[J]. *Phytochem*,2008,69:1185-1196.
- 87 Chen JT, et al. Isolation and identification of secondary metabolites of *Clitocybe nuda* responsible for inhibition of zoospore germination of *Phytophthora capsica*[J]. *J Agric Food Chem*,2012,60:7341-7344.
- 88 Wang G, et al. Biosynthesis of antibiotic leucinostatins in biocontrol fungus *Purpureocillium lilacinum* and their inhibition on *Phytophthora* revealed by genome mining [J]. *Plos Pathog*,2016,12:e1005685.
- 89 Cao F, et al. Pleosporalone A, the first azaphilone characterized with aromatic A-ring from a marine-derived *Pleosporales* sp. fungus[J]. *Nat Prod Res*,2016,30:2448-2452.
- 90 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.
- 91 Sánchez-Fernández RE, et al. Antifungal and antioomycete activities and modes of action of isobenzofuranones isolated from the endophytic fungus *Hypoxylon anthochroum* strain Gseg1[J]. *Pestic Biochem Physiol*,2020,169:104670.
- 92 Yue Y, et al. Isolation and identification of antimicrobial metabolites from sea anemone-derived fungus *Emericella* sp. SMA01[J]. *J Oceanol Limnol*,2021,39:1010-1019.
- 93 Liao HJ, et al. Biocontrol potential of *Chaetomium globosum* against plant pathogenic fungi and root-knot nematodes[J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2022,34:1076-1089.
- 94 Hutchinson MI, et al. Genetics of mating in members of the chaetomiaceae as revealed by experimental and genomic characterization of reproduction in *Myceliophthora heterothallica*[J]. *Fungal Genet Biol*,2016,86:9-19.
- 95 Phong NH, et al. Antifungal activities of *Chaetomium* spp. against Fusarium wilt of tea[J]. *Plant Prot Sci*,2016,52:10-17.
- 96 Zhang Y, et al. Antifungal activity of chaetoviridin A from *Chaetomium globosum* CEF-082 metabolites against *Verticillium dahliae* in cotton[J]. *Mol Plant-Microbe Interact*,2021,34:758-769.
- 97 Yang WR, et al. Research advances on biocontrol to *Phytophthora capsici* of pepper with *Trichoderma*[J]. *Mod Agr Sci Technol(现代农业科技)*,2015,19:127-129.
- 98 Jang B, et al. Advances in *Aspergillus* active metabolites and application in agricultural production[J]. *J Microbiol(微生物学杂志)*,2019,39:103-110.
- (上接第 661 页)
- 8 Wang H, Wang W, Liu YF, et al. Active compounds from *Camellia sinensis* and their agonistic activities on melatonin receptors[J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2022,34:1021-1026.
- 9 Fajardo V, Araya M, Cuadra P, et al. Pronuciferine N-oxide, a proaporphine N-oxide alkaloid from *Berberis coletiooides*[J]. *J Nat Prod*,2009,7:1355-1356.
- 10 Wu H, Liu B, Wang W, et al. A new aporphine alkaloid in leaves of *Nelumbo nucifera*[J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*,2010,41:514-516.
- 11 Zhang XL, Qu Y, Hou JM, et al. Chemical constituents from the bulb of *Corydalis yanhusuo* WT Wang[J]. *J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报)*,2008,25:537-540.
- 12 Lee W, Yoo H, Ku SK, et al. Anticoagulant activities of piperlonguminine *in vitro* and *in vivo*[J]. *BMB Rep*,2013,46:484-489.
- 13 Zhong SH, Fu YH, Zhou XM, et al. Studies on alkaloids from *Fissistigma oldhamii*[J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*,2016,41:2838-2842.
- 14 Zhou H, Hou T, Gao ZH, et al. Discovery of eight alkaloids with D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> antagonist activity in leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn. using FLIPR assays [J]. *J Ethnopharmacol*,2021,278:114335.
- 15 Ma CJ, Wang JJ, Chu HM, et al. Purification and characterization of aporphine alkaloids from leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn and their effects on glucose consumption in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Int J Mol Sci*,2014,26:3481-3494.
- 16 Cassels BK, Asencio M, Conget P, et al. Structure-antioxidative activity relationships in benzylisoquinoline alkaloids[J]. *Pharmacol Res*,1995,31:103-107.