

## ◆特邀专稿◆

## 红树林来源真菌生物碱类天然产物研究进展\*

杨登峰<sup>1\*\*</sup>, 黄艳冰<sup>1</sup>, 潘丽霞<sup>2</sup>, 李红亮<sup>1</sup>, 阳丽艳<sup>2</sup>

(1. 广西科学院, 广西海洋科学院(广西红树林研究中心), 广西海洋天然产物与组合生物合成化学重点实验室, 广西南宁 530007; 2. 广西科学院非粮生物质技术全国重点实验室, 广西南宁 530007)

**摘要:**海洋天然产物在药物开发方面一直发挥着非常重要的作用。红树林作为特殊的生态系统,蕴含着丰富的微生物资源,是新型药物先导化合物发现的优质天然资源宝库。红树林来源真菌生物碱通常结构新颖,生物活性显著,是理想的新药先导化合物,具有良好的研究和应用价值。近年来,红树林来源真菌生物碱类天然产物研究日益发展,本文根据生物碱的不同来源,按照鸟氨酸系、色氨酸系、苯丙氨酸系、邻氨基苯甲酸系、二酮哌嗪类以及其他类生物碱进行分类,总结了2015-2021年红树林来源真菌中挖掘到的116个新颖的生物碱类次级代谢产物及其生物活性,拟为红树林来源真菌生物碱类次级代谢产物的研究提供参考。

**关键词:**红树林;真菌;次级代谢产物;生物碱;生物活性

中图分类号:Q936 文献标识码:A 文章编号:1002-7378(2023)04-0349-14

DOI:10.13657/j.cnki.gxkxyb.20231226.002

红树林是地处热带和亚热带地区的独特潮间带生态系统,具有高盐分、强还原、密潮汐、矿物质富饶等独特的生态环境,被誉为“海上的森林”<sup>[1,2]</sup>。特殊生存环境中的真菌作为一类新型的微生物资源,其生存环境特殊(特境)或生存策略(环境适应或物种间互作机制)的特殊性使其具备了独特的代谢和防御系统,进而可以产生结构独特新颖的次级代谢产物,已被证实是新型药物先导化合物发现的重要优质源泉。红树林来源真菌作为特殊生境的一大类群,其生理生化特点更加鲜明,次级代谢产物合成更具特色。因此,对广西红树林来源真菌所产生的先导化合物的研

究必将提高北部湾海洋资源的利用度,加快海洋药物开发的步伐。红树林来源真菌次级代谢产物中存在一系列结构新颖、活性良好的生物活性化合物,包括生物碱、聚酮类、肽类、萜类、萜醌等<sup>[3-5]</sup>。其中生物碱类化合物不仅具有十分独特和复杂的化学结构,而且还表现出较强的抗肿瘤、抗病毒、抗菌和抗炎等多种生物活性,因此在医药及天然产物开发研究等众多领域中具有广阔的应用前景<sup>[6,7]</sup>。

一般情况下,氨基酸的氮原子的数量、位置和碳骨架的类型是影响生物碱类型的重要因素。因此,本文以氨基酸前体为依据对生物碱进行分类,在前人研究的基础上综述了从2015-2021年红树林来源真菌

收稿日期:2023-09-11

修回日期:2023-11-20

\* 国家自然科学基金项目(31960203),广西科技基地与人才专项(桂科 AD23023007)和广西海洋天然产物与组合生物合成化学重点实验室科研业务费项目(GXNNPC2020007)资助。

## 【第一作者简介】

杨登峰(1979-),男,研究员,主要从事海洋天然产物及其合成生物学的研究,E-mail:dengfengyang@163.com。

## 【\*\*通信作者】

## 【引用本文】

杨登峰,黄艳冰,潘丽霞,等.红树林来源真菌生物碱类天然产物研究进展[J].广西科学院学报,2023,39(4):349-362.

YANG D F, HUANG Y B, PAN L X, et al. Research Progress of Alkaloids Natural Products from Marine Mangrove Fungi [J]. Journal of Guangxi Academy of Sciences, 2023, 39(4): 349-362.

中发现的 116 个新生物碱类化合物,包括鸟氨酸系生物碱 17 个、色氨酸系生物碱 48 个、苯丙氨酸系生物碱 4 个、邻氨基苯甲酸系生物碱 6 个、二酮哌嗪类生物碱 28 个和其他类生物碱 13 个,并对这些化合物的结构和活性进行了介绍,拟为红树林来源真菌生物碱类次级代谢产物的研究提供参考。

## 1 鸟氨酸系生物碱

鸟氨酸系生物碱主要是由 L-鸟氨酸参与合成的一类生物碱。在不同生物中,L-鸟氨酸的合成途径有所不同:在动物体内,L-鸟氨酸由 L-精氨酸在精氨酸酶的催化下生成;在植物中,L-鸟氨酸主要由 L-谷氨酸生成;在微生物体内,L-鸟氨酸主要以谷氨酸为前体,经历多步酶促反应生成。

红树林来源真菌主要通过 L-鸟氨酸来合成吡咯烷类生物碱和吡咯里西啶类生物碱。Wang 等<sup>[8]</sup>从海南东寨港红树林树根分离到的枝孢属真菌 *Cladosporium* sp. HNWSW-1 中发现了两种新的含琥珀酰亚胺衍生物 Cladosporitins A (1) 和 B (2),化合物 2 对人肝癌细胞株 BEL-7042、人慢性髓原白血病细胞株 K562 和人胃癌细胞株 SGC-7901 均有细胞毒性,细胞半抑制浓度(即某一物质诱导肿瘤细胞凋亡达到 50% 效果时的浓度,IC<sub>50</sub> 值)分别为 (29.4 ± 0.35)、(25.6 ± 0.47)、(41.7 ± 0.71) μmol/L。Cui 等<sup>[9]</sup>从红树林内生真菌花斑曲霉 *Aspergillus versicolor* SYSU-SKS025 中分离得到一对自然界中较罕见的 3-芳基异唑啉酮对映体:(+)-asperglactam A (3)、(-)-asperglactam A (3),并对其进行 α-葡萄糖苷酶抑制活性评估,结果显示这对对映异构体对 α-葡萄糖苷酶均具有中等抑制活性,IC<sub>50</sub> 值为 50 - 190 μmol/L。Yang 等<sup>[10]</sup>从南海红树林轮层炭菌属真菌 *Daldinia eschscholtzii* HJ001 提取物中获得一种新的细胞松弛素代谢物[11]-细胞松弛素-5 (6),13-二烯-1,21-二酮-7,18-二羟基-16,18-二甲基-10-苯基-(7S\*,13E\*,16S\*,18R\*) (4),该化合物对大肠杆菌 *Escherichia coli*、金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 和蜡样芽胞杆菌 *Bacillus cereus* 的抗菌活性较弱,对副溶血性弧菌 *Vibrio parahaemolyticus* 和溶藻弧菌 *Vibrio alginolyticus* 的最小抑制浓度 (MIC) 相同,均为 50 μg/mL。Guo 等<sup>[11]</sup>从红树林植物根际土壤帚枝霉属真菌 *Sarocladium kiliense* HDN11-112 中分离到两个新的环二肽类化合物 Sa-roclides A 和 B (5 和 6),化合物 5、6 对 5 种癌细胞

和 4 种致病微生物均无活性,但化合物 5 具有降脂作用。Wang 等<sup>[12]</sup>从海南省东寨港红树林保护区采集到的木果 *Xylocarpus granatum* 树茎的内生炭角菌属真菌 *Xylaria* sp. HNWSW-2 中发现了一种新的细胞松弛素衍生物 Xylarisin B (7),但该化合物没有明显的乙酰胆碱酯酶和 α-葡萄糖苷酶抑制活性。Chen 等<sup>[13]</sup>从红树林内生篮状菌属真菌 *Talaromyces* sp. HZ-YX1 中获得一种特殊的生物碱 Talaramide A (8),该化合物是第 2 个具有独特氧化三环系统的生物碱,它对分枝杆菌 *Mycobacterium* PknG 有较好的抑制作用,IC<sub>50</sub> 值为 55 μmol/L。Ding 等<sup>[14]</sup>从 2 种红树林真菌(菌株 K38 和 E33)的共培养液中分离出一种新的 Nonadride 衍生物(-)-byssochlamic acid imide (9),生物活性测定初步表明化合物 9 对禾谷镰刀菌 *Fusarium graminearum* 具有一定的体外抗真菌活性。Qi 等<sup>[15]</sup>从福建省集美红树林根际土壤中分离得到弯孢聚壳属真菌 *Eutypella scoparia* 1 - 15,并从这些菌株中分离得到两个新化合物 Scoparasin C (10) 和 Scoparasin D (11),其中化合物 11 对 4 种癌细胞株(包括 A375、A549、HepG2 和 MCF-7)表现出有效的细胞毒性,IC<sub>50</sub> 值为 1.08 - 3.51 μmol/L。Meng 等<sup>[16]</sup>从红树林植物内生青霉菌 *Penicillium brocae* MA-231 中分离得到一种新的多羟基二氢吡喃[2,3-*c*]吡咯-4,5-二酮衍生物 Pyranonigrin F (12),该化合物对广谱的人类、水生和植物病原体均表现出显著的生物活性。Zhou 等<sup>[17]</sup>从红树林植物内生青霉菌 *Penicillium* sp. GD6 中分离得到一种新的吡咯里西啶类生物碱 Penibruguieramine A (13),该生物碱具有一种全新的 1-烯丙基-2-甲基-8-羟甲基吡咯烷-3-酮骨架结构。Wang 等<sup>[18]</sup>从福建省红树林秋茄树 *Kandelia obovata* 根际土壤中分离得到枝顶孢霉属真菌 *Acremonium citrinum*. MMF4,并从该真菌培养产物中获得一个新化合物 Dietziamide C (14),该化合物是一个内消旋体;对化合物 14 进行 HeLa 细胞株的细胞毒性试验,结果显示该化合物对 HeLa 细胞株的 IC<sub>50</sub> 值 > 40 μmol/L。Li 等<sup>[19]</sup>从两株海洋曲霉属真菌 *Aspergillus versicolor* IMB17-055 和 *Aspergillus chevalieri* IMB18-208 的共培养产物中挖掘新的抗菌代谢物,从中分离得到已知的主产物 Burnettramnic acid A 和 3 个新的吡咯里西啶类化合物 Burnettramnic acids C - E (15 - 17),3 个新化合物均对白色念珠菌 *Candida albicans*、新月弯孢菌 *Curvularia lunata*、镰刀菌属 *Fusarium* sp. 和链格

孢菌 *Alternaria* sp. 表现出显著的抗真菌活性, MIC 值为 0.5 - 64.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。化合物 1 - 17 的结构如图 1 所示。

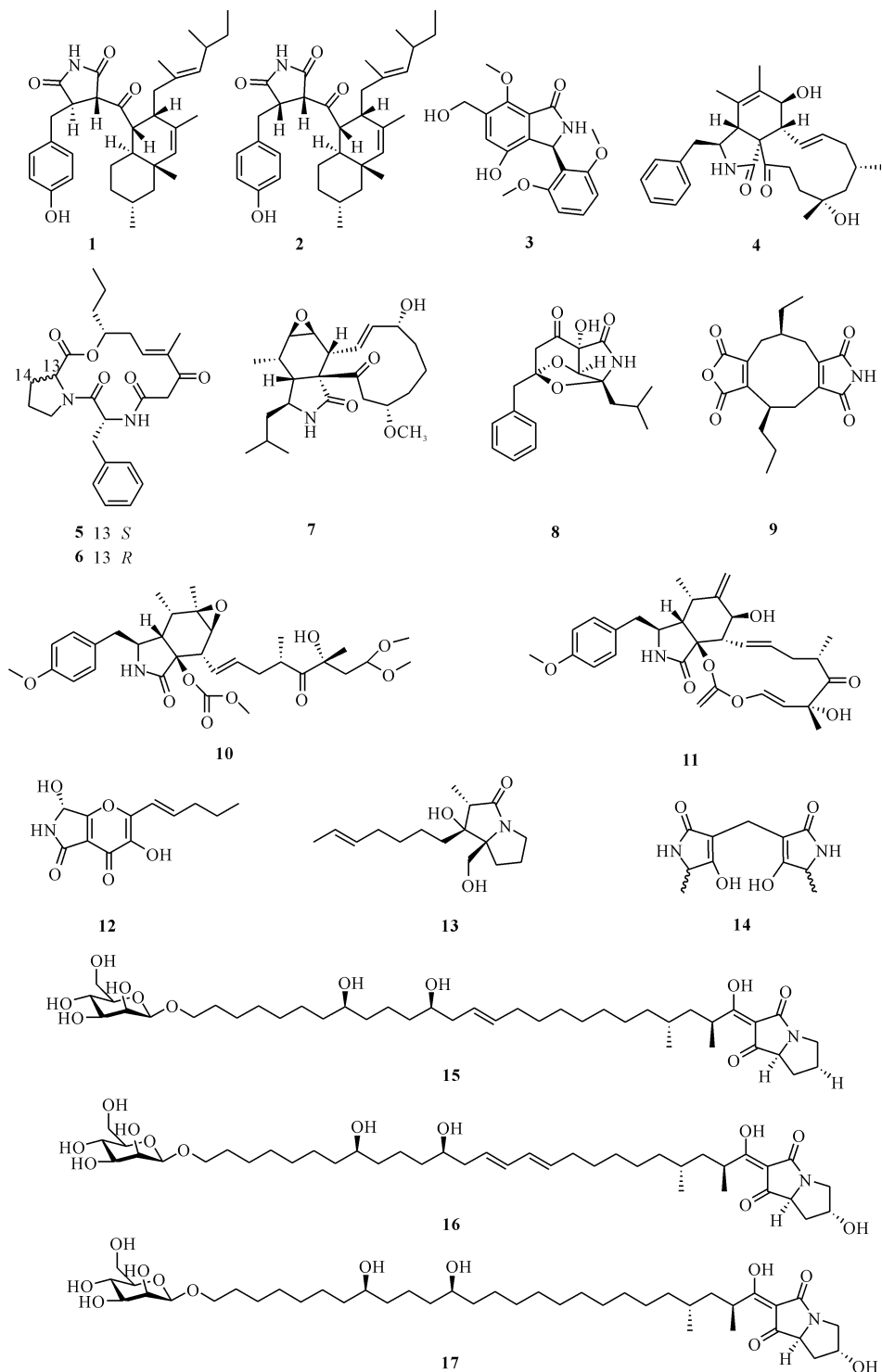


图 1 化合物 1 - 17 的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1 - 17

## 2 色氨酸系生物碱

L-色氨酸是含有吲哚环结构的芳香氨基酸, 经莽

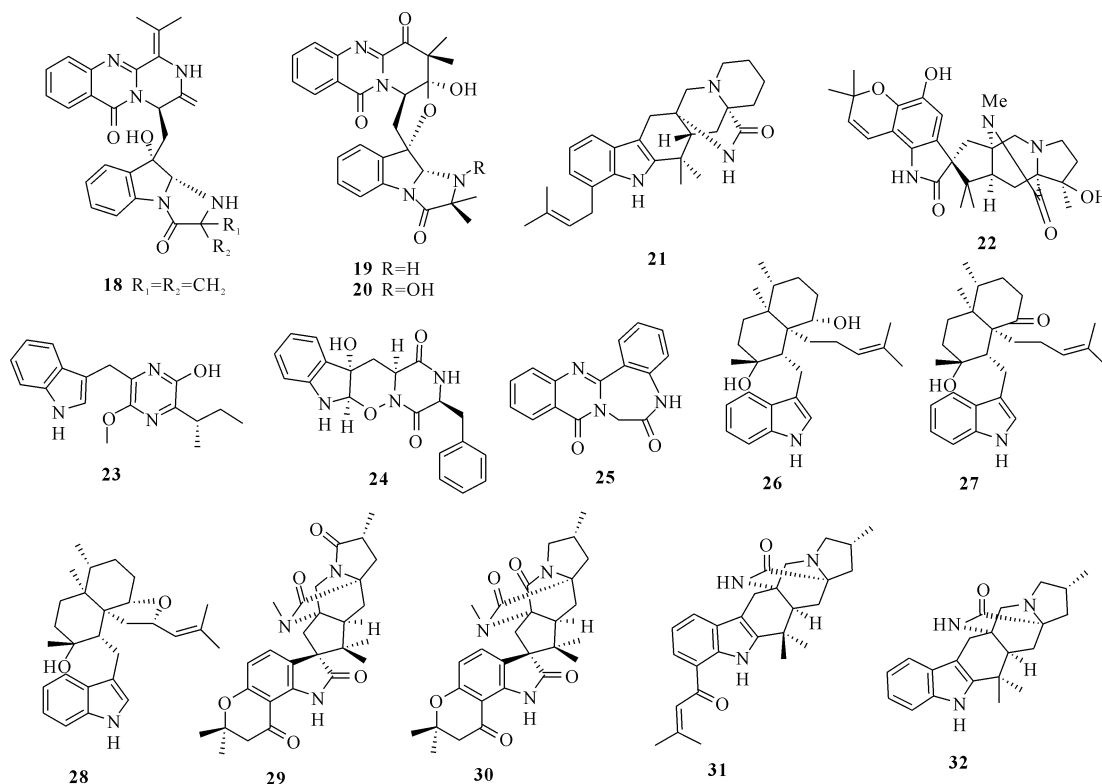
草酸途径由邻苯基苯甲酸合成而来, 是众多吲哚类生物碱的合成前体。Zhang 等<sup>[20]</sup>从青霉菌 *Penicillium* sp. L129 中分离得到一种新型 L-色氨酸来源的生物

碱 Quinadoline D (**18**); 进一步采用噻唑蓝 (MTT) 法检测化合物对 MCF-7、A549、U87 和 PC3 癌细胞株的细胞毒性, 同时还研究了该化合物的抑菌活性, 结果显示 Quinadoline D (**18**) 没有明显的抗癌抗菌活性。Yu 等<sup>[21]</sup> 从红树林根部内生新萨托菌属真菌 *Neosartorya udagawae* HDN13-313 中分离得到两个新化合物 Neosartoryadins A (**19**) 和 B (**20**), 它们均具有独特的 6/6/6/5 噻唑啉四环结构, 并表现出抗甲型 H1N1 流感病毒的活性,  $IC_{50}$  值分别为 66、58  $\mu\text{mol/L}$ 。Zhang 等<sup>[22]</sup> 从青霉菌 *Penicillium oxalicum* EN-201 中分离鉴定了一种新的、具有哌啶结构的异戊二烯化吡啶生物碱 Penioxamide A (**21**), 化合物 **21** 在双环[2.2.2]重氮辛烷环上具有罕见的反向相对构型, 并表现出较强的卤虫致死活性, 半数致死量 ( $LD_{50}$ ) 值为 5.6 mmol/L。Zheng 等<sup>[23]</sup> 从红树林根际土壤来源微紫青霉菌 *Penicillium janthinellum* HK1-6 中分离到一种新的异戊二烯吡啶生物碱, 命名为 Paraherquamide J (**22**); 对化合物 **22** 进行卤虫致死活性检测, 未发现其有明显活性。Li 等<sup>[24]</sup> 从红树林来源青霉菌 *Penicillium* sp. IMB17-046 中发现了一种新的吡嗪生物碱 Trypilepyrazinol (**23**); Trypilepyrazinol (**23**) 具有广谱抗病毒活性, 包括人类免疫缺陷病毒 (HIV)、丙型肝炎病毒 (HCV) 和甲型流感病毒 (IAV),  $IC_{50}$  值为 0.5–7.7  $\mu\text{mol/L}$ , 同时还显示出对幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 的抗菌活性, MIC 值为 1–16  $\mu\text{g/mL}$ 。Li 等<sup>[25]</sup> 从红树林沼泽沉积物来源的青霉菌 *Penicillium raistrickii* IMB17-034 中分离得到化合物 Raistrickindole A (**24**) 和 Raisstrickin (**25**), Raistrickindole A (**24**) 是一种新的吡啶类生物碱, 含有一个特殊的吡嗪[1',2',2,3]-[1,2]恶嗪[6,5-*b*]吡啶四异环系统, Raisstrickin (**25**) 是一种新的苯并二氮杂卓衍生物, 化合物 **24** 和 **25** 均具有抗 HCV 活性。Zheng 等<sup>[26]</sup> 从红树林海榄雌 *Avicennia* L. 根部来源的正青霉菌 *Eupenicillium* sp. HJ002 中分离得到 3 个新的吡啶二萜 Penicilindoles A–C (**26–28**), 其中 Penicilindole A (**26**) 对人 A549 和 HepG2 细胞株具有细胞毒活性,  $IC_{50}$  值分别为 5.5、1.5  $\mu\text{mol/L}$ 。Yang 等<sup>[27]</sup> 从三亚采集的红树林来源青霉菌 *Penicillium* sp. SCSIO041218 的次级代谢产物中发现了 4 种新的异戊烯基吡啶生物碱 Mangrovamide D–G (**29–32**)。Cui 等<sup>[28]</sup> 从一株红树林内生间座壳属真菌 *Diaporthe phaseolorum* SKS019 分离得到 4 种新的色烯并[3,2-*c*]吡啶 Diapor-

phasines A–D (**33–36**), 这些化合物是首次从该属植物中分离得到的生物碱成分, 并且化合物 Diaporphasines A–D (**33–36**) 是具有独特的色烯并[3,2-*c*]吡啶核的生物碱的第 3 次报道。Cui 等<sup>[29]</sup> 从红树林来源间座壳属真菌 *Diaporthe* sp. SYSUHQ3 中分离得到两个新的异戊二烯异吡啶生物碱 Diaporisoindoles A (**37**)、B (**38**) 和一个罕见的二异戊二烯异吡啶二聚体 Diaporisoindole C (**39**), 其中 Diaporisoindole A (**37**) 表现出对结核分枝杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* 蛋白酪氨酸磷酸酶 B 的抑制活性,  $IC_{50}$  值为 4.2  $\mu\text{mol/L}$ 。Zhu 等<sup>[30]</sup> 从一种半红树林植物中分离得到青霉菌 *Penicillium chrysogenum* V11, 并从该菌中发现了一个特殊的 6/5/6/5/6/13 稠环系统的新化合物 Penochalasin K (**40**), 化合物 **40** 对炭疽病菌 *Colletotrichum gloeosporioides* 和丝核菌 *Rhizoctonia solani* 均表现出显著的抑制活性, MIC 值分别为 6.13、12.26  $\mu\text{mol/L}$ , 并对 MDA-MB-435、SGC-7901 和 A549 细胞株表现出显著的细胞毒性 ( $IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ )。Gao 等<sup>[31]</sup> 从红树林植物红海兰 *Rhizophora stylosa* Griff. 的新鲜内部组织中分离出的一株内生毛霉菌属真菌 *Mucor irregularis* QEN-189 中发现了 20 种结构多样的吡啶二萜, 包括 6 种新化合物 Rhizovarins A–F (**41–46**), 其中化合物 **41–43** 是所报道的吡啶二萜中结构最复杂的化合物。对这些化合物进行 HL-60 和 A-549 癌细胞株的抗肿瘤活性评价, 结果表明化合物 **41**、**42** 对 HL-60 和 A549 癌细胞株有抑制活性, 而化合物 **45** 只对 A549 癌细胞株有抑制活性<sup>[31]</sup>。Huang 等<sup>[32]</sup> 从一种半红树林药用植物中发现了青霉菌 *Penicillium chrysogenum* V11, 并从该菌株中分离得到两种新的球毛壳菌素 Penochalasin I (**47**) 和 Penochalasin J (**48**), 化合物 **47** 具有全新的 6/5/6/5/6/13 稠环系统, 它是球毛壳菌素类化合物中具有 C-5 和 C-20 连接六环结构的第一个化合物, 且对 MDA-MB-435 和 SGC-7901 细胞株具有明显的细胞毒性 ( $IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ ); 化合物 **48** 对梭状芽孢杆菌 *Clostridium prazmowski* 有显著的抑制活性 (MIC = 23.58–47.35  $\mu\text{mol/L}$ )。Cai 等<sup>[33]</sup> 从红树林植物卤蕨 *Acrostichum aureum* 的根际土壤中分离得到曲霉属真菌 *Aspergillus taichungensis* ZHN-7-07, 并从该菌中发现了 3 种新的吡啶二酮哌嗪生物碱 Okaramines S–U (**49–51**), 其中化合物 **49** 和 **50** 是异戊二烯化的吡啶二酮哌嗪生物碱; Okaramine S (**49**) 对 HL-60 细胞

株表现出显著的细胞毒活性,  $IC_{50}$  值为 0.78 mmol/L。Chen 等<sup>[34]</sup> 从红树林内生季也蒙酵母菌 *Meyerozyma guilliermondii* 中分离得到两种新的异吲哚啉酮 Meyeroguilines A 和 B (52 和 53)。Meng 等<sup>[35]</sup> 从泰国红树林根际土壤散囊菌属真菌 *Eurotium rubrum* MA-150 的提取物中分离出 3 种新的异棘豆素型吲哚二酮哌嗪生物碱 Rubrumazines A - C (54 - 56)。对化合物进行盐水虾致死活性评价, 其中化合物 54 和 56 有较好的活性,  $LD_{50}$  值为 9.85 - 29.8  $\mu\text{mol/L}$ 。Lv 等<sup>[36]</sup> 从海洋曲霉属真菌 *Aspergillus* sp. WHUF03110 的乙酸乙酯提取物中分离得到一种新的色喹啉类似物 Asperdiazapinone G (57), 但该化合物对 10 种革兰氏阴性菌、7 种革兰氏阳性菌以及耻垢分枝杆菌 *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607、白色念珠菌 *Monilia albicans* ATCC SC5314、白色念珠菌 *Monilia albicans* y-1-4 均无抑制活性。Cao 等<sup>[37]</sup> 从海南省东寨港红树林根际土壤来源枝孢属真菌 *Cladosporium* sp. HNWSW-1 中分离到一种新的  $\beta$ -碳碱衍生物 Cladospomine (58), 但化合物 58 对 HeLa、BEL-7402、K562 和 SGC-7901 细胞株没明显的细胞毒性, 也无  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性。Chen 等<sup>[38]</sup> 从红树林海棠 *Xylocarpus granatum* 根部内生青霉菌 *Penicillium steckii* SCSIO 41025 中

分离得到一种天然稀有的生物碱-N-氧化物: N-(6-羟基-2-氧代吲哚啉-3-基烯)-5'-甲氧基-5'-氧代丁基氧化胺 [N-(6-hydroxy-2-oxindolin-3-ylidene)-5'-methoxy-5'-oxobutyl-amine oxide] (59), 该化合物无明显的抗菌活性和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性。Chen 等<sup>[39]</sup> 从红树林内生真菌拟茎点霉属 *Phomopsis* sp. 33# 中分离得到 4 种新的色烯吡啶衍生物 Phochrodines A - D (60 - 63), 化合物 60 - 63 具有不寻常的 5H-色烯[4,3-b]吡啶骨架, 是发现的第一个天然存在的色烯吡啶。对这些化合物进行抗炎、抗氧化和细胞毒性的活性评价, 结果表明化合物 62 和 63 对一氧化氮有中等抑制活性,  $IC_{50}$  值分别为 49.0、51.0  $\mu\text{mol/L}$ , 化合物 63 对 DPPH 自由基具有较好的清除能力,  $IC_{50}$  值为 34.0  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[39]</sup>。Zheng 等<sup>[40]</sup> 从一株来自于南海红树林植物的曲霉属真菌 *Aspergillus* sp. 33241 的菌丝体中发现了一种新的芦马嗉肽 Aspergilumamide A (64)。Li 等<sup>[41]</sup> 在海南红树林内生青霉菌 *Penicillium* 299# 中发现了一种新的含末端氰基的苯二氮类生物碱(65), 该化合物对 5 株人肿瘤细胞株的体外细胞毒活性均为阴性。上述色氨酸系生物碱由于其结构的复杂性, 往往具有良好的生物学活性, 在生物合成途径和新酶的发现中具有深入研究的价值。化合物 18 - 65 的结构见图 2。



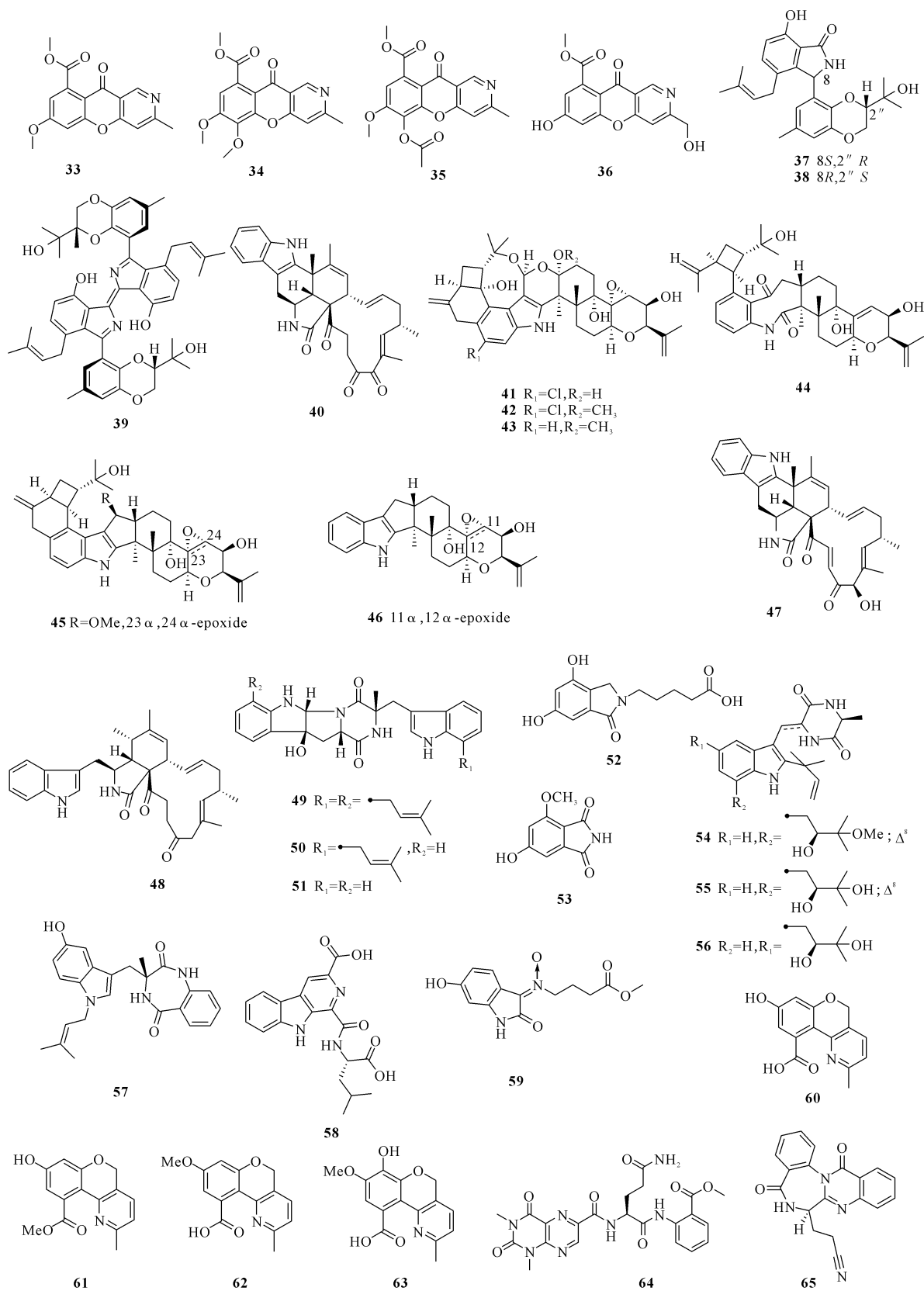


图2 化合物 18-65 的结构

Fig. 2 Structures of compounds 18-65

### 3 苯丙氨酸系生物碱

Zhou 等<sup>[42]</sup>从药用红树林植物角果木 *Ceriops tagal* 中分离得到的青霉菌 *Penicillium herquei* JX4 对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶具有明显的抑制活性。另外, 还从其生物活性提取物分离得到两对对乙酰氨基酚衍生物 Penicilqueis A - D (66 - 69), Penicilqueis A - D

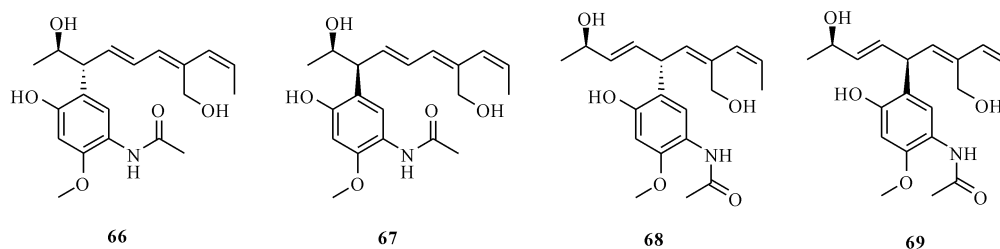


图3 化合物 66 - 69 的结构

Fig. 3 Structures of compounds 66 - 69

### 4 邻氨基苯甲酸系生物碱

邻氨基苯甲酸是 L-色氨酸生物合成过程中的一个关键中间体, 可参与吲哚类生物碱的合成。Chen 等<sup>[43]</sup>从广东省湛江红树林马齿苋 *Portulaca oleracea* 根际来源青霉菌 *Penicillium steckii* SCSIO 41025 中分离到 6 个新的 4-喹诺酮生物碱, 其中包括 4 种外消旋混合物 (±)-Oxyphenicolines A - D (70 - 73) 以及 Penicolines F (74) 和 G (75), 化合

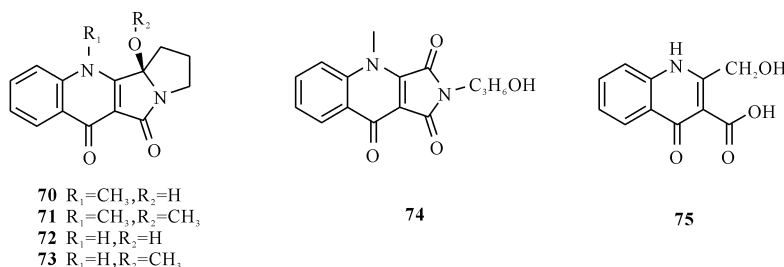


图4 化合物 70 - 75 的结构

Fig. 4 Structures of compounds 70 - 75

### 5 二酮哌嗪类生物碱

二酮哌嗪类生物碱 (Diketopiperazine alkaloids, DKPs) 主要是由 2 个氨基酸通过肽键缩合而成的环二肽 (Cyclic dipeptides), 稳定的六元环骨架结构使 DKPs 在药物化学中成为一个重要的药效团, 表现出多种生物活性与药理活性。Li 等<sup>[44]</sup>从红树林来源帚枝霉属真菌 *Sarocladium kiliense* HDN11-84 中分离出 3 种新的二酮哌嗪衍生物, 即 Saroclaazines A - C (76 - 78)。Saroclaazines A - B (76 和 77) 具有游离酰胺结构, 该结构首次发现于含硫芳族 DKPs

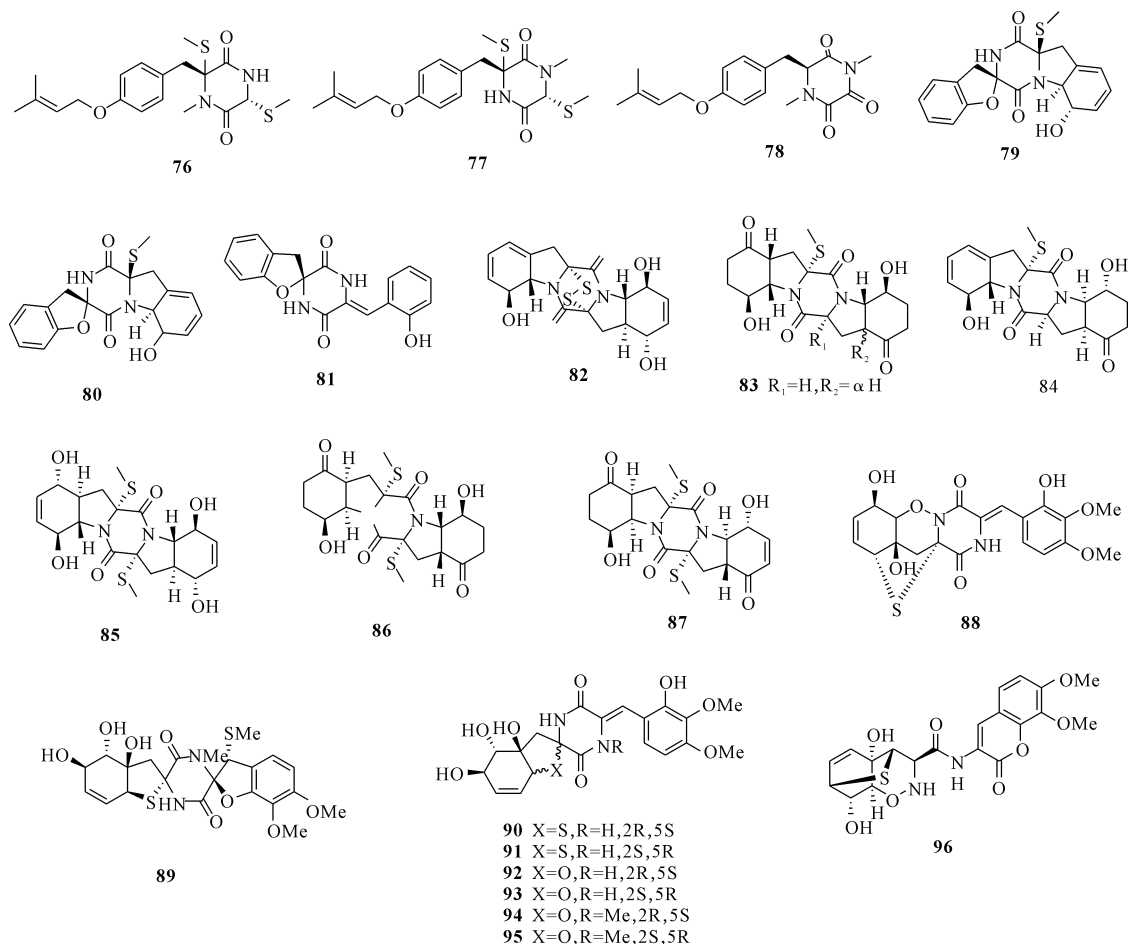
(66 - 69) 是首次分离到的、具有新骨架的对乙酰氨基酚衍生物, 且这些化合物对白菜黑斑病菌 *Alternaria brassicicola*、番石榴疫病 *Phytophthora parasitica* var. *nicotianae*、辣椒炭疽菌 *Colletotrichum capsici* 和水稻胡麻斑菌 *Bipolaris oryzae* 等 9 种植物病原真菌和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶具有广谱的抗真菌活性<sup>[42]</sup>。化合物 66 - 69 的结构如图 3 所示。

物 (±)-Oxyphenicolines A - D 分别含有一个 (±)-氧青霉烯醛和一个特殊的 6/6/5/5 四环体系, 该四环结构包含有罕见的四氢吡咯基结构。(±)-Oxyphenicolines A 对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的  $IC_{50}$  值为  $317.8 \mu\text{mol/L}$ , 高于阿卡波糖 ( $461.0 \mu\text{mol/L}$ ); 进一步的分子对接研究表明, (±)-Oxyphenicolines A 可能是通过氢键相互作用与  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性位点结合<sup>[43]</sup>。化合物 70 - 75 的结构如图 4 所示。

中; 对新化合物 (76 - 78) 进行 HeLa 细胞株细胞毒性测试, 结果显示化合物 77 的  $IC_{50}$  值为  $4.2 \mu\text{mol/L}$ 。Meng 等<sup>[45]</sup>从红树林植物内生青霉菌 *Penicillium brocae* MA-231 中发现了 4 个新二酮哌嗪类化合物: Spirobrocazines A - C (79 - 81) 和 Brocazine G (82), 化合物 82 对顺铂耐药的人卵巢癌细胞具有较强的细胞毒性, 对致病性金黄色葡萄球菌具有较强的抗菌活性。Meng 等<sup>[46]</sup>从红树林植物的新鲜组织中分离出青霉菌 *Penicillium brocae* MA-231, 并从该菌株中发现 5 种新型硫化二酮哌嗪衍生物 Penicbrocazines A - E (83 - 87), 对分离得到的化合物进

行 9 种肿瘤细胞株的细胞毒活性评价, 结果表明化合物 83 - 86 对部分菌株具有一定的抑菌活性。Zhu 等<sup>[47]</sup> 从红树林青霉菌 *Penicillium janthinellum* HDN13-309 中发现了 8 个新的二氧哌嗪类生物碱 Penispirozines A - H (88 - 95)。化合物 88 含有一种新型的吡嗪[1,2]恶氮甲啉与噻吩环系统, 化合物 89 具有 6/5/6/5/6 的五环结构和两个罕见的螺旋环中心。化合物 90 - 95 不仅具有螺旋-噻吩或螺旋-咪唑环体系, 而且具有五环部分的手性。Zhao 等<sup>[48]</sup> 从海南省红树林植物根际分离到的哈茨木霉 *Trichoderma harzianum* D13 显示出较强的抗真菌植物病原体活性; 进一步从其发酵产物中分离得到一个新的二酮哌嗪衍生物 Trichodermamide G (96), 与同源化合物相比, 化合物 96 具有独特的含硫桥的环状体系, 但其没有显著的抗植物致病真菌活性。Li 等<sup>[49]</sup> 从广西红树林根际土壤来源花斑曲霉真菌 *Apergillus verisicolor* HDN11-84 中发现了一种新的吡嗪啉类生物碱 Pyrasplorine A (97) 及其新的

同系物 Pyrasplorines B (98) 和 C (100)。Pyrasplorines B (98) 在温和条件下可以转化为 Deg-Pyrasplorine B (99); Pyrasplorine A (97) 是吡嗪啉类生物碱中第一个含有螺环戊烷的化合物, 其螺环戊烷部分在萜类中很常见, 但在生物碱和双酮哌嗪中很少见。使用 HeLa、HL-60、A549 和 HCT116 细胞株对化合物 97 - 100 进行细胞毒性评估, 结果表明所有化合物均未显示出活性<sup>[49]</sup>; Deg-Pyrasplorine B 具有抗甲型 H1N1 流感病毒的活性,  $IC_{50}$  为  $50 \mu\text{mol/L}$ <sup>[49]</sup>, 这类化合物往往具有较好的抗肿瘤活性, 为潜在的抗癌先导化合物。Jiang 等<sup>[50]</sup> 从湛江红树林的木榄 *Bruguiera gymnorhiza* 中分离到一株青霉菌 *Penicillium* sp. GD6, 并从这株菌中分离得到 3 种新的二酮哌嗪生物碱 5S-hydroxynorvaline-S-Ile (101), 3S-hydroxylcyclo (S-Pro-S-Phe) (102) 和 Cyclo (S-Phe-S-Gln) (103)。化合物 76 - 103 的结构如图 5 所示。





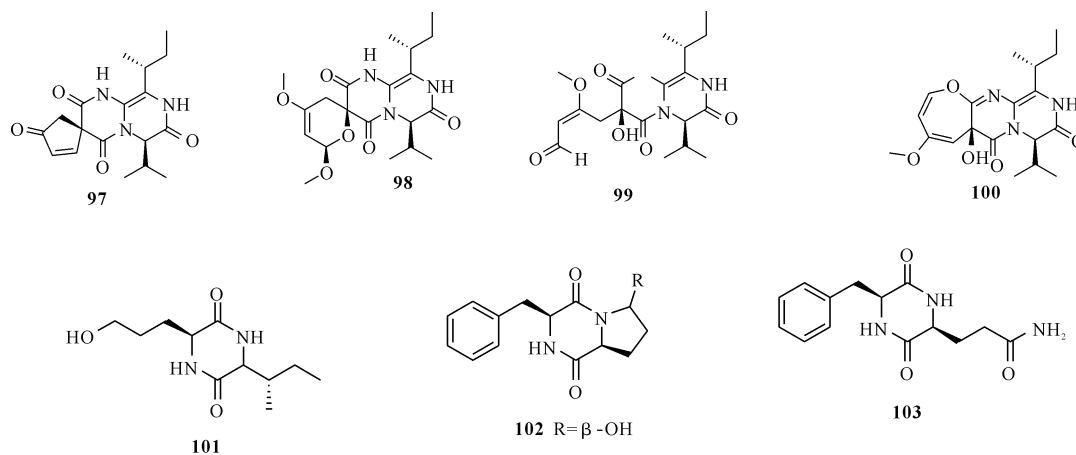


图5 化合物 76 - 103 的结构

Fig. 5 Structures of compounds 76 - 103

## 6 其他类生物碱

除了一些常见的生物碱前体来源,有些生物碱化合物前体不明确或者前体相对小众,将这些生物碱归为其他类生物碱。Gou 等<sup>[51]</sup>从红树林木榄根际土壤中分离得到一株曲霉属真菌 *Aspergillus* sp. DM94, 并从该真菌的发酵产物中获得一个吡喃酮类化合物 (104), 其对幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 没有明显的抑制活性, MIC 值 > 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Zhou 等<sup>[52]</sup>从海南三亚白鹿公园的红树林内生腐皮镰孢菌 *Fusarium solani* HDN15-410 中分离得到 4 个褐藻酸衍生物 Fusaricates H - K (105 - 108), 是与二元醇单元相连的褐藻酸衍生物的 4 种异构体 (105 - 108)。Chokpaiboon 等<sup>[53]</sup>从泰国的一种水椰 *Nypa fruticans* 内生真菌 *Astrosphaeriella nypae* BCC 5335 中分离得到一种新的生物碱 Astronyurea (109)。Zhang 等<sup>[22]</sup>从青霉菌 *Penicillium oxalicum* EN-201 中分离鉴定出一种新的十碳烯类似物 18-Hydroxydecauratin B (110), 化合物 110 具有天然产物中罕见的吡啶基- $\alpha$ -吡喃亚结构, 并表现出较强的卤虫致死活性, LD<sub>50</sub> 值为 2.3 mmol/L。Ding 等<sup>[54]</sup>从红树林黄槿 *Talipariti tiliaceum* 根际土壤青霉菌 *Penicillium* sp. DM815 的乙酸乙酯提取物中提取到一种新的山梨醇类化合物 (111), 利用培养的巨噬细胞

RAW264.7 评估了此种山梨醇类化合物的抗炎作用, 实验数据显示该化合物可显著抑制 LPS 诱导的转录因子 NF $\kappa$ B 磷酸化。Cui 等<sup>[28]</sup>从一株红树林内生菜豆间座壳菌 *Diaporthe phaseolorum* SKS019 分离得到两种新的异吡啶啉酮 Meyeroguillines C 和 D (112 和 113), 这些化合物是首次从该属植物的内生真菌中分离得到的生物碱。Cao 等<sup>[37]</sup>从海南省东寨港红树林根际土壤来源枝孢属真菌 *Cladosporium* sp. HNWSW-1 中分离得到一种新的生物碱 Cladoslide C (114), 将化合物 114 对 HeLa、BEL-7402、K562 和 SGC-7901 细胞株的细胞毒性和  $\alpha$ -糖苷酶抑制活性进行测试, 结果显示该化合物没有明显的细胞毒性和  $\alpha$ -糖苷酶抑制活性。Hou 等<sup>[55]</sup>从海南省东寨港红树林沉积物中分离得到青霉菌 *Penicillium brefeldium* ABC190807, 从该菌的乙酸乙酯提取物中分离得到 1 个新的嘌呤类固醇 (115), 该化合物对埃及伊蚊 3 龄幼虫无显著的杀幼虫活性, IC<sub>50</sub> 值为 0.089 mg/mL。Yang 等<sup>[56]</sup>从一株海南岛红树林青霉菌 *Penicillium janthinellum* HDN13-309 中分离到一种新的类木霉胺生物碱 *N*-Me-trichodermamide B (116), 这种新生物碱对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化损伤细胞具有保护作用。虽然这些生物碱的生物合成途径目前仍未明确, 但是化合物结构复杂, 具有良好的研究价值。化合物 104 - 116 的结构如图 6 所示。

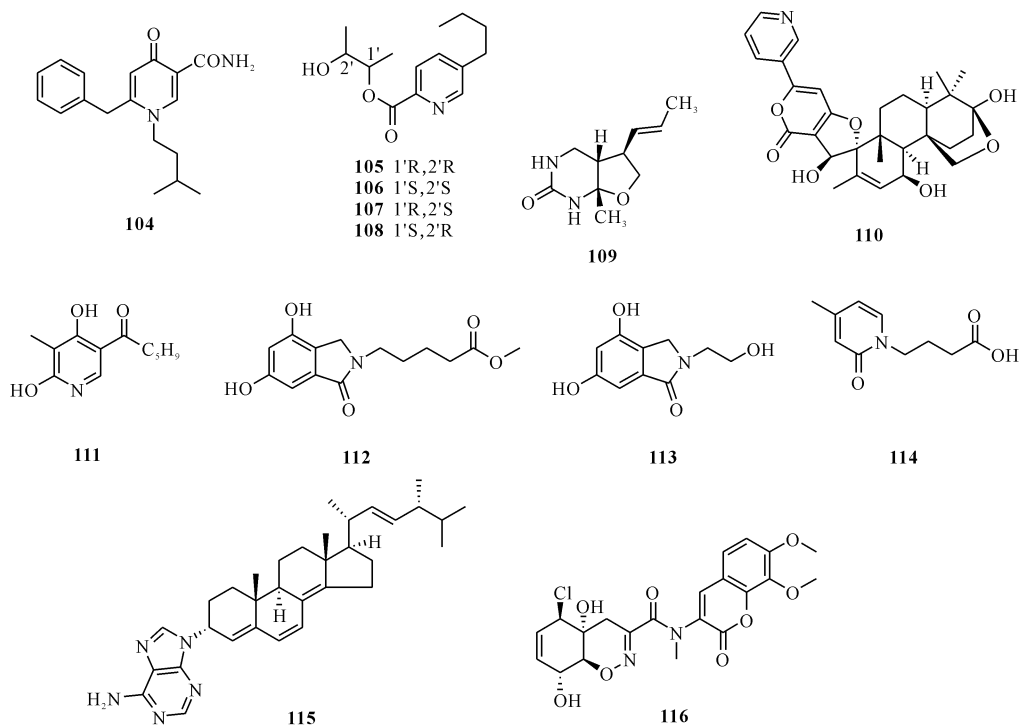


图6 化合物 104 - 116 的结构

Fig. 6 Structures of compounds 104 - 116

## 7 展望

综上,近几年从红树林来源真菌中发现的生物碱类化合物数量逐年增多,较多的结构类型主要集中在鸟氨酸系、色氨酸系、苯丙氨酸系、邻氨基苯甲酸系、

二酮哌嗪类生物碱。其中,鸟氨酸系、色氨酸系、二酮哌嗪类生物碱不仅具有独特和复杂的化学结构,而且部分化合物还表现出较强的抗肿瘤、抗病毒、抗菌和抗炎等多种生理活性(表1),具有潜在的研究和应用价值。

表1 红树林真菌生物碱类次级代谢产物及其生物活性

Table 1 Secondary metabolites of alkaloids from mangrove fungi and their biological activities

化合物编号 Compound number	来源菌株 Source strain	生物活性 Bioactivity	参考文献 Reference
1,2	<i>Cladosporium</i> sp. HNWSW-1	Cytotoxicity	[8]
3	<i>Aspergillus versicolor</i> SYSU-SKS025	$\alpha$ -glucosidase inhibitory activity	[9]
4	<i>Daldinia eschscholtzii</i> HJ001	Antibacterial activity	[10]
5	<i>Sarocladium kiliense</i> HDN11-112	Lipid-lowering effect	[11]
8	<i>Talaromyces</i> sp. HZ-YX1	Inhibitor of Mtb PknG	[13]
9	Co-culture of strains K38 and E33 (species not identified)	Antifungal activity	[14]
11	<i>Eutypella scoparia</i> 1-15	Cytotoxicity	[15]
12	<i>Penicillium brocae</i> MA-231	Broad-spectrum inhibitory activity against human, aquatic and plant pathogens	[16]
15-17	Co-culture of <i>Aspergillus versicolor</i> IMB17-055 and <i>Aspergillus chevalieri</i> IMB18-208	Antifungal activity	[19]
28	<i>Sarocladium kiliense</i> HDN11-84	Cytotoxicity	[24]
31,32	<i>Neosartorya udagawae</i> HDN13-313	Anti-influenza A (H1N1) virus activity	[26]
36	<i>Penicillium brocae</i> MA-231	Cytotoxicity, antibacterial activity	[27]

续表

Continued table

化合物编号 Compound number	来源菌株 Source strain	生物活性 Bioactivity	参考文献 Reference
38-40	<i>Penicillium brocae</i> MA-231	Antibacterial activity	[28]
42,43	<i>Penicillium oxalicum</i> EN-201	Brine shrimp lethal activity	[29]
56	<i>Aspergillus versicolor</i> HDN11-84	Anti-influenza A (H1N1) virus activity	[33]
58	<i>Penicillium steckii</i> SCSIO 41025	$\alpha$ -glucosidase inhibitory activity	[34]
64	<i>Penicillium</i> sp. DM815	Anti-inflammatory action	[35]
65	<i>Penicillium</i> sp. IMB17-046	Broad-spectrum antiviral activity and anti-bacterial activity	[36]
66,67	<i>Penicillium raistrickii</i> IMB17-034	Anti-hepatitis C virus activity	[37]
68	<i>Eupenicillium</i> sp. HJ002	Cytotoxicity	[38]
77	<i>Diaporthe</i> sp. SYSUHQ3	Protein tyrosine phosphatase B inhibitory activity of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	[41]
80	<i>Penicillium chrysogenum</i> V11	Antibacterial activity, cytotoxicity	[42]
81,82,85	<i>Mucor irregularis</i> QEN-189	Cancer cell inhibitory activity	[43]
87,88	<i>Penicillium chrysogenum</i> V11	Compound <b>87</b> has cytotoxic activity and compound <b>88</b> has antibacterial activity	[44]
89	<i>Aspergillus taichungensis</i> ZHN-7-07	Cytotoxicity	[45]
94,96	<i>Eurotium rubrum</i> MA-150	Lethal activity of brine shrimp	[47]
102-105	<i>Penicillium herquei</i> JX4	Broad-spectrum antifungal activity	[52]
110	<i>Penicillium janthinellum</i> HDN13-309	It has a protective effect on H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -induced oxidative damage in cells	[53]
113,114	<i>Phomopsis</i> sp. 33	Compound <b>113, 114</b> had inhibitory activity on nitric oxide, and compound <b>114</b> has good scavenging ability for DPPH free radical	[54]

红树林作为一种特殊的植物群落,其独特的环境孕育了丰富的微生物资源。红树林来源真菌的次级代谢产物中存在一系列结构新颖、活性良好的生物活性化合物,为新型海洋药物的开发提供了丰富的化学结构本体。海洋土壤含有的多种多样的化学元素为红树林内生真菌的代谢产物提供了更多的可能性,开发潜力巨大,但研究依然面临着一些问题:(1)化合物的发现随机性较大,基于色谱学和波普学特征、有目的地追踪分离的研究较少;(2)化合物的化学合成研究较多,但生物合成研究,尤其是从基因功能分析和开发角度开展的研究较少;(3)化合物活性多集中在细胞毒和抗菌研究方面,活性功能评价相对单一,尤其是与环境相关的化学生态功能研究较少;(4)化合物来源多集中在有限的几个菌属和环境上,应在重点关注其资源分布特征的基础上,进一步拓展资源发现

的范围。随着海洋科技的进步和研究的不断深入,如果能加强结构改造和活性机制研究,红树林来源真菌含量丰富、结构特殊的代谢产物必将在药物先导的发现中贡献出更多的力量。

#### 参考文献

- [1] 徐静. 红树林微生物天然产物化学研究[M]. 北京: 科学出版社, 2015: 6-7.
- [2] 高剑, 李赤, 王燕, 等. 红树林内生真菌多样性及其应用潜能[J]. 菌物研究, 2013, 11(3): 212-216.
- [3] 邓祖军, 曹理想, 周世宁. 红树林内生真菌的分离及代谢产物生物活性的初步研究[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2010, 49(2): 100-104.
- [4] 周婧, 杨琦, 李钢, 等. 红树属植物内生真菌多样性及其代谢产物研究进展[J]. 林业科学, 2019, 55(1): 89-102.
- [5] 宋双, 薛艳钰, 陆勇军, 等. 南海红树林内生真菌 *Fusari-*

- um solani* 387# 次级代谢产物研究[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2015, 54(5): 67-71.
- [6] 刘爱荣, 吴晓鹏, 徐同. 红树林内生真菌研究进展[J]. 应用生态学报, 2007, 18(4): 912-918.
- [7] 王成, 张国建, 刘文典, 等. 海洋药物研究开发进展[J]. 中国海洋药物, 2019, 38(6): 35-69.
- [8] WANG P, CUI Y, CAI C H, et al. Two new succinimide derivatives cladosporitins A and B from the mangrove-derived fungus *Cladosporium* sp. HNWSW-1 [J]. Marine Drugs, 2018, 17(1): 4.
- [9] CUI H, LIU Y N, LI T M, et al. 3-Arylisoinindolinone and sesquiterpene derivatives from the mangrove endophytic fungi *Aspergillus versicolor* SYSU-SKS025 [J]. Fitoterapia, 2018, 124: 177-181.
- [10] YANG L J, LIAO H X, BAI M, et al. One new cytochalasin metabolite isolated from a mangrove-derived fungus *Daldinia eschscholtzii* HJ001 [J]. Natural Product Research, 2018, 32(2): 208-213.
- [11] GUO W Q, WANG S, LI N, et al. Saroclides A and B, cyclic depsipeptides from the mangrove-derived fungus *Sarocladium kiliense* HDN11-112 [J]. Journal of Natural Products, 2018, 81(4): 1050-1054.
- [12] WANG P, CUI Y, CAI C H, et al. A new cytochalasin derivative from the mangrove-derived endophytic fungus *Xylaria* sp. HNWSW-2 [J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2018, 20(10): 1002-1007.
- [13] CHEN S H, HE L Q, CHEN D N, et al. Talaramide A, an unusual alkaloid from the mangrove endophytic fungus *Talaromyces* sp. (HZ-YX1) as an inhibitor of mycobacterial PknG [J]. New Journal of Chemistry, 2017, 41(11): 4273-4276.
- [14] DING W J, LU Y C, FENG Z H, et al. A new non-adrine derivative from the co-culture broth of two mangrove fungi [J]. Chemistry of Natural Compounds, 2017, 53(4): 691-693.
- [15] QI S, WANG Y, ZHENG Z H, et al. Cytochalasins and sesquiterpenes from *Eutypella scoparia* 1-15 [J]. Natural Product Communications, 2015, 10(12): 2027-2030.
- [16] MENG L H, LI X M, LIU Y, et al. Polyoxygenated dihydropyrano[2,3-c]pyrrole-4,5-dione derivatives from the marine mangrove-derived endophytic fungus *Penicillium brocae* MA-231 and their antimicrobial activity [J]. Chinese Chemical Letters, 2015, 26(5): 610-612.
- [17] ZHOU Z F, KURTÁN T, YANG X H, et al. Penibru-guieramine A, a novel pyrrolizidine alkaloid from the endophytic fungus *Penicillium* sp. GD6 associated with chinese mangrove *Bruguiera gymnorrhiza* [J]. Organic Letters, 2014, 16(5): 1390-1393.
- [18] WANG X Y, YE X S, GAO S, et al. Cytotoxic compound triacremoniate from marine fungus *Acremonium citrinum*. MMF<sub>4</sub> [J]. Fitoterapia, 2020, 147: 104766.
- [19] LI J, CHEN M H, HAO X M, et al. Structural revision and absolute configuration of burnettramric acid A [J]. Organic Letters, 2020, 22(1): 98-101.
- [20] ZHANG H M, JU C X, LI G, et al. Dimeric 1,4-benzoquinone derivatives with cytotoxic activities from the marine-derived fungus *Penicillium* sp. L129 [J]. Marine Drugs, 2019, 17(7): 383-383.
- [21] YU G H, ZHOU G L, ZHU M L, et al. Neosartoryadins A and B, fumiquinazoline alkaloids from a mangrove-derived fungus *Neosartorya udagawae* HDN13-313 [J]. Organic Letters, 2016, 18(2): 244-247.
- [22] ZHANG P, LI X M, LIU H, et al. Two new alkaloids from *Penicillium oxalicum* EN-201, an endophytic fungus derived from the marine mangrove plant *Rhizophora stylosa* [J]. Phytochemistry Letters, 2015, 13: 160-164.
- [23] ZHENG Y Y, SHEN N X, LIANG Z Y, et al. Paraherquamide J, a new prenylated indole alkaloid from the marine-derived fungus *Penicillium janthinellum* HK1-6 [J]. Natural Product Research, 2020, 34(3): 378-384.
- [24] LI J, WANG Y J, HAO X M, et al. Broad-spectrum antiviral natural products from the marine-derived *Penicillium* sp. IMB17-046 [J]. Molecules, 2019, 24(15): 2821.
- [25] LI J, HU Y Y, HAO X M, et al. Raistrickindole A, an anti-hev oxazinoindole alkaloid from *Penicillium raistrickii* IMB17-034 [J]. Journal of Natural Products, 2019, 82(5): 1391-1395.
- [26] ZHENG C J, BAI M, ZHOU X M, et al. Penicilindoles A-C, cytotoxic indole diterpenes from the mangrove-derived fungus *Eupenicillium* sp. HJ002 [J]. Journal of Natural Products, 2018, 81(4): 1045-1049.
- [27] YANG B, TAO H M, LIN X P, et al. Prenylated indole alkaloids and chromone derivatives from the fungus *Penicillium* sp. SCSIO041218 [J]. Tetrahedron, 2018, 74(1): 77-82.
- [28] CUI H, YU J C, CHEN S H, et al. Alkaloids from the mangrove endophytic fungus *Diaporthe phaseolorum* SKS019 [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, 27(4): 803-807.
- [29] CUI H, LIN Y, LUO M C, et al. Diaporisoindoles A-C: three isoprenylisoindole alkaloid derivatives from the

- mangrove endophytic fungus *Diaporthe* sp. SYSU-HQ3 [J]. *Organic Letters*, 2017, 19(20):5621-5624.
- [30] ZHU X W, ZHOU D L, LIANG F Y, et al. Penochalasin K, a new unusual chaetoglobosin from the mangrove endophytic fungus *Penicillium chrysogenum* V11 and its effective semi-synthesis [J]. *Fitoterapia*, 2017, 123:23-28.
- [31] GAO S S, LI X M, WILLIAMS K, et al. Rhizovarins A-F, indole-diterpenes from the mangrove-derived endophytic fungus *Mucor irregularis* QEN-189 [J]. *Journal of Natural Products*, 2016, 79(8):2066-2074.
- [32] HUANG S, CHEN H Y, LI W S, et al. Bioactive chaetoglobosins from the mangrove endophytic fungus *Penicillium chrysogenum* [J]. *Marine Drugs*, 2016, 14(10):172.
- [33] CAI S X, SUN S W, PENG J X, et al. Okaramines S-U, three new indole diketopiperazine alkaloids from *Aspergillus taichungensis* ZHN-7-07 [J]. *Tetrahedron*, 2015, 71(22):3715-3719.
- [34] CHEN S H, LIU Z M, LIU Y Y, et al. New depsidones and isoindolinones from the mangrove endophytic fungus *Meyerozyma guilliermondii* (HZ-Y<sub>2</sub>) isolated from the South China Sea [J]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2015, 11:1187-1193.
- [35] MENG L H, DU F Y, LI X M, et al. Rubrumazines A-C, indole-diketopiperazines of the isoechinulin class from *Eurotium rubrum* MA-150, a fungus obtained from marine mangrove-derived rhizospheric soil [J]. *Journal of Natural Products*, 2015, 78(4):909-913.
- [36] LV H W, WANG K B, XUE Y X, et al. Three new metabolites from the marine-derived fungus *Aspergillus* sp. WHUF03110 [J]. *Natural Product Communications*, 2021, 16(10):1934578X2110550.
- [37] CAO X, GUO L, CAI C H, et al. Metabolites from the mangrove-derived fungus *Cladosporium* sp. HNWSW-1 [J]. *Frontiers in Chemistry*, 2021, 9:773703.
- [38] CHEN C M, CHEN W H, TAO H M, et al. Diversified polyketides and nitrogenous compounds from the mangrove endophytic fungus *Penicillium steckii* SCSIO 41025 [J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2021, 39(8):2132-2140.
- [39] CHEN H P, HUANG M X, LI X W, et al. Phochrodines A-D, first naturally occurring new chromenopyridines from mangrove endophytic fungus *Phomopsis* sp. 33# [J]. *Fitoterapia*, 2018, 124:103-107.
- [40] ZHENG C J, WU L Y, LI X B, et al. Structure and absolute configuration of aspergilumamide A, a novel lumazine peptide from the mangrove-derived fungus *Aspergillus* sp. [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2015, 98(3):368-373.
- [41] LI J, ZHONG Y S, YUAN J, et al. A new terminal cyano group-containing benzodiazepine alkaloid from the mangrove endophytic fungus *Penicillium* sp. [J]. *Natural Product Communications*, 2015, 10(9):1549-1551.
- [42] ZHOU X M, ZHENG C J, SONG X M, et al. Bioactive acetaminophen derivatives from *Penicillium herquei* JX4 [J]. *Fitoterapia*, 2019, 139:104400.
- [43] CHEN C M, CHEN W H, PANG X Y, et al. Pyrrolyl 4-quinolone alkaloids from the mangrove endophytic fungus *Penicillium steckii* SCSIO 41025: chiral resolution, configurational assignment, and enzyme inhibitory activities [J]. *Phytochemistry*, 2021, 186:112730.
- [44] LI F, GUO W Q, WU L, et al. Saroclazines A-C, thio-diketopiperazines from mangrove-derived fungi *Sarocladium kiliense* HDN11-84 [J]. *Archives of Pharmacological Research*, 2018, 41(1):30-34.
- [45] MENG L H, WANG C Y, MÁNDI A, et al. Three diketopiperazine alkaloids with spirocyclic skeletons and one bithiodiketopiperazine derivative from the mangrove-derived endophytic fungus *Penicillium brocae* MA-231 [J]. *Organic Letters*, 2016, 18(20):5304-5307.
- [46] MENG L H, ZHANG P, LI X M, et al. Penicibroazines A-E, five new sulfide diketopiperazines from the marine-derived endophytic fungus *Penicillium brocae* [J]. *Marine Drugs*, 2015, 13(1):276-287.
- [47] ZHU M L, YANG Z, WANG H T, et al. Penispirozines A-H, three classes of dioxopiperazine alkaloids with spirocyclic skeletons isolated from the mangrove-derived *Penicillium janthinellum* [J]. *Journal of Natural Products*, 2020, 83(9):2647-2654.
- [48] ZHAO D L, ZHANG X F, HUANG R H, et al. Anti-fungal nafuredin and epithiodiketopiperazine derivatives from the mangrove-derived fungus *Trichoderma harzianum* D13 [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11:1495.
- [49] LI F, SUN C X, CHE Q, et al. Pyrazinopyrimidine alkaloids from a mangrove-derived fungus *Aspergillus versicolor* HDN11-84 [J]. *Phytochemistry*, 2021, 188:112817.
- [50] JIANG C S, ZHOU Z F, YANG X H, et al. Antibacterial sorbicillin and diketopiperazines from the endogenous fungus *Penicillium* sp. GD6 associated Chinese mangrove *Bruguiera gymnorhiza* [J]. *Chinese Jour-*

- nal of Natural Medicines, 2018, 16(5):358-365.
- [51] GOU X S, JIA J, XUE Y X, et al. New pyrones and their analogs from the marine mangrove-derived *Aspergillus* sp. DM94 with antibacterial activity against *Helicobacter pylori* [J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2020, 104(18):7971-7978.
- [52] ZHOU G L, QIAO L, ZHANG X M, et al. Fusaricates H - K and fusolanones A - B from a mangrove endophytic fungus *Fusarium solani* HDN15-410 [J]. Phytochemistry, 2019, 158:13-19.
- [53] CHOKPAIBOON S, UNAGUL P, KONGTHONG S, et al. A pyrone, naphthoquinone, and cyclic urea from the marine - derived fungus *Astrosphaeriella nypae* BCC 5335 [J]. Tetrahedron Letters, 2016, 57(10):1171-1173.
- [54] DING W J, WANG F F, LI Q W, et al. Isolation and characterization of anti - inflammatory sorbicillinoids from the mangrove - derived fungus *Penicillium* sp. DM815 [J]. Chemistry & Biodiversity, 2021, 18(7):e2100229.
- [55] HOU Z M, YU S Q, TAO M, et al. New purinyl-steroid and other constituents from the marine fungus *Penicillium brefeldianum* ABC190807; larvicidal activities against *Aedes aegypti* [J]. Journal of Chemistry, 2021, 2021:1-6.
- [56] YANG Z, ZHU M L, LI D H, et al. N-Me-trichoderamide B isolated from *Penicillium janthinellum*, with antioxidant properties through Nrf2-mediated signaling pathway [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2017, 25(24):6614-6622.

## Research Progress of Alkaloids Natural Products from Marine Mangrove Fungi

YANG Dengfeng<sup>1\*\*</sup>, HUANG Yanbing<sup>1</sup>, PAN Lixia<sup>2</sup>, LI Hongliang<sup>1</sup>, YANG Liyan<sup>2</sup>

(1. Guangxi Key Laboratory of Marine Natural Products and Combinatorial Biosynthesis Chemistry, Academy of Marine Science (Guangxi Mangrove Research Center), Guangxi Academy of Sciences, Nanning, Guangxi, 530007, China; 2. National Key Laboratory of Non-food Biomass Energy Technology, Guangxi Academy of Sciences, Nanning, Guangxi, 530007, China)

**Abstract:** Marine natural products have always played a very important role in drug development. As a special ecosystem, mangrove contains abundant microbial resources and is a treasure house of high-quality natural resources for the discovery of new drug lead compounds. Alkaloids isolated from mangrove fungi are usually novel in structure and have significant bioactivities, which are ideal sources of lead compounds for new drug discovery and have good research and application value. In recent years, the research on alkaloids natural products of mangrove-derived fungi has been developing rapidly. According to the different sources of alkaloids, the alkaloids were classified according to ornithine, lysine, tryptophan, phenylalanine, diketopiperazine and other alkaloids. And 116 novel alkaloids secondary metabolites and their biological activities excavated from mangrove-derived fungi were summarized from 2015 to 2021 in this article. It is intended to provide reference for the study of alkaloids secondary metabolites of mangrove-derived fungi.

**Key words:** mangrove; fungi; secondary metabolite; alkaloids; biological activities

责任编辑:米慧芝