

◆ 生物科学 ◆

近十年海洋来源木霉属真菌次生代谢产物研究进展^{*}杨曦亮^{1,2**}, 任梦瑶², 刘倩¹, 汪超², 王强²

(1. 武汉科技大学医学院药理学系, 湖北武汉 430081; 2. 武汉科技大学, 感染免疫与肿瘤微环境研究所, 职业危害识别与控制湖北省重点实验室, 湖北武汉 430081)

摘要:木霉(*Trichoderma* spp.)是一类自然界广泛存在于土壤中的真菌类群,属于半知菌门(Deuteromycotina)丝孢目(Moniliales)木霉属(*Trichoderma* sp.)。海洋中的木霉属真菌因其高盐、高压和缺氧的特殊环境,能够产生更多结构新颖、生物活性独特的次生代谢产物。木霉属真菌的次生代谢产物主要包括聚酮、肽类、萜类以及其他类型,这些化合物具有细胞毒、抗菌、酶抑制等多种生物活性。本文综述近十年来海洋来源木霉属真菌中分离的新次生代谢产物,并对这些新化合物的生物活性进行归纳总结。

关键词:木霉属 真菌 次生代谢产物 天然产物 生物活性

中图分类号:R284.1,R284.2 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2021)05-0440-11

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20211206.001

0 引言

近年来,海洋来源的真菌逐渐成为天然产物研究的热点。与陆生真菌相比,海洋真菌长期处于高盐、高压、低温、缺乏营养的无光环境下,独特的生长条件使海洋来源真菌能够产生比陆生真菌更多的次生代谢产物^[1,2]。海洋来源真菌大多是从红树林、海洋无脊椎动物中分离得到,这些真菌的次生代谢产物具有细胞毒、杀虫和酶抑制等生物活性^[3-5]。

木霉属 *Trichoderma* sp. 真菌是一种在世界范

围内广泛存在的丝状真菌,常从近海土壤、腐烂的木材和其他植物有机物质中分离得到^[6-8]。近年来木霉因其特有的生物活性而受到广泛关注,其中次生代谢产物的多样性是其应用潜力的主要来源。各项国内外药理活性实验证明,木霉属真菌的次生代谢产物具有抗植物病原菌、杀虫、细胞毒、抗菌、抗氧化等多种生物活性^[9-11]。本文对2012-2021年海洋来源的木霉属真菌次生代谢产物的化学成分及其生物活性进行综述,并对木霉属真菌的应用前景进行展望。

收稿日期:2021-10-26

* 国家自然科学基金项目(31900286)和湖北省自然科学基金项目(2020CFB521)资助。

【作者简介】

杨曦亮(1980-),女,博士,副教授,主要从事天然产物结构及其活性研究,E-mail:yxlyxl117@163.com。

【引用本文】

杨曦亮,任梦瑶,刘倩,等.近十年海洋来源木霉属真菌次生代谢产物研究进展[J].广西科学,2021,28(5):440-450.

YANG X L,REN M Y,LIU Q,et al. Research Progress on Secondary Metabolites from Marine-derived *Trichoderma* sp. in the Past Decade [J].

Guangxi Sciences,2021,28(5):440-450.

有新颖的硫桥环体系, 而且对稻瘟病菌和苹果树腐烂病菌都表现出一定的抗菌活性, MIC 值分别为 17.4 和 16.7 $\mu\text{mol/L}$ 。Chen 等^[17] 在寻找新型抗癌药物过程中, 发现了一株对 HL-60 细胞系具有显著细胞毒活性的木霉 *Trichoderma asperellum*, 通过光谱方法、X 射线衍射分析和化学衍生化方法确定了新化合物结构, 得到 2 个新的肽类化合物 asperelines G 和 H (10, 11), 并首次发现了乙酰化 C 端和晶体结构。

化合物 10 和 11 对癌细胞系的细胞都有细胞毒活性, 但活性都比较微弱。Panizel 等^[18] 从来源于以色列东地中海海岸海绵的木霉属 *Trichoderma atroviride* 中分离得到 8 个新的多肽 (12-19), 这些新化合物对以色列地中海沿岸分离的环境细菌都具有中等程度的抗菌活性, MIC 值为 12.5 - 200 $\mu\text{mol/L}$ 。肽类 9-19 的结构如图 2 所示。

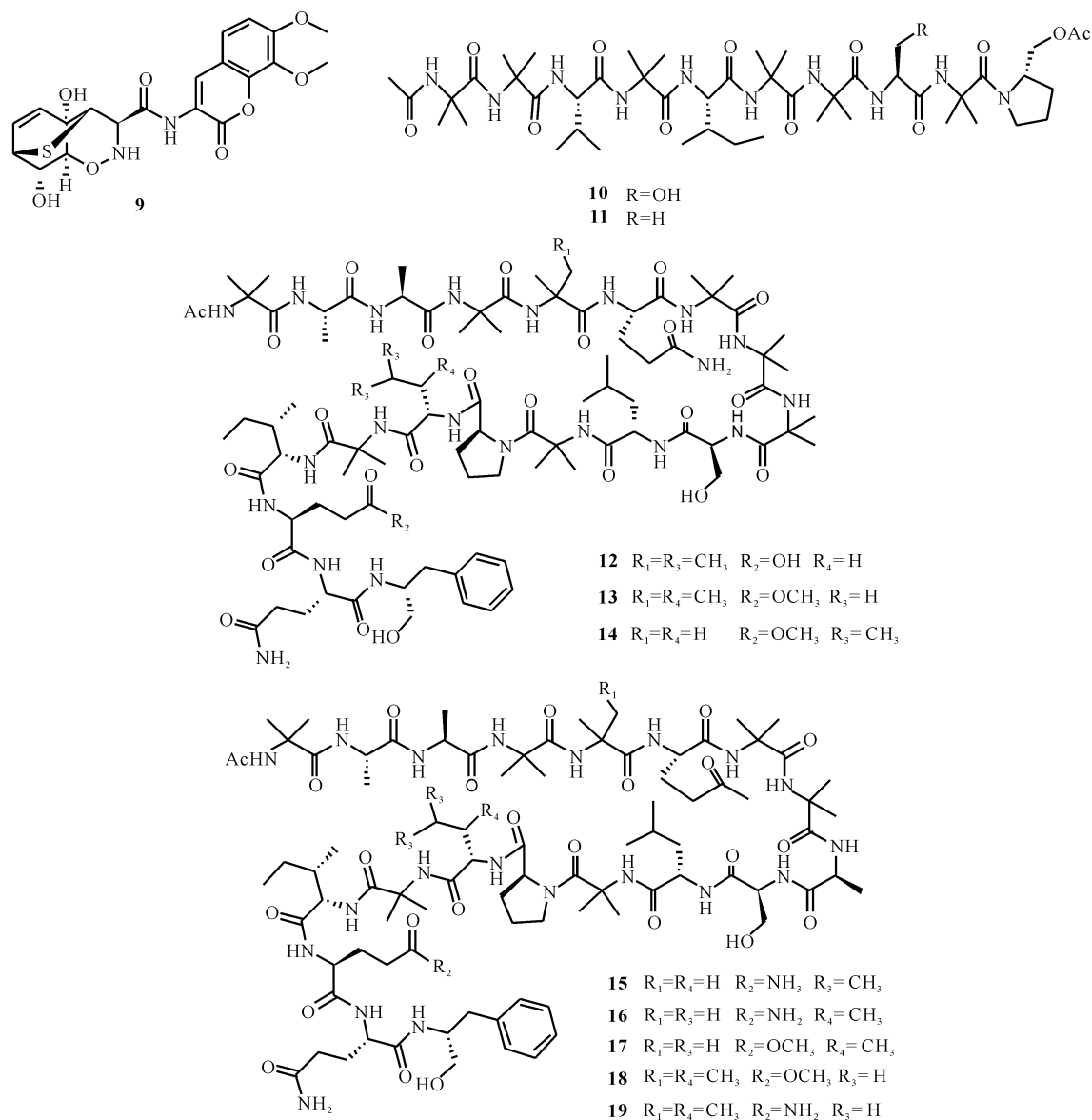


图 2 肽类化合物 9-19

Fig. 2 Peptide compounds 9-19

1.3 萜类

萜类物质由多种挥发性和非挥发性次生代谢产物组成, 是地球上最丰富的天然产物之一。海洋来源

的木霉属真菌次生代谢产物中萜类占比最大, 具有抗病毒、抗菌、抗癌等药理活性^[19, 20]。近年来研究发现丝状真菌 (包括木霉属真菌) 能够产生大量的萜类

物质。

Shi 等^[21]从中国南海西沙群岛珊瑚组织中的木霉属真菌 *T. harzianum* XS-20090075 中分离得到 3 个新的萜类化合物: cleistanthane diterpenoid, harzianolic acid A (20), harziane diterpenoid, harzianone E (21) 和 cyclonerane sesquiterpenoid, 3,7,11-trihydroxy-cycloneran (22)。这是首次从木霉属中获得刺五加二萜和非洲倍半萜,也是第一个氯化的刺五加二萜。在该研究中,使用组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂导致其次级代谢物发生显著变化,并获得新的化合物^[21],表明化学基因操作可能是从木霉中发现新次生代谢产物的有效方法。活性实验表明,化合物 21 对狭小发光杆菌有微弱的抑菌作用^[21]。Zhang 等^[22]从来源于红树林植物木果楝属的内生真菌 *Trichoderma* sp. Xy24 的发酵物中分离得到 2 个新的二萜类化合物 harzianelactone 和 (9R,10R)-2H-harzianone (23,24)。化合物 23 含有独特的四环骨架,具有融合的四、五、六和七元碳环。化合物 24 对 HeLa 和 MCF-7 细胞系显示出细胞毒活性,IC₅₀ 值分别为 30.1 μmol/L 和 30.7 μmol/L。上述化合物新颖的结构骨架使木霉属真菌次生代谢产物的结构多样性增加。

Miao 等^[23]从一株来源于海藻内生真菌长枝木霉 *Trichoderma longibrachiatum* 次生代谢产物中分离得到 1 个新的萜类化合物 Harzianone (25)。化合物 25 的抗细菌、抗真菌和卤虫毒性评估实验表明,在 30 μg/disk 的浓度下,它对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有抑制作用,抑制直径分别为 8.3 和 7.0 mm。在卤虫毒性试验中,化合物 25 在浓度为 100 μg/mL 时对受试卤虫有 82.6% 的致死率,半致死浓度 (50% Lethal Concentration, LC₅₀) 值为 23.1 μmol/L。Qin 等^[24]从中国雷州半岛红树林中得到一株木霉属真菌,并从中分离得到 1 种新的倍半萜衍生物 Ethyl hydroheptelidate (26),其对尖孢镰刀菌和炭疽病菌这 2 种植物病原真菌具有与阳性对照三唑酮相同程度的抗菌活性, MIC 值分别为 100 和 50 μmol/L,对禽致病性大肠杆菌也有着中等程度的抗菌活性,说明化合物 26 在农业防治方面有较好的应用前景,有成为新型农药的可能性。Cui 等^[25]从中国南海西沙群岛的一株海绵内生木霉属真菌 *Trichoderma* sp. SM 16 中分离得到 3 个新的卡丁烷倍半萜化合物: trichodermaloids A、B 和 C (27 - 29),

结果没有表现出明显的抗菌活性,但化合物 27, 28 对 3 种癌细胞系 NCIH-460、NCIC-H929 和 SW620 均显示出细胞毒性, IC₅₀ 值为 6.8 - 12.7 μmol/L。Yamazaki 等^[26,27]在一株来源于帕劳海域的红藻中分离得到木霉属真菌 *Trichoderma* cf. *brevicompectum*, 并对其进行发酵分离提取后得到 2 个新的倍半萜化合物 trichobreols D 和 E (30, 31), 随后又在含 NaCl 条件下培养得到 3 个新的倍半萜化合物 (32 - 34)。侵袭性真菌感染是癌症、HIV、糖尿病的常见并发症,由白色念珠菌、烟曲霉、新生隐球菌和米根霉组成的机会性真菌病原体每年可造成 100 多万人死亡。化合物 30 对白色念珠菌和新生隐球菌这 2 种酵母样真菌有抑菌活性, MIC 值为 6.3 μmol/L; 化合物 31 对这 2 种酵母样真菌的 MIC 值分别为 12.5 和 25 μmol/L, 有望成为新型抗感染药物的潜力。

Liu 等^[28]从中国威海红藻组织中的木霉属真菌 *Trichoderma citrinoviride* A-WH-20-3 中分离得到 2 个新的环己烷倍半萜化合物 (10E)-isocycloneretriol 和 (10Z)-isocycloneretriol (35, 36), 这是首次发现环异构化旋风烷, 活性实验结果表明, 环异构化的结构对生物活性存在影响。Shi 等^[29]从海洋红藻表皮的内生真菌木霉 *Trichoderma virens* Y13-3 分离得到 8 个新型胡萝卜烷型倍半萜类化合物 trichocarotins A - H (37 - 44)、1 个新的杜松烷型倍半萜烯化合物 (45), 其中化合物 37 - 44 的发现丰富了胡萝卜烷型倍半萜类的结构多样性。Song 等^[30]从中国大连的海藻内生真菌 *Trichoderma virens* RR-dl-6-8 中分离得到 1 种新的倍半萜化合物 Methylhydroheptelidate (46)。化合物 31, 36, 37, 42 对海洋浮游植物(如海斑藻、赤潮异藻、威尼斯卡氏藻等有害藻类)都具有抑制作用,且对浮游动物的毒性较低,这一特性体现了木霉属真菌次生代谢产物在生物防治方面的应用前景,有望成为防治赤潮的有效手段。

Xie 等^[31]从中国三亚海洋地区的长棘海星内生真菌木霉 *T. erinaceum* 011F1-1 中分离得到 1 个新的二萜内酯化合物 Trichodermaerin (47); Guo 等^[32]从中国三亚地区海星内部结构里的木霉属真菌 *Trichoderma erinaceum* F1-1 中分离得到 4 种新的萜类化合物 harzianone A、cyclonerodiols A、cyclonerodiols B 和 trichodermaerin A (48 - 51)。萜类 20 - 51 的结构如图 3 所示。

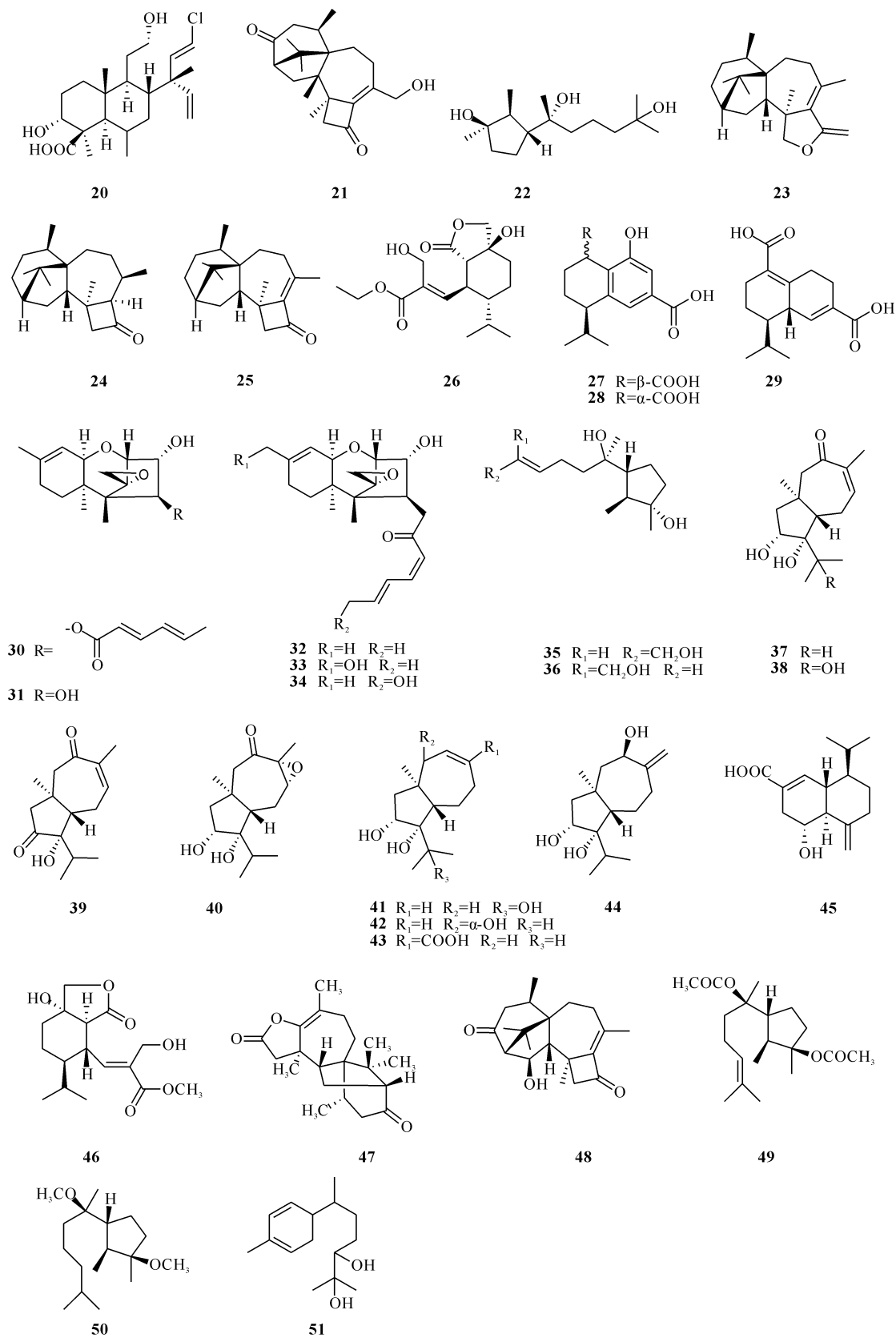


图3 萜类化合物 20-51

Fig. 3 Terpene compounds 20-51

1.4 其他类型化合物

除上述聚酮、肽类、萜类等化合物外,木霉属真菌次生代谢产物中还有一些其他结构类型新颖的化合物。

Rehman 等^[33]从中国南海的一株海洋海绵内生真菌 *T. reesei* HN-2016-018 中分离得到 6 种新的山梨醇类化合物: trichoreeseione A、trichoreeseione B、trichodermolide B、13-hydroxy-trichodermolide、24-hydroxy-trichodimerol 和 15-hydroxy-bisvertinol (52-57)。其中化合物 52, 53 中含萘三酮环,这是首次在山梨醇类化合物中发现该结构特征,化合物 54, 55 含有独特的双环内酯骨架。山梨醇类家族具有广泛的药理作用,包括细胞毒活性、抗菌活性。该研究发现的化合物 56 对 A549、MCF-7 和 HCT116 细胞系有细胞毒活性,IC₅₀ 值分别为 5.1, 9.5 和 13.7 μmol/L。Lan 等^[34]从中国南海珊瑚礁保护区的 1 个棘冠海星内部组织中分离得到一株内生木霉属真菌 *Trichoderma* sp. (collection No. AF007),并从中提取得到 2 个新山梨醇化合物 (4'Z)-sorbicillin 和 (2S)-2,3-dihydro-7-hydroxy-6-methyl-2-[(E)-prop-1-enyl]-chroman-4-one (58, 59),其中化合物 58 是第一个在山梨基侧链中具有 C-4'/C-5 双键 Z 构型的实例,这说明可能仍有大量新的天然山梨醇青霉素有待进一步发现与探索。化合物 59 是一种不常见的环状山梨酰链的单分子山梨醇类化合物,对 MCF-7 癌细胞系有细胞毒活性,IC₅₀ 值为 7.82 μmol/L。Liang 等^[35]从渤海沉积物里的木霉属真菌 *Trichoderma harzianum* R5 中分离提取得到 1 种新的 sordarin 衍生物 trichosordarin A (60),它具有独特的去甲二萜苷元结构,该化合物对海洋浮游动物卤虫具有毒性,LC₅₀ 值为 233 μmol/L。

Wu 等^[36]从格陵兰海的木霉属真菌 *Trichoderma* sp. Strain MF106 的固体发酵粗提物中分离得到 2 个新的吡啶酮类化合物 trichodin A 和 trichodin B (61, 62)。活性测试表明,这 2 种新化合物对 4 种人类致病性菌株(革兰氏阳性枯草芽孢杆菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌)均具有中等程度的抗菌活性,其中化合物 61 对这 4 种致病菌 IC₅₀ 值分别为(27.05 ± 0.53), (24.28 ± 3.90) μmol/L, IC₅₀ 值 > 80 和 (25.38 ± 0.41) μmol/L, 化合物 62 对这 4 种致病菌 IC₅₀ 值分别为(5.28 ± 0.42), (4.25 ±

0.81), (4.40 ± 0.14) 和 (26.25 ± 0.14) μmol/L。Tang 等^[37]从中国福建地区红树林沉积物中木霉属真菌 *Trichoderma atroviride* H548 中分离得到 3 种新的环戊烯酮丙烯酸衍生物: trichodermacid A、trichodermester A 和 trichodermester B (63-65), 化合物 64 具有较强的抗鼠疫菌活性, MIC 值为 125 μg/disc。Guo 等^[32]从中国三亚地区海星内部组织中分离出一株木霉属真菌 *Trichoderma erinaceum* F1-1, 并从中得到 6 种新的芳香族化合物(66-71), 化合物 67 对人乳腺癌高转移细胞(MDA-MB-435)表现出微弱的细胞毒活性, IC₅₀ 值为 31.9 μmol/L。Shi 等^[38]从中国大连海洋红藻内生真菌 *Trichoderma brevicompactum* ADL-92 中分离得到 8 个新的三氯丙烯衍生物(72-79)和 2 个新的酮烯衍生物(80, 81), 化合物 79 是第一个含氨基糖基的毛癣菌烯, 化合物 72-74, 77, 78 均表现出显著的抗真菌活性。通过分析它们的结构与对应活性高低, 结果表明, C-16 和 C-4 上的糖基化使抗真菌活性降低, 说明环氧化物在抗真菌性能中发挥着重要作用。

Liu 等^[28]从中国威海的红藻组织分离出的木霉属真菌中分离得到 1 个新的异香豆素衍生物 trichophenol A (82)。在结构上, trichophenol A 是第一个发现的木霉 3-苯基异香豆素衍生物; 在活性上, 它对浮游植物(海斑藻、赤潮异弯藻、威尼斯卡氏藻和东海原甲藻)具有抑制作用, IC₅₀ 值分别为 4.4, 9.1, 20.0 和 5.9 μmol/L。Zou 等^[39]从中国威海红藻组织的木霉属真菌 *Trichoderma longibrachiatum* A-WH-20-2 中分离得到 1 种新的哈兹内酯化合物 harzianol A (83), 该实验测试了它对 4 种浮游植物的抑制作用, 结果表明, 该化合物对受试对象均有较强的抑制活性, IC₅₀ 值为 0.53-2.70 μmol/L。

Lu 等^[40]从中国南海地区红树林的深绿木霉 *Trichoderma atroviride* G20-12 中提取得到化合物 40-(4,5-dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl) methyl-phenol、(30-hydroxybutan-20-yl) 5-oxopyrrolidine-2-carboxylate 和 atroviridetide (84-86)。Rehman 等^[41]从中国南海的海绵内生真菌 *T. reesei* HN-2016-018 中分离得到 1 种新的三苯基糖苷 gliocladinin D (87)。其他类型化合物 52-87 的结构如图 4 所示。综上所述, 海洋来源的木霉属真菌多从海绵、海藻中分离得到, 详见表 1。

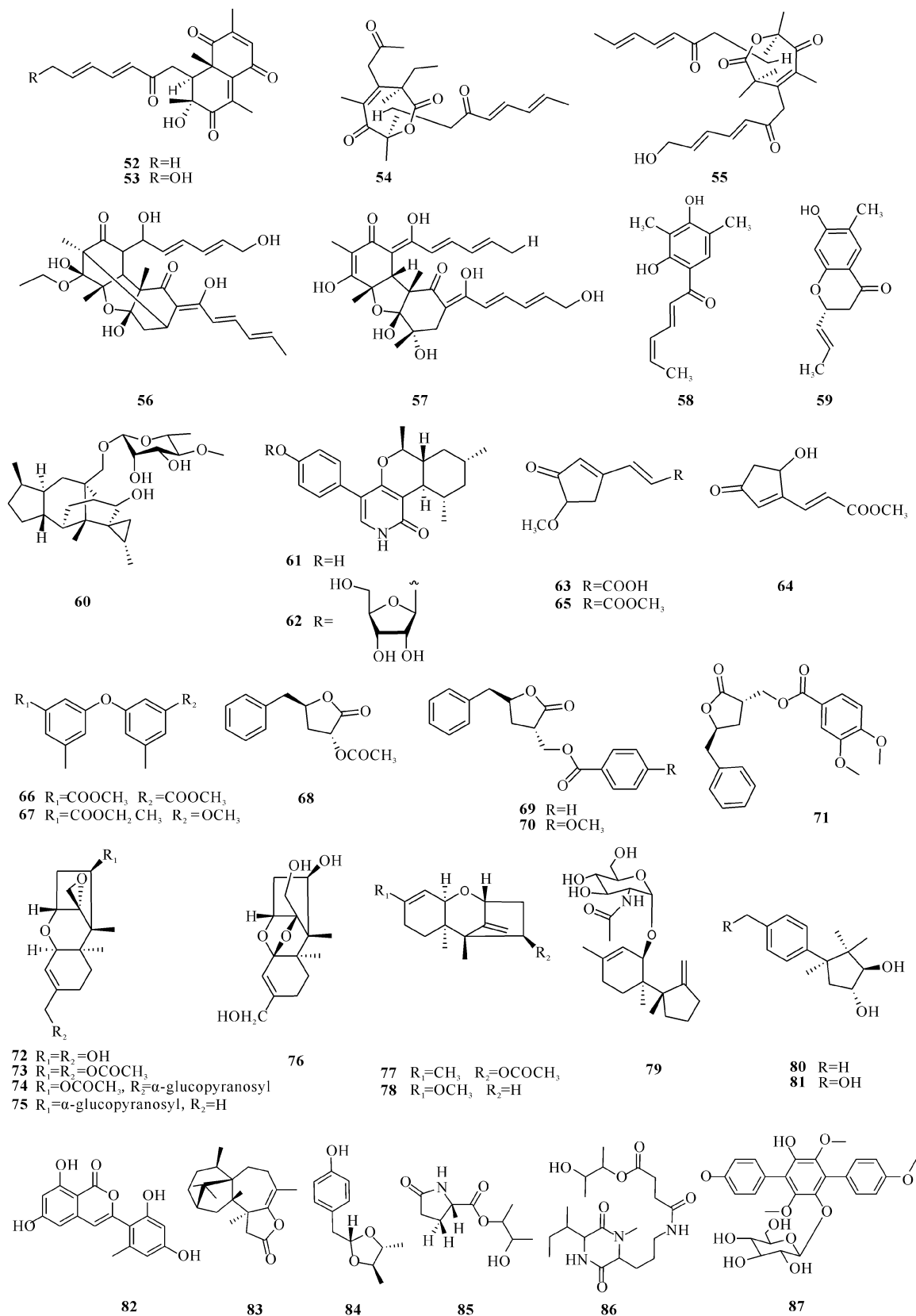


图4 其他化合物 52-87

Fig. 4 Other compounds 52-87

表 1 海洋来源木霉属真菌的次生代谢产物及其生物活性(2012 - 2021)

Table 1 Secondary metabolites and biological activities from marine-derived *Trichoderma* sp. fungi (2012 - 2021)

来源 Source	地点 Place	编号 No.	菌株种类 Species of stains	生物活性 Biological activity	参考文献 References
海扇 Sea fan	/	1.2	<i>Trichoderma aureoviride</i> PSU - F95	抗菌活性 Antimicrobial activity	[13]
海绵 Sponge	以色列东地中海海岸 East Mediterranean coast of Israel	12 - 19	<i>Trichoderma atroviride</i>	抗菌活性 Antimicrobial activity	[18]
	中国南海 The South China Sea	27 - 29	<i>Trichoderma</i> sp. SM 16	细胞毒活性 Cytotoxicity	[25]
	中国南海 The South China Sea	52 - 57	<i>Trichoderma reesei</i> (HN-2016-018)	细胞毒活性 Cytotoxicity	[33]
	中国南海 The South China Sea	87	<i>Trichoderma reesei</i> (HN-2016-018)	/	[41]
珊瑚 Coral	中国南海 The South China Sea	20 - 22	<i>Trichoderma harzianum</i> (XS-20090075)	抗菌活性 Antimicrobial activity	[21]
海星 Star fish	中国三亚 Sanya, China	47	<i>Trichoderma erinaceum</i> 011F1-1	/	[31]
	中国三亚 Sanya, China	48 - 51.66 - 71	<i>Trichoderma erinaceum</i> F1-1	细胞毒活性 Cytotoxicity	[32]
	中国南海 The South China Sea	58.59	<i>Trichoderma</i> sp. (collection No. AF007)	细胞毒活性 Cytotoxicity	[34]
海藻 Alga	中国威海 Weihai, China	35.36.82	<i>Trichoderma citrinoviride</i> A-WH-20-3	植物毒活性 Phytotoxicity	[28]
	/	25	<i>Trichoderma longibrachiatum</i>	抗菌活性 Antimicrobial activity	[23]
	中国烟台 Yantai, China	37 - 44	<i>Trichoderma virens</i> Y13-3	植物毒活性 Phytotoxicity	[29]
	中国大连 Dalian, China	46	<i>Trichoderma virens</i> RR-dl-6-8	植物毒活性 Phytotoxicity	[30]
	帕劳海域 Palau waters	30 - 34	<i>Trichoderma</i> cf. <i>brevicom pactum</i>	抗菌活性 Antimicrobial activity	[26.27]
	中国大连 Dalian, China	72 - 81	<i>Trichoderma brevicom pactum</i> ADL-92	抗菌活性 Antimicrobial activity	[38]
	中国威海 Weihai, China	83	<i>Trichoderma longibrachiatum</i> A-WH-20-2	植物毒活性 Phytotoxicity	[39]
红树林 Mangrove	中国海南省 Hainan Province, China	8.9	<i>Trichoderma harzianum</i> D13	抗菌活性 Antimicrobial activity	[16]
	中国海南省 Hainan Province, China	23.24	<i>Trichoderma</i> sp. Xy24	细胞毒活性 Cytotoxicity	[22]
	中国南海 The South China Sea	26	<i>Trichoderma harzianum</i> R1	抗菌活性 Antimicrobial activity	[24]
	中国南海 The South China Sea	84 - 86	<i>Trichoderma atroviride</i> G20-12	/	[40]
沉积物 Sediment	中国闽河口 Min River Estuary of China	3 - 5	<i>Trichoderma citrinoviride</i>	细胞毒活性 Cytotoxicity	[14]
	中国闽河口 Min River Estuary of China	10.11	<i>Trichoderma asperellum</i>	细胞毒活性 Cytotoxicity	[17]
	中国渤海 Bohai Sea of China	60	<i>Trichoderma harzianum</i> R5	杀虫活性 Insecticidal activities	[35]
	中国福建 Fujian, China	63 - 65	<i>Trichoderma atroviride</i> H548	抗菌活性 Antimicrobial activity	[37]
其他 Others	日本青森县 Aomori County, Japan	6.7	<i>Trichoderma</i> sp. TPU1237	PTP1B 酶抑制活性 PTP1B inhibitory activities	[15]

2 展望

海洋来源木霉属真菌因其具有显著的药理活性和药用价值,近年来受到越来越多的关注,有成为产生具有生物活性的次生代谢产物的潜力海洋真菌来源。近十年来,木霉属真菌次生代谢产物主要是从海绵、红树林、海藻、珊瑚、海星、海洋沉积物中分离出来,其中海绵和红树林是海洋来源木霉属真菌的重要宿主。从木霉属真菌次生代谢产物中共分离出新化合物 87 个,包括萜类(36.7%)、肽类(12.3%)、聚酮(9.2%)。这些新化合物具有抗菌、抗病毒、细胞毒等多种生物活性,在抗微生物活性方面受到人们青睐,尤其是抗农业致病菌的应用(如稻瘟病菌、尖孢镰刀菌和炭疽病菌等)。此外,木霉属真菌次生代谢产物对有害海洋浮游植物有显著的抑制作用,说明木霉属真菌在生物防治方面有光明前景。

木霉属真菌的开发还存在一些尚需完善的问题:(1)木霉属海洋样本的来源较窄,需要扩大筛选,提高获得木霉属真菌的概率;(2)次生代谢产物的新颖成分仍有待进一步研究;(3)木霉属是生防菌中研究最多的植物病原拮抗真菌,医药领域的应用相对较少,并且次生代谢产物的活性研究不够深入。

综上所述,今后对木霉属真菌次生代谢产物的研究可从以下方面展开:(1)化合物的获得:通过改变培养方法、代谢组学分析方法、基因组激活沉默的基因簇和先导化合物结构修饰,以期获得更多化学结构新颖且具有特异活性的化合物,并对重要次生代谢产物生物合成相关的基因进行确认,以阐明生物合成途径;(2)计算机辅助药物筛选:对木霉属真菌次生代谢产物的构效关系进行计算机虚拟药物筛选,确定具体作用靶点;(3)药理筛选和新药研发:对木霉属真菌次生代谢产物的药理机制进行深入研究,抗菌和细胞毒活性是未来研究的重要领域。

参考文献

- [1] 易茜茜,丁万隆,李勇. 木霉菌及其对植物真菌病害的防治机制[J]. 中国农学通报, 2009, 25(20): 228-231.
- [2] LI T T, DING T, LI J R. Medicinal purposes: Bioactive metabolites from marine-derived organisms [J]. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2019, 19(2): 138-164.
- [3] SU D Q, DING L J, HE S. Marine-derived *Trichoderma* species as a promising source of bioactive secondary metabolites [J]. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2018, 18(20): 1702-1713.
- [4] SUN W W, WU W H, LIU X L, et al. Bioactive compounds isolated from marine-derived microbes in China: 2009 – 2018 [J]. Marine Drugs, 2019, 17(6): 339. DOI: 10.3390/md17060339.
- [5] XU J Z, YI M Q, DING L J, et al. A review of anti-inflammatory compounds from marine fungi, 2000 – 2018 [J]. Marine Drugs, 2019, 17(11): 636. DOI: 10.3390/md17110636.
- [6] YANG X L, LIU J P, MEI J H, et al. Origins, structures and bioactivities of secondary metabolites from marine-derived *Penicillium* fungi [J]. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2021, 21(15): 2000-2019.
- [7] HAN C Z. Advances in utilization of antagonistic *Trichoderma* spp. against plant pathogens [J]. Jiangsu Journal of Agricultural Sciences, 2016, 32(4): 946-952.
- [8] CUMMINGS N J, AMBROSE A, BRAITHWAITE M, et al. Diversity of root-endophytic *Trichoderma* from Malaysian Borneo [J]. Mycological Progress, 2016, 15(5): 50. DOI: 10.1007/s 115 57-016-1192-x.
- [9] ZHANG J L, TANG W L, HUANG Q R, et al. *Trichoderma*: A treasure house of structurally diverse secondary metabolites with medicinal importance [J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 723828. DOI: 10.3389/fmicb.2021.723828.
- [10] LI M F, LI G H, ZHANG K Q. Non-volatile metabolites from *Trichoderma* spp. [J]. Metabolites, 2019, 9(3): 58. DOI: 10.3390/metabo9030058.
- [11] KESWANI C, MISHRA S, SARMA B K, et al. Unraveling the efficient applications of secondary metabolites of various *Trichoderma* spp. [J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2013, 98(2): 533-544.
- [12] 庞子萱, 吴季恒, 严豪, 等. 聚酮类化合物研究进展[J/OL]. 食品与发酵工业: 1-13. [2021-6-23]. <https://doi.org/10.13995/j.cnki.11-1802/ts.028069>. DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.028069.
- [13] KHAMTHONG N, RUKACHAISIRIKUL V, TAD-PETCH K, et al. Tetrahydroanthra quinone and xanthone derivatives from the marine-derived fungus *Trichoderma aureoviride* PSU-F95 [J]. Archives of Pharmacal Research, 2012, 35(3): 461-468.
- [14] CHEN L, ZHANG Q Q, HU X, et al. Novel cytotoxic metabolites from the marine-derived fungus *Trichoderma citrinoviride* [J]. Heterocycles, 2014, 89(1): 189-196.
- [15] YAMAZAKI H, SAITO R, TAKAHASHI O, et al. Trichoketides A and B, two new protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors from the marine-derived fungus

- Trichoderma* sp. [J]. The Journal of Antibiotics, 2015, 68(10):628-632.
- [16] ZHAO D L, ZHANG X F, HUANG R H, et al. Anti-fungal nafuredin and epithiodiketo piperazine derivatives from the mangrove-derived fungus *Trichoderma harzianum* D13 [J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11:1495. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01495.
- [17] CHEN L, ZHONG P, PAN J R, et al. Asperelines G and H, two new peptaibols from the marine-derived fungus *Trichoderma asperellum* [J]. Heterocycles, 2013, 87(3):645-655.
- [18] PANIZEL I, YARDEN O, ILAN M, et al. Eight new peptaibols from sponge-associated *Trichoderma atroviride* [J]. Marine Drugs, 2013, 11(12):4937-4960.
- [19] REINO J L, GUERRERO R F, HERNÁNDEZ GALÁN R, et al. Secondary metabolites from species of the biocontrol agent *Trichoderma* [J]. Phytochemistry Reviews, 2008, 7(1):89-123.
- [20] CARDOZA R E, MALMIERCA M G, HERMOSA M R, et al. Identification of loci and functional characterization of trichothecene biosynthesis genes in filamentous fungi of the genus *Trichoderma* [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2011, 77(14):4867-4877.
- [21] SHI T, SHAO C L, LIU Y, et al. Terpenoids from the coral-derived fungus *Trichoderma harzianum* (XS-20090075) induced by chemical epigenetic manipulation [J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11:572. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00572.
- [22] ZHANG M, LIU J M, ZHAO J L, et al. Two new diterpenoids from the endophytic fungus *Trichoderma* sp. Xy24 isolated from mangrove plant *Xylocarpus granatum* [J]. Chinese Chemical Letters, 2016, 27(6):957-960.
- [23] MIAO F P, LIANG X R, YIN X L, et al. Absolute configurations of unique harziane diterpenes from *Trichoderma* species [J]. Organic Letters, 2012, 14(15):3815-3817.
- [24] QIN C, HU Z B, XIONG Y H, et al. A new sesquiterpene derivative from the mangrove endophytic fungus *Trichoderma harzianum* (Strain No. R1) [J]. Chemistry of Natural Compounds, 2021, 57(2):312-314.
- [25] CUI J, SHANG R Y, SUN M, et al. Trichoderma A-C, cadinane sesquiterpenes from a marine sponge symbiotic *Trichoderma* sp. SM16 fungus [J]. Chemistry & Biodiversity, 2020, 17(4):e2000036. DOI: 10.1002/cbdv.202000036.
- [26] YAMAZAKI H, YAGI A, TAKAHASHI O, et al. Antifungal trichothecene sesquiterpenes obtained from the culture broth of marine-derived *Trichoderma* cf. *brevicompectum* and their structure-activity relationship [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2020, 30(17):127375. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127375.
- [27] YAMAZAKI H, TAKAHASHI O, KIRIKOSHI R, et al. Epipolythiodiketopiperazine and trichothecene derivatives from the NaI-containing fermentation of marine-derived *Trichoderma* cf. *brevicompectum* [J]. The Journal of Antibiotics, 2020, 73(8):559-567.
- [28] LIU X H, HOU X L, SONG Y P, et al. Cyclonerane sesquiterpenes and an isocoumarin derivative from the marine-alga-endophytic fungus *Trichoderma citrinoviride* A-WH-20-3 [J]. Fitoterapia, 2020, 141:104469. DOI: 10.1016/j.fitote.2020.104469.
- [29] SHI Z Z, FANG S T, MIAO F P, et al. Trichocarotins A-H and trichocadinin A, nine sesquiterpenes from the marine-alga-epiphytic fungus *Trichoderma virens* [J]. Bioorganic Chemistry, 2018, 81:319-325.
- [30] SONG Y P, SHI X S, WANG B G, et al. Cadinane and carotane derivatives from the marine algicolous fungus *Trichoderma virens* RR-dl-6-8 [J]. Fitoterapia, 2020, 146:104715. DOI: 10.1016/j.fitote.2020.104715.
- [31] XIE Z L, LI H J, WANG L Y, et al. Trichodermaerin, a new diterpenoid lactone from the marine fungus *Trichoderma erinaceum* associated with the sea star *Acanthaster planci* [J]. Natural Product Communications, 2013, 8(1):67-68.
- [32] GUO Y W, GONG B Q, YUAN J, et al. l-Phenylalanine alters the privileged secondary metabolite production in the marine-derived fungus *Trichoderma erinaceum* F1-1 [J]. Journal of Natural Products, 2020, 83(1):79-87.
- [33] REHMAN S U, YANG L J, ZHANG Y H, et al. Sorbicillinoid derivatives from sponge-derived fungus *Trichoderma reesei* (HN-2016-018) [J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11:1334. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01334.
- [34] LAN W J, ZHAO Y, XIE Z L, et al. Novel sorbicillin analogues from the marine fungus *Trichoderma* sp. associated with the seastar *Acanthaster planci* [J]. Natural Product Communications, 2012, 7(10):1337-1340.
- [35] LIANG X R, MA X Y, JI N Y. Trichosordarin A, a norditerpene glycoside from the marine-derived fungus *Trichoderma harzianum* R5 [J]. Natural Product Research, 2020, 34(14):2037-2042.
- [36] WU B, OESKER V, WIESE J, et al. Two new antibiot-

- ic pyridones produced by a marine fungus, *Trichoderma* sp. strain MF106 [J]. *Marine Drugs*, 2014, 12(3): 1208-1219.
- [37] TANG X X, LIU S Z, SUN Y Y, et al. New cyclopentenoneacrylic acid derivatives from a marine-derived fungus *Trichoderma atroviride* H548 [J]. *Natural Product Research*, 2021, 35(21): 3772-3779.
- [38] SHI Z Z, LIU X H, LI X N, et al. Antifungal and antimicrobial trichothecene sesquiterpenes from the marine algal fungus *Trichoderma brevicompactum* A-DL-9-2 [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(52): 15440-15448.
- [39] ZOU J X, SONG Y P, JI N Y. Deoxytrichodermaerin, a harziane lactone from the marine algal fungus *Trichoderma longibrachiatum* A-WH-20-2 [J]. *Natural Product Research*, 2019, 35(2): 216-221.
- [40] LU X, TIAN L, CHEN G, et al. Three new compounds from the marine-derived fungus *Trichoderma atroviride* G20-12 [J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2012, 14(7): 647-651.
- [41] REHMAN S U, WU J S, YANG L J, et al. One new terphenyl glycoside from a sponge-derived fungus *Trichoderma reesei* (HN-2016-018) [J]. *Natural Product Communications*, 2020, 15(2): 1934578X-20907753. DOI:10.1177/1934578X20907753.

Research Progress on Secondary Metabolites from Marine-derived *Trichoderma* sp. in the Past Decade

YANG Xiliang^{1,2}, REN Mengyao², LIU Qian¹, WANG Chao², WANG Qiang²

(1. Department of Pharmacy, School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430081, China; 2. Hubei Province Key Laboratory of Occupational Hazard Identification and Control, Institute of Infection, Immunology and Tumor Microenvironments, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430081, China)

Abstract: *Trichoderma* spp. is a kind of fungi group that widely exists in soil in nature, belonging to species of *Trichoderma*, compendium of Moniliales, phylum of Deuteromycotina. *Trichoderma* sp. fungi in the ocean can produce more secondary metabolites with novel structure and unique biological activity because of their special environment of high salt, high pressure and hypoxia. The secondary metabolites of *Trichoderma* sp. mainly include polyketides, peptides, terpenoids and other types. These compounds have a variety of biological activities such as cytotoxicity, antibacterial and enzyme inhibition. This article reviews the new secondary metabolites isolated from marine-derived *Trichoderma* sp. fungi in recent ten years, and summarizes the biological activities of these new compounds for future research.

Key words: *Trichoderma* sp., fungi, secondary metabolites, natural products, biological activity

责任编辑: 陆雁, 唐淑芬



微信公众号投稿更便捷

联系电话: 0771-2503923

邮箱: gxkx@gxas.cn

投稿系统网址: <http://gxkx.ijournal.cn/gxkx/ch>