

深海来源篮状菌 SCSIO 40439 中苔色酰半胱氨酸二聚体 dioscysmycine A 及聚酮化合物分离鉴定与活性筛选

尹苗苗^{1,2}, 丁雪敏^{2,3}, 周天宇^{2,3}, 刘小玉^{2,3}, 张长生^{2,3}, 姜明国^{1*}, 张文军^{2,3*}

- 1 广西民族大学 海洋与生物技术学院, 广西多糖材料与改性重点实验室, 广西-印尼微生物资源智能挖掘联合实验室, 广西 南宁
- 2 中国科学院南海海洋研究所, 热带海洋环境与岛礁生态全国重点实验室, 热带海洋生物资源与生态实验室, 广东省海洋药物重点实验室, 广东 广州
- 3 中国科学院大学, 北京

尹苗苗, 丁雪敏, 周天宇, 刘小玉, 张长生, 姜明国, 张文军. 深海来源篮状菌 SCSIO 40439 中苔色酰半胱氨酸二聚体 dioscysmycine A 及聚酮化合物分离鉴定与活性筛选[J]. 微生物学报, 2026, 66(6): 2988-3001.

YIN Miaomiao, DING Xuemin, ZHOU Tianyu, LIU Xiaoyu, ZHANG Changsheng, JIANG Mingguo, ZHANG Wenjun. Isolation, identification, and bioactivity screening of dioscysmycine A and polyketones from the deep-sea-derived fungus *Talaromyces muroii* SCSIO 40439[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2026, 66(6): 2988-3001.

摘要:【目的】对深海来源篮状菌(*Talaromyces muroii*) SCSIO 40439 的次级代谢产物进行分离鉴定, 并评估其生物活性。【方法】采用大米固体培养基进行发酵, 运用硅胶柱层析、Sephadex LH-20 凝胶柱层析、半制备高效液相色谱(HPLC)等色谱技术对萃取物进行分离纯化。通过正离子高分辨电喷雾质谱(high-resolution electrospray ionization mass spectrum, HRESIMS)、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)及 X-射线单晶衍射等波谱方法, 并结合文献数据比对鉴定化合物结构。采用滤纸片扩散法评估抗菌活性, 通过多巴速率氧化法测定化合物 **1** 和 **2** 的酪氨酸酶抑制活性。【结果】从 *T. muroii* 发酵产物中分离得到 4 个化合物, 包括 1 个新的苔色酰半胱氨酸二聚体 dioscysmycine A (**1**)和 3 个已知的聚酮化合物 alternariol (**2**)、altenusin (**3**)、3'-hydroxyalternariol 5-O-methyl ether (**4**)。化合物 **1** 对酪氨酸酶具有抑制活性, 抑制率为 58% (阳性对照曲酸的抑制率为 90%); 化合物 **2** 对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) ATCC 29213 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) ATCC 43300 具有生长抑制活性。【结论】本研究

资助项目: 国家自然科学基金(42176127, 32460009); 广东省自然科学基金(2024A1515011056); 广西壮族自治区科技重大专项(桂科AA18242026)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (42176127, 32460009), the Natural Science Foundation of Guangdong Province (2024A1515011056), and the Science and Technology Major Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region (AA18242026).

*Corresponding authors. E-mail: JIANG Mingguo, mzxxyjiang@163.com; ZHANG Wenjun, wzhang@scsio.ac.cn

Received: 2026-02-05; Accepted: 2026-03-16; Published online: 2026-03-27

丰富了篮状菌属真菌次级代谢产物的结构多样性, 发现了 1 个潜在的酪氨酸酶抑制剂候选分子; 同时, 本研究也为聚酮来源化合物 alternariol 的生物合成研究提供了新的基因簇信息。

关键词: 深海来源篮状菌属; 苔色酰半胱氨酸二聚体; 酪氨酸酶抑制活性

Isolation, identification, and bioactivity screening of dioscysmycine A and polyketones from the deep-sea-derived fungus *Talaromyces muroii* SCSIO 40439

YIN Miaomiao^{1,2}, DING Xuemin^{2,3}, ZHOU Tianyu^{2,3}, LIU Xiaoyu^{2,3}, ZHANG Changsheng^{2,3}, JIANG Mingguo^{1*}, ZHANG Wenjun^{2,3*}

1 Guangxi Key Laboratory of Polysaccharide Materials and Modification, Guangxi-Indonesia Joint Laboratory for Intelligent Mining of Microbial Resources, School of Marine Sciences and Biotechnology, Guangxi Minzu University, Nanning, Guangxi, China

2 State Key Laboratory of Tropical Oceanography, Laboratory of Tropical Marine Bio-Resources and Ecology, Guangdong Key Laboratory of Marine Materia Medica, South China Sea Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou, Guangdong, China

3 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, China

Abstract: **[Objective]** To isolate and identify secondary metabolites from the deep-sea-derived fungus *Talaromyces muroii* SCSIO 40439 and evaluate their biological activities. **[Methods]** The strain SCSIO 40439 was fermented on a rice medium. The resulting extract was subjected to silica gel column, Sephadex LH-20 column, and semipreparative high performance liquid chromatography (HPLC) to obtain compounds. Structure elucidation was performed *via* high-resolution electrospray ionization mass spectrum (HRESIMS), nuclear magnetic resonance (NMR), and X-ray crystal diffraction and comparison with literature data. Antimicrobial activity was assessed through the filter paper disk diffusion method, while tyrosinase inhibitory activity was measured based on the rate of dopamine oxidation. **[Results]** Four compounds were isolated from the fermentation extract of *T. muroii* SCSIO 40439, including a new orsellinic acid-cysteine dimer dioscysmycine A (**1**) and three known polyketides: alternariol (**2**), altenusin (**3**), and 3'-hydroxyalternariol 5-*O*-methyl ether (**4**). Compound **1** exhibited tyrosinase inhibitory activity with an inhibition rate of 58% (the positive control, kojic acid, showed an inhibition rate of 90%). Compound **2** inhibited the growth of *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 and methicillin-resistant *S. aureus* ATCC 43300. **[Conclusion]** This study expands the known structural diversity of secondary metabolites of *Talaromyces* and identified a candidate inhibitor for tyrosinase. Furthermore, the findings provide a new biosynthetic gene cluster of alternariol.

Keywords: deep-sea-derived *Talaromyces*; orsellinic acid-cysteine dimer; tyrosinase inhibitory activity

海洋来源真菌因其独特的生存环境,演化出与陆生微生物迥异的代谢途径,是挖掘结构新颖、活性多样的天然产物的重要宝库^[1-3]。近年来,科学家从海洋来源真菌中发现了一系列结构新颖、活性多样的化合物。例如,从青霉菌属真菌(*Penicillium* sp.) SCSIO 41512 中获得多环混元萜类化合物 penicimeroterpenoids^[4];从梅花状青霉菌(*Penicillium herquei*) GZU-31-6 中分离得到具有降脂作用的混元萜类化合物 penihemeroterpenoids^[5];通过高效液相色谱-紫外(high-performance liquid chromatography-ultraviolet, HPLC-UV)导向分离,从海洋散囊菌(*Eurotium* sp.) SCSIO F452 中鉴定出新颖异喹啉衍生物对映体^[6];从拟轮枝镰孢菌(*Fusarium verticillioides*) G102 中分离得到能促进 Huh-7 细胞胆固醇外排的 20 元环大环内酯类化合物 fusarolides, 该类化合物具有吡喃-大环内酯杂合结构及复杂的立体中心^[7]。本课题组在海洋真菌次级代谢产物研究中也发现多种新结构化合物,如从麦迪霉属真菌(*Medicopsis* sp.) SCSIO 40440 中鉴定出抗香蕉枯萎菌(*Fusarium oxysporum* f. sp. *cubense*, *Foc*) tropical race 4 (TR4)活性的十氢萘酸类化合物 MK8383s^[8];从白色侧齿霉属真菌(*Parengyodontium album*) SCSIO 40430 中获得具有抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) shhs-A1 和结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*) H37Ra 活性的苯并吡喃酮类化合物 phomalichenones^[9];以及从海洋曲霉属真菌(*Aspergillus* sp.) SCSIO 40435 中分离得到活性优于母核的非典型脂肽类化合物 lipounguisins^[10]。

篮状菌属(*Talaromyces*)真菌在海洋天然产物研究中备受关注。据统计,自 2016 年以来,已从不同海洋生境来源的篮状菌属中分离鉴定出 500 多个活性次级代谢产物,其中约 45% 为新化合物^[11-12]。代表性研究包括:从海绵来源的篮状菌(*Talaromyces siglerae*) F13D0211 中分离得到新颖的环七肽 talaromides A-C, talaromides A

和 B 具有抑制 PANC-1 胰腺癌细胞迁移的活性^[13];从珊瑚来源篮状菌(*Talaromyces* sp.) TJ403-AL05 中分离得到的 duclauxin 类似物 taladuxins A-N, 该类结构对拟南芥 4-羟基苯基丙酮酸双加氧酶有中等抑制活性^[14];以及从红树林内生篮状菌(*Talaromyces* sp.) JNQQJ-4 中分离得到新颖的 3,5-二甲基苔藓酸来源的杂萜类化合物 talaromeroterpenoids A-G^[15]。

在前期研究中,从一株深海沉积物(水深 3 997 m)来源的篮状菌(*Talaromyces muroii*) SCSIO 40439 中发现了 C-16 位为 β 甲基取代的结构独特的细胞松弛素类化合物 talacharasin^[16]。考虑到该菌株展现出独特的代谢潜力,为进一步挖掘其化学多样性,本研究对该菌株进行了扩大培养,并从其次级代谢产物中分离鉴定出新颖的聚酮-非核糖体肽(polyketide synthase-non-ribosomal peptide synthetase, PKS-NRP)杂合二聚体 dioscysmycine A (**1**)以及 3 个已知的聚酮类化合物(**2-4**) (图 1), 此类 PKS-NRPS 杂合类二聚体在自然界中较为罕见,本研究重点报道上述化合物的分离鉴定、生物合成途径推导及生物活性评价。

1 材料与amp;方法

1.1 材料

1.1.1 菌株来源

本研究所用菌株 SCSIO 40439 于 2019 年 7 月从南海(17°82.99'N, 116°76.60'E, 水深 3 997 m)采集的海底沉积物样品中分离得到, ITS 测序鉴定为篮状菌属(*T. muroii*)^[16]。

1.1.2 培养基

大米培养基(g/L): 大米 660.0, 海盐 19.7。燕麦培养基(g/L): 燕麦 600.0, 海盐 36.0。PDA 海盐培养基(g/L): 马铃薯葡萄糖水 24.0, 琼脂粉 20.0, 海盐 30.0。PDB 海盐培养基(g/L): 马铃薯葡萄糖水 24.0, 海盐 30.0。ME 固体培养基(g/L): 麦芽提取物 20.0, 海盐 30.0, 琼脂粉

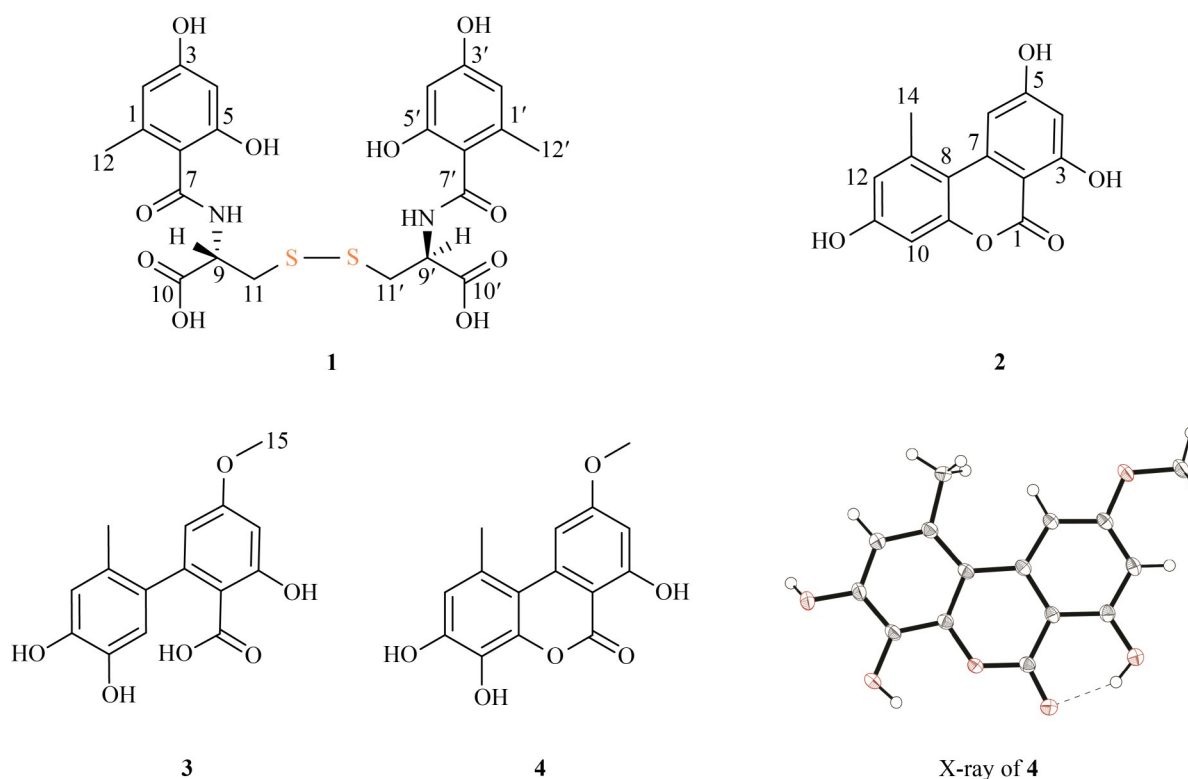


图1 化合物1-4的化学及单晶结构图

Figure 1 The structures of compounds 1-4 and X-ray crystal structure of compound 4.

20.0。PDA 培养基(g/L): 马铃薯葡萄糖水 24.0, 琼脂粉 20.0。LB 培养基(g/L): 胰蛋白胨 10.0, 酵母浸粉 5.0, NaCl 10.0; LB 固体培养基额外添加 20 g/L 琼脂粉)。

1.1.3 指示菌种类

测试病原菌包括金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) ATCC 29213、大肠杆菌 (*Escherichia coli*) ATCC 25922、枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 1064、鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) ATCC 19606、藤黄微球菌 (*Micrococcus luteus*) SCSIO ML01、耐甲氧西林 (methicillin-resistant) 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) MRSA ATCC 43300 等 6 株细菌, 以及尖孢镰刀菌 (*Fusarium oxysporum*) SCSIO IF01、茄链格孢菌 (*Alternaria solani*) SCSIO IF10、胶孢炭疽菌 (*Colletotrichum gloeosporioides*) SCSIO IF08、胶孢炭疽菌

(*Colletotrichum gloeosporioides*) SCSIO IF14、苹果黑腐皮壳菌 (*Valsa mali*) SCSIO IF13 和棉花枯萎病菌 (*Fusarium oxysporum* f. sp. *vasinfectum*) SCSIO IF04 等 6 株植物病原真菌。以上指示菌株均来源于实验室保藏菌株。

1.1.4 主要试剂和仪器

L-半胱氨酸(L-Cys)、D-半胱氨酸(D-Cys)、色谱纯乙腈, 北京百灵威科技有限公司; 左旋多巴(L-3,4-dihydroxyphenylalanine, L-dopa), 上海麦克林生化科技股份有限公司; 酪氨酸酶, 上海吉至生化科技有限公司; 曲酸, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

超导核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、高分辨飞行时间质谱, Bruker 公司; 旋光光谱仪, Anton Paar 公司; 紫外光谱仪、红外光谱仪, Shimadzu 公司; 多功能酶标仪, PerkinElmer 公司; 反相硅胶色谱填料, YMC 公

司; 高效液相色谱仪, Agilent 公司; 半制备高效液相色谱仪, 日立公司; 色谱柱, Phenomenex 公司。

1.2 菌株发酵筛选

菌株 *T. muroii* SCSIO 40439 发酵种子液培养: 将该菌株接种于 50 mL 含海盐的 PDB 培养基, 置于 28 °C、200 r/min 条件下振荡培养 2 d, 以 10% 的接种量分别转接至 ME、大米和燕麦 3 种固体培养基表面, 于静置状态下培养 30 d。发酵完成后收获菌丝体, 加入等体积丁酮进行浸泡萃取, 萃取液经减压浓缩获得粗提物, 以甲醇复溶后进行高效液相色谱(HPLC)检测分析。通过对比不同培养基发酵产物的 HPLC 色谱图, 评估其次级代谢产物的多样性及含量, 筛选出产物丰富度与产量均较优的培养基用于后续扩大发酵。

1.3 真菌 *T. muroii* SCSIO 40439 大规模固体发酵和萃取

大发酵种子液培养: 将菌株 SCSIO 40439 接种于 50 mL 含海盐的 PDB 培养基, 在 28 °C、200 r/min 条件下培养 2 d, 按 20% 的接种比例转接至总量为 50 kg 的大米固体培养基, 静置发酵 30 d。发酵结束后收集菌丝体, 以 1:2 的体积比加入丙酮进行浸泡提取, 该过程重复操作 3 次, 合并提取液后减压浓缩。随后用丁酮对浓缩液萃取 3 次, 经减压浓缩处理得到粗浸膏。

1.4 真菌 *T. muroii* SCSIO 40439 中活性次级代谢产物的分离纯化

获得的粗浸膏(224 g)首先通过硅胶柱色谱进行分离(石油醚/乙酸乙酯: 100/0、95/5、90/10、85/15、70/30、50/50、0/100; 甲醇: 100), 基于薄层色谱(thin layer chromatography, TLC)和高效液相色谱(HPLC)分析结果合并洗脱馏分, 共得到 8 个组分 Fr.1–Fr.8。其中 Fr.8 进一步经硅胶柱色谱, 以氯仿/甲醇(100/0、90/10、80/20、

70/30、60/40、50/50) 梯度洗脱, 经 TLC 及 HPLC 分析合并后得 7 个子馏分 Fr.8-A–Fr.8-G。子馏分 Fr.8-D 经半制备液相, 以乙腈/水体系(A 相: 0.08% HCOOH/H₂O; B 相: CH₃CN) 等度洗脱(30% B 相) 得到化合物 1 (13 mg)。组分 Fr.3 经反相中压色谱(octadecylsilyl silica gel, ODS), 采用乙腈/水体系(A 相: 0.08% HCOOH/H₂O; B 相: CH₃CN) 梯度洗脱, 洗脱得到馏分 Fr.3-A–Fr.3-E。其中 Fr.3-B 经正相硅胶柱色谱, 以石油醚/乙酸乙酯作为洗脱剂(100/0、95/5、90/10、85/15、70/30、50/50、0/100) 进行梯度洗脱, 得到 4 个馏分 Fr.3-B-1–Fr.3-B-4。Fr.3-B-3 经半制备液相, 以乙腈/水体系(A 相: 0.08% HCOOH/H₂O; B 相: CH₃CN) 等度洗脱(35% B 相) 分离纯化得到化合物 2 (15.8 mg)。Fr.2 经 LH20 凝胶色谱, 采用氯仿/甲醇(1:1) 体系进行分离, 得到 8 个馏分 Fr.2-A–Fr.2-H, 其中 Fr.2-G 经半制备液相, 以乙腈/水体系(A 相: 0.08% HCOOH/H₂O; B 相: CH₃CN) 等度洗脱(70% B 相) 分离纯化得到化合物 3 (2.6 mg) 和化合物 4 (8.3 mg), 化合物 1–4 结构如图 1 所示。

1.5 真菌 *T. muroii* SCSIO 40439 中次级代谢产物的活性评价

1.5.1 抗菌活性

化合物 1–4 的抗菌活性采用滤纸片扩散法进行评价^[8]。将各化合物溶于二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO), 配制成浓度为 2.56 mg/mL 的储备液, 于–20 °C 保存备用。以环丙沙星(1 mg/mL) 作为抗细菌阳性对照, 制霉菌素(1 mg/mL) 作为抗真菌阳性对照, DMSO 作为阴性对照。

细菌抗菌活性: 将指示细菌菌株接种到 LB 固体培养基, 在 37 °C 恒温培养箱中进行活化, 挑取单菌落接种至 5 mL LB 液体培养基中, 于 37 °C、200 r/min 培养 8–10 h。取新鲜菌液按 1% 体积分数加入尚未凝固的 LB 固体培养基中, 充分混匀后倾注平板。将无菌滤纸片($d=6$ mm)

贴到平板表面, 滤纸片间隔 2 cm, 化合物样品与对照组各吸取 5 μL 加至相应滤纸片上, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱中倒置培养 16 h, 观察菌株生长抑制情况, 采用十字交叉法测量抑菌圈直径。

真菌抗菌活性: 将指示真菌菌株接种到 PDA 平板上活化 4–5 d, 取直径约 1 cm 的菌饼, 接种至 PDA 平板中央, 在距菌饼约 2 cm 周围等距放置 6 个无菌滤纸片 ($d=6$ mm), 在滤纸片滴加化合物样品与对照样品 5 μL , 平板于 28 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱中倒置培养 3–4 d, 观察真菌生长抑制情况。

1.5.2 酶抑制活性

根据文献[17]报道的方法对化合物 **1** 和 **2** 进行酪氨酸酶抑制活性的初筛。酪氨酸酶干粉用 0.05 mol/L pH 6.8 的 PBS 配制为 100 U/mL 浓度的酶溶液, -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用。底物 L-dopa 用 0.05 mol/L pH 6.8 的 PBS 溶液配制为 0.01 mol/L。样品(化合物 **1–4** 和曲酸)用 DMSO 配制为 1 mg/mL 浓度。在 96 孔酶标板中按表 1 精确吸取空白对照组、阴性对照组、样品组和样品背景组, 混匀, 30 $^{\circ}\text{C}$ 恒温反应 30 min 后, 于 475 nm 波长处测定吸光度 A , 每个样品设置 3 个平行, 取平均值。样品对酪氨酸酶的抑制率计算如公式(1)所示。

$$\text{抑制率} = [1 - (A_{\text{Sample}} - A_{\text{Sample background}}) / (A_{\text{Negative control}} - A_{\text{Blank control}})] \times 100\% \quad (1)$$

表1 反应体系

Table 1 Reaction system

Reaction solution	Reaction solution volume/ μL			
	Blank control	Negative control	Sample	Sample background
PBS (0.05 mol/L)	40	20	0	20
Sample (1 mg/mL)	0	0	20	20
Tyrosinase (100 U/mL)	0	20	20	0
L-dopa (0.01 mol/L)	160	160	160	160
Total volume	200	200	200	200

2 结果与分析

2.1 菌株的发育树分析与培养基筛选

根据 ITS 测序结果, 将菌株 SCSIO 40439 的序列提交至 NCBI 数据库进行 BLAST 比对, 选取高相似度序列, 运用最大似然法构建系统发育树(图 2C)。分析显示, 菌株 SCSIO 40439 的 ITS 序列与篮状菌(*Talaromyces muroii*) EU14 (登录号为 KU744629.1)的同源性最高, 以 99.27% 的置信度聚集于同一分支。基于上述研究结果, 将菌株 SCSIO 40439 鉴定为 *T. muroii* SCSIO 40439。随后使用大米、燕麦和 ME 3 种固体培养基对该菌株进行培养, 通过 HPLC 技术分析各培养条件下代谢产物的化学多样性, 依据检测结果最终选择大米培养基进行规模化发酵。

2.2 真菌 *T. muroii* SCSIO 40439 中化合物结构鉴定

通过大米固体培养基对真菌 *T. muroii* SCSIO 40439 放大发酵, 从中分离得到 4 个化合物, 包括一个新颖的苔色酰半胱氨酸二聚体 dioscymyline A (**1**)和 3 个已知化合物 alternariol (**2**)、altenusin (**3**)、3'-hydroxyalternariol 5-O-methyl ether (**4**)。

2.2.1 新化合物结构解析

新化合物 **1** 为淡黄色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -110.4$ (c 0.1, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 284 nm (3.6), 255.2 (3.9), 205.4 (4.7); IR(film) ν_{max} 3 647、2 945、1 606、1 168、1 014 cm^{-1} 。正离子高分辨电喷雾质谱(high-resolution electrospray ionization mass spectrum, HRESIMS)显示准分子离子峰为 m/z 541.094 8 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ (计算值为 541.094 5, $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$)和 563.076 9 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$ (计算值为 563.076 5, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_{10}\text{S}_2$) (图 3B), 由此推测分子式为 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$, 不饱和度为 12。

分析化合物 **1** 的 ^1H 谱(图 3D, 表 2)显示有 1 个甲基氢信号(δ_{H} 2.20, 3H, s), 1 个亚甲基氢信

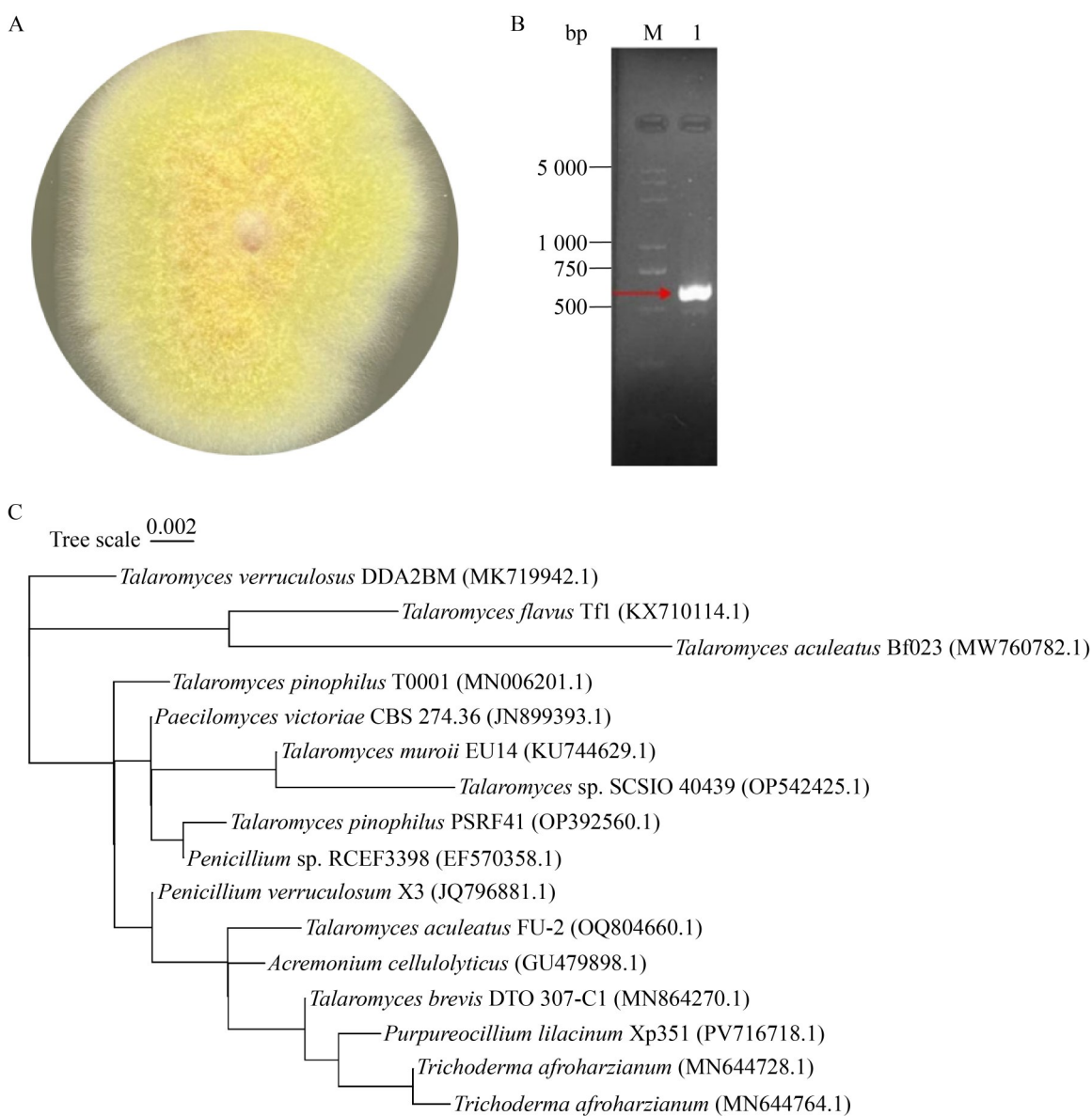


图2 菌株 *Talaromyces muroii* SCSIO 40439 的形态学特征及分类

Figure 2 Morphological characteristics and classification of *Talaromyces muroii* SCSIO 40439. A: Morphological characteristics of *T. muroii* SCSIO 40439; B: Agarose gel electrophoresis of ITS rDNA PCR product; C: Maximum-likelihood phylogenetic tree.

号 (δ_{H} 3.07, 1H, dd, $J=13.3, 9.7$ Hz; δ_{H} 3.24, 1H, dd, $J=13.3, 3.2$ Hz), 一个 sp^3 杂化的次甲基氢信号 (δ_{H} 4.65, 1H, ddd, $J=9.7, 7.7, 3.2$ Hz), 2 个间位偶合的芳香氢信号 (δ_{H} 6.08, 1H, d, $J=2.1$ Hz; δ_{H} 6.13, 1H, d, $J=2.1$ Hz), 3 个活泼氢信号 (δ_{H} 8.26, 1H, d, $J=7.7$ Hz; δ_{H} 9.43, 1H, s; δ_{H} 9.68, 1H, br s)。

化合物 1 的 ^{13}C 谱(图 3E, 表 2)共给出 11 个碳信号, 包括 1 个甲基碳, 1 个亚甲基碳、1 个 sp^3 杂化的次甲基碳、6 个芳香碳信号(包括 2 个 sp^2 杂化的次甲基碳和 4 个芳香季碳信号)以及 2 个酯碳或酰胺碳信号(δ_{C} 168.4; δ_{C} 172.6), ^{13}C 谱显示的信号仅为分子式中碳信号的一半, 提

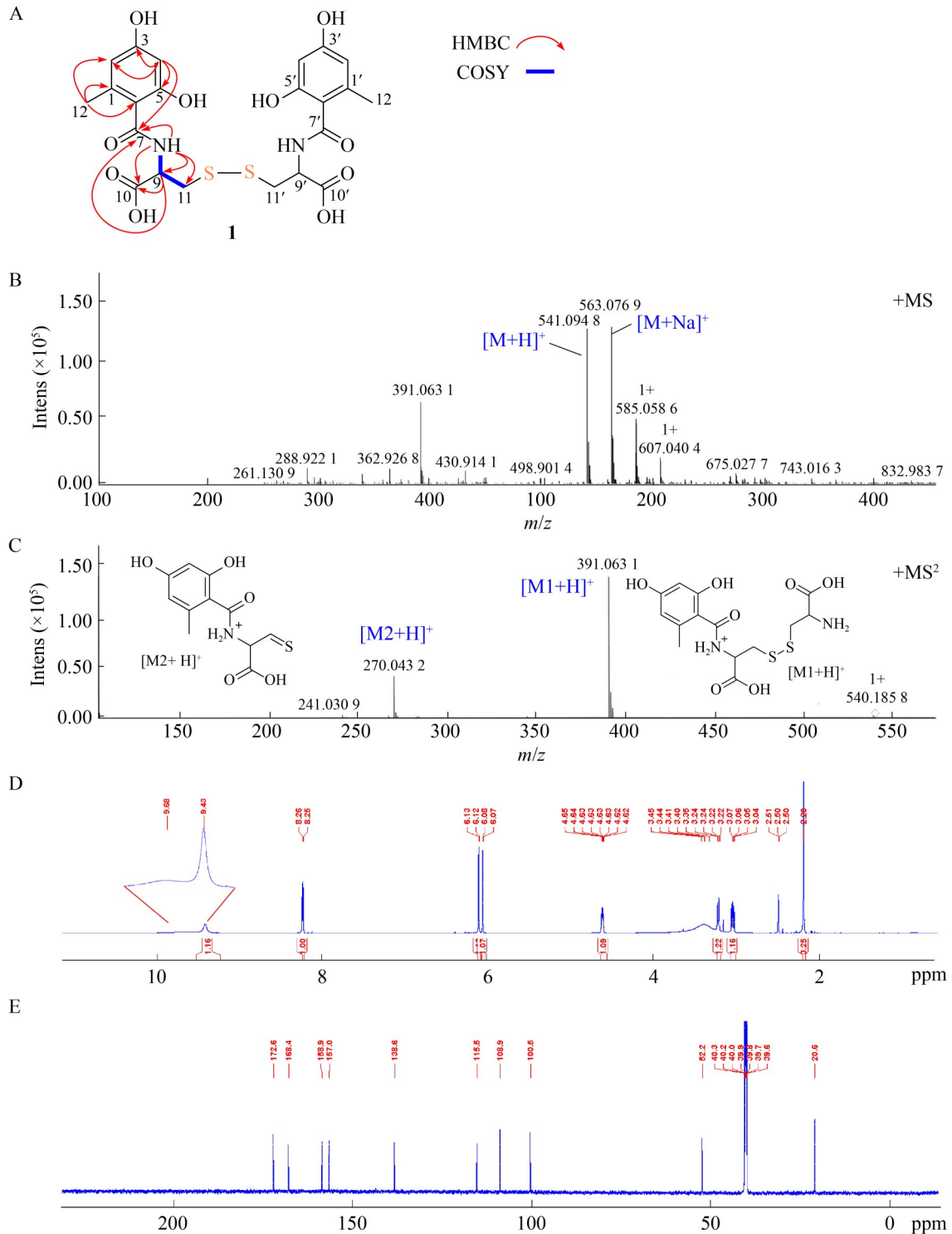


图3 化合物1质谱、核磁及相关图谱

Figure 3 The HRESIMS, NMR spectra, and correlations of compound 1. A: Key COSY and HMBC correlations of compound 1; B: High-resolution electrospray ionization mass spectrum (HRESIMS) of compound 1; C: MS² spectrum of 1; D: ¹H NMR spectrum of compound 1; E: ¹³C NMR spectrum of compound 1.

表2 化合物1的¹H和¹³C NMR数据(DMSO-*d*₆)Table 2 The ¹H NMR (700 MHz) and ¹³C NMR (175 MHz) data of compound 1 in DMSO-*d*₆

No.	δ_{H} , mult (<i>J</i> in Hz)	δ_{C} , type	COSY	HMBC (H to C)
1		138.6, C		
2	6.08, d (2.1)	108.9, CH	H-4	C-3, C-4, C-6, C-12
3		158.9, C		
4	6.13, d (2.1)	100.5, CH	H-2	C-2, C-5, C-6, C-7
5		157.0, C		
6		115.5, C		
7		168.4, C		
8 NH	8.26, d (7.7)		H-9	C-7, C-9, C-10, C-11
9	4.65, ddd (9.7, 7.7, 3.2)	52.2, CH	H-8, H-11a, H-11b	C-7, C-10, C-11
10		172.6, C		
11a	3.07, dd (13.3, 9.7)	39.8, CH ₂	H-9, H-11b	C-9, C-11
11b	3.24, dd (13.3, 3.2)		H-9, H-11a	C-9, C-11
12	2.20, s	20.6, CH ₃		C-1, C-2, C-6
10-COOH	9.43, br s			

示化合物 1 为同源二聚体。

化合物 1 的 ¹³C 碳谱中显示出一组特征性的芳香碳信号, 结合 ¹H 谱中的芳香氢信号, 推测其含有芳环结构单元, 进一步通过 H₃-12 到 C-1、C-2、C-6, H-2 到 C-3、C-4、C-6、C-12, 及 H-4 到 C-2、C-5、C-6、C-7 的异核多键相关 (heteronuclear multiple bond correlation, HMBC) 确立了苔色酸片段。根据 NH-8/H-9/H-11 的关联性磁振频谱 (correlation spectroscopy, COSY) 相关, H-9/H-11/NH-8 到 C-10 的 HMBC 相关以及化合物 1 的分子式构建起半胱氨酸片段。由 NH-8/H-9 到 C-7 的 HMBC 相关将苔色酸结构单元和半胱氨酸片段相连 (图 3A, 表 2), 综合考虑分子式, 将化合物 1 确定为苔色酰半胱氨酸杂合的同源二聚体, 命名为 dioscysmycine A (1)。为验证其二聚体结构, 进行了串联质谱 (tandem mass spectrometry, MS/MS) 分析, 在二级质谱中观察到丢失一个苔色酰基的特征碎片离子 M1 (*m/z* 391.063 1 [M1+H]⁺), 以及由二硫键断裂产生的单体碎片离子 M2 (*m/z* 270.043 0 [M2+H]⁺)

(图 3C), 由此确证了该化合物为二硫键桥连的对称二聚体。为确定化合物 1 的绝对构型, 在相同条件下分别测定了 L-半胱氨酸 (L-Cys)、D-半胱氨酸 (D-Cys) 以及化合物 1 的比旋光度。实验结果显示, L-Cys 的比旋光度为 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 7.1$ (*c* 0.1, in 1 mol/L HCl); D-Cys 的比旋光度为 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 7.5$ (*c* 0.1, in 1 mol/L HCl); 化合物 1 的比旋光度为 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 27.0$ (*c* 0.1, in 1 mol/L HCl), 与 D-Cys 一致, 均为负值, 由此将其绝对构型归属为 9*S*、9'*S*。

2.2.2 已知化合物结构鉴定

Alternariol (2): 无色油状, 高分辨电喷雾质谱给出的分子式为 C₁₄H₁₀O₅ (HRESIMS *m/z* 257.046 0 [M-H]⁻, 计算值为 257.045 5, C₁₄H₉O₅)。 ¹H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} : 11.77 (1H, s, OH-3)、7.24 (1H, d, *J*=2.4, H-6)、6.72 (1H, d, *J*=2.1, H-4)、6.64 (1H, d, *J*=2.4, H-12)、6.36 (1H, d, *J*=2.4, H-10)、3.17 (3H, s, H-14) ppm。 ¹³C NMR (175 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} : 165.5 (C-1)、

164.7 (C-3)、164.1 (C-5)、158.5 (C-11)、152.5 (C-9)、138.3 (C-14)、138.1 (C-7)、117.5 (C-12)、109.0 (C-8)、104.5 (C-2)、101.6 (C-10)、101.0 (C-4)、97.2 (C-6)、25.3 (C-14) ppm。波谱数据与文献[18]报道基本一致, 因此将化合物 **2** 确定为 alternariol。

Altenusin (**3**): 白色粉末, 高分辨电喷雾质谱给出的分子式为 $C_{15}H_{14}O_6$ (HRESIMS m/z 289.072 5 [M-H]⁻, 计算值为 289.071 8, $C_{15}H_{13}O_6$)。¹H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_H : 6.26 (1H, d, $J=2.0$, H-4)、5.88 (1H, d, $J=2.0$, H-6)、6.47 (1H, s, H-12)、6.35 (1H, s, H-9)、1.82 (3H, s, H-14)、3.79 (3H, s, H-15) ppm。¹³C NMR (175 MHz, DMSO- d_6) δ_C : 171.7 (C-1)、110.7 (C-2)、161.3 (C-3)、99.4 (C-4)、160.9 (C-5)、107.4 (C-6)、145.4 (C-7)、134.5 (C-8)、115.9 (C-9)、141.8 (C-10)、143.1 (C-11)、116.4 (C-12)、124.9 (C-13)、9.1 (C-14)、54.9 (C-15) ppm。波谱数据与文献[19]报道基本一致, 因此将化合物 **3** 确定为 altenusin。

3'-hydroxyalternariol 5-O-methyl ether(**4**): 白色晶体, 高分辨电喷雾质谱给出的分子式为 $C_{15}H_{12}O_6$ (HRESIMS m/z 287.056 3 [M-H]⁻, 计算值为 287.056 1, $C_{15}H_{11}O_6$)。¹H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ_H : 6.63 (1H, d, $J=1.8$, H-4)、7.24 (1H, d, $J=1.8$, H-6)、6.73 (1H, s, H-12)、2.66 (3H, s, H-14)、3.91 (3H, s, H-15) ppm。¹³C NMR (175 MHz, DMSO- d_6) δ_C : 164.6 (C-1)、103.5 (C-2)、166.2 (C-3)、98.3 (C-4)、164.1 (C-5)、99.2 (C-6)、138.5 (C-7)、109.1 (C-8)、141.5 (C-9)、131.2 (C-10)、147.1 (C-11)、116.9 (C-12)、126.4 (C-13)、24.6 (C-14)、55.8 (C-15) ppm。波谱数据与文献[20]报道基本一致, 因此将化合物 **4** 确定为 3'-hydroxyalternariol 5-O-methyl ether。

2.2.3 Alternariol (**2**)及其衍生物(**3-4**)合成基因簇定位分析与生物合成途径推导

Alternariol (**2**)及其衍生物(**3-4**)属于典型的

聚酮类化合物, 已知其骨架由 1 个乙酰辅酶 A 和 6 个丙二酰辅酶 A 单元经聚酮合酶催化形成^[21-22]。通过对 *T. muroii* SCSIO 40439 全基因组 (antibiotics secondary metabolite analysis shell) AntiSMASH 分析^[1], 在 Scaffold 58.1 上定位到一个可能负责 alternariol 生物合成的基因簇, 该簇包含非还原型聚酮合酶基因(*orf9*)、氧甲基转移酶基因(*orf8*)、羟化酶基因(*orf7*)、硫脂酶基因(*orf2*)及转运蛋白基因(*orf11*)。经 2ndFind 注释及 BLASTp 分析比对, 发现 *orf9* 编码的非还原型聚酮合酶(non-reducing polyketide synthase, NR-PKS)与小麦颖枯菌(*Parastagonospora nodorum*)中负责合成 alternariol (**2**)的 Pks19 相似性为 75% (覆盖度 100%)^[23]。*orf9* 基因全长 5 202 bp, 编码 1 733 个氨基酸, 为典型的 NR-PKS, 包含起始酰基转移酶结构域(starter unit acyltransferase domain, SAT)、酮酰基合酶(ketosynthase, KS)、酰基转移酶(acyltransferase, AT)和酰基载体蛋白(acyl carrier protein, ACP)等基本结构域, 考虑到 Orf9 的结构域特征及与 Pks19 的相似性, 初步推测该 58.1 基因簇负责菌株中 alternariol 的生物合成(图 4)。

根据上述基因分析结合文献[22], 推测 **2-4** 的合成途径如下: Orf9 催化前体单元缩合生成 7 酮中间体 M1, M1 经 C-2/C-7 及 C-8/C-13 间的醛醇缩合环化形成 M2, 随后由硫脂酶 Orf2 催化内酯化反应生成化合物 **2**^[21,24-26]; 化合物 **2** 进一步经甲基化酶 Orf8 和羟基化酶 Orf7 作用转化为化合物 **4**, 甲基化与羟基化反应顺序可能存在互换。另一方面, M1 也可能在短链脱氢酶(short-chain dehydrogenases, SDR)的作用下将 C-9 酮基还原为羟基, 继而经羟醛缩合、脱水 and 甲基化等步骤生成化合物 **3**^[2,25]。由于基因簇内未注释到 SDR, 推测该还原步骤由簇外基因催化(图 4)。

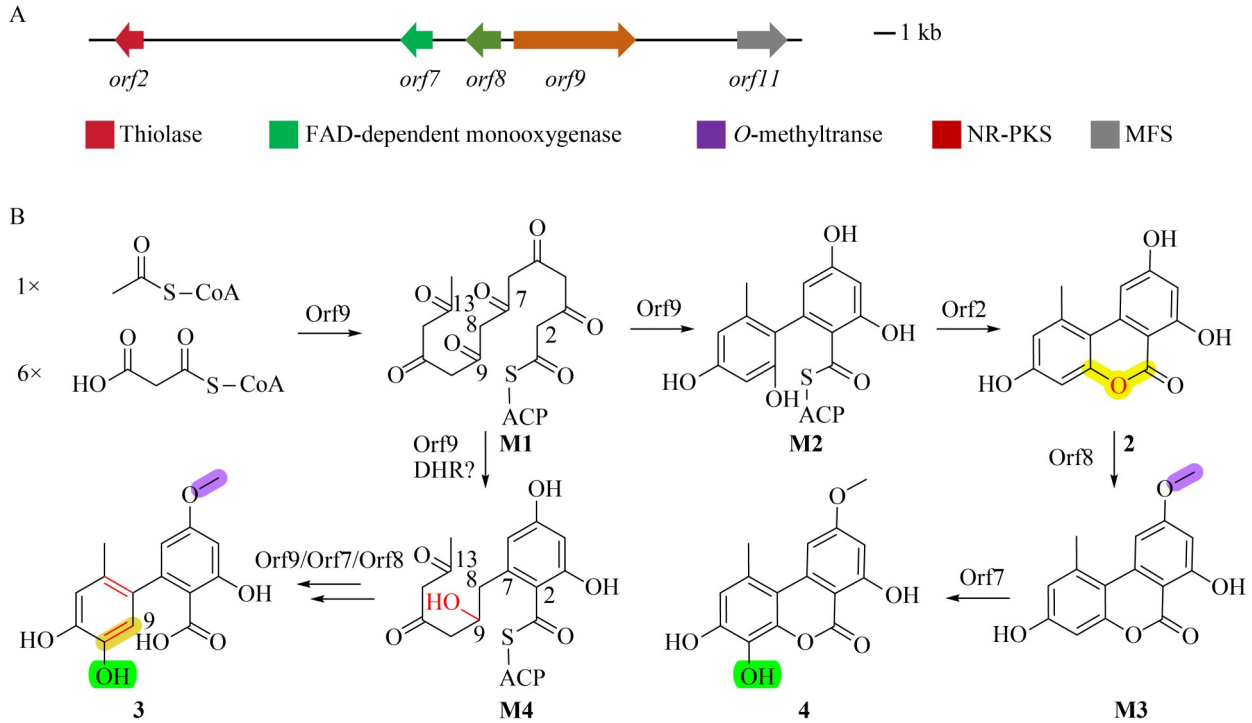


图4 推测的化合物2-4基因簇及生物合成途径

Figure 4 Proposed biosynthetic gene clusters and pathway of compounds 2-4. A: The proposed biosynthesis gene clusters of compounds 2-4; B: The hypothetical biosynthesis pathway of compounds 2-4.

2.3 真菌 *T. muroii* SCSIO 40439 中化合物活性实验

2.3.1 抗菌活性实验

采用滤纸片法评估了化合物 1-4 的抗菌活性。供试菌株包括金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) ATCC 29213、大肠杆菌 (*E. coli*) ATCC 25922、枯草芽孢杆菌 (*B. subtilis*) 1064、鲍曼不动杆菌 (*A. baumannii*) ATCC 19606、藤黄微球菌 (*M. luteus*) SCSIO ML01、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MRSA ATCC 43300；以及 6 株植物致病真菌：尖孢镰刀菌 (*F. oxysporum*) SCSIO IF01、茄链格孢菌 (*A. solani*) SCSIO IF10、胶孢炭疽菌 (*C. gloeosporioides*) SCSIO IF08、胶孢炭疽菌 (*C. gloeosporioides*) SCSIO IF14、苹果黑腐皮壳菌 (*V. mali*) SCSIO IF13 和棉花枯萎病菌 (*F. oxysporum* f. sp. *vasinfectum*) SCSIO IF04。

抗菌活性测定结果如表 3 所示。化合物 1、

3、4 对供试的 6 株细菌和 6 株真菌均未表现出抑制活性。化合物 2 对革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) ATCC 29213 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MRSA ATCC 43300 有生长抑制活性，抑菌圈直径分别为 10 mm (阳性对照为 $d=22$ mm，滤纸片 $d=6$ mm) 和 8 mm (阳性对照为 $d=21$ mm，滤纸片 $d=6$ mm)，显著弱于阳性对照环丙沙星；所有化合物对真菌均无抑制活性。

2.3.2 酶抑制活性实验

初步评价了化合物 1 和 2 在 1 mg/mL 浓度下的酪氨酸酶抑制活性，实验数据如表 4 所示，根据抑制率计算公式得到化合物 1 对酪氨酸酶的抑制率为 58%，化合物 2 对酪氨酸酶的抑制率为 49%，阳性对照曲酸对酪氨酸酶的抑制率为 90%。

表3 化合物1-4的抑菌活性结果

Table 3 The antibacterial activities of compounds 1-4 (*d*, mm)

Compounds	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>A. baumannii</i> ATCC 19606	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	MRSA ATCC 43300	<i>B. subtilis</i> 1064	<i>M. luteus</i> SCSIO ML01
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	10	8	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	24	21	21	21	22	19

-: No antibacterial activity.

表4 化合物1和2的酪氨酸酶抑制活性检测数据

Table 4 Tyrosinase inhibition activities of compounds 1 and 2 (OD_{475})

Item	Compound 1	Compound 2	Positive control	Negative control	Blank control
<i>A</i>	0.15±0.010	0.18±0.007	0.07±0.003	0.30±0.008	0.05±0.001
<i>A</i> ₀	0.05±0.002	0.05±0.004	0.04±0.001	-	-

A: Average±SD; *A*₀: Background average±SD; -: No data.

3 讨论与结论

篮状菌属真菌次级代谢产物具有丰富的化学多样性, 包括生物碱、杂萜、异香豆素、葱醌、氧杂葱酮、苯并呋喃、肽类、萜类、氮杂酚及其他聚酮类等结构类型, 这些天然产物表现出抗细菌、抗炎等多种生物活性, 在药物先导化合物发现中显示出重要潜力^[12,27]。本研究首次发现苔色酰半胱氨酸杂合形成的同源二聚体 dioscysmycine A (**1**), 丰富了该属化合物的结构类型。目前含有二硫键的天然产物主要集中于多硫二酮哌嗪类化合物^[28-29], 化合物 **1** 的发现增加了含二硫键化合物的结构类型, 有关它的合成机制在进一步研究中。

在活性筛选中, 发现化合物 **1** 对酪氨酸酶 (tyrosinase) 有抑制活性。酪氨酸酶的过度表达与雀斑、黄褐斑等相关^[30], 因此寻找高效低毒的天然酪氨酸酶抑制剂对于皮肤美白产品开发具有重要的应用价值。化合物 **1** 作为新型苯甲酰半胱氨酸二聚体, 有望为酪氨酸酶抑制剂的研发提供一个潜在的先导化合物。

Alternariols 属于多环芳烃类聚酮化合物,

是常见的霉菌毒素, 可污染粮食、水果和蔬菜等农产品, 长期摄入可能对人体健康造成潜在风险^[31]。有关这类化合物的生物合成途径虽然有较多报道, 但关于内酯环的形成机制还不明确^[22,25-26]。本研究提供了一个新的 alternariols 生物合成基因簇, 为其合成途径的阐明提供了新的研究对象。

综上所述, 本研究通过化学多样性分析, 从深海来源真菌 *T. muroii* SCSIO 40439 中鉴定了 4 个聚酮/非核糖体肽化合物 (**1-4**), 其中化合物 dioscysmycine A (**1**) 为首次报道的新颖的苔色酰半胱氨酸杂合形成的同源二聚体; 同时定位了 alternariols 的生物合成基因簇, 推导了它的合成途径; 进一步分析了 4 个化合物的抗细菌/真菌活性以及化合物 **1** 和 **2** 的酪氨酸酶抑制活性, 化合物 **1** 显示有酪氨酸酶抑制活性, 提示其作为先导化合物的潜力, 为后续实用开发提供基础, 同时为酪氨酸酶活性抑制机理提供研究思路。

致谢

感谢中国科学院南海海洋研究所分析测试中心在

化合物鉴定方面提供的帮助。

作者贡献声明

尹苗苗：化合物分离鉴定、论文撰写和修改；丁雪敏：数据收集；周天宇：生物信息学分析；刘小玉：协助实验操作；张长生、姜明国：论文修改与审阅；张文军：数据分析与论文修改。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

- [1] Carroll AR, Copp BR, Grkovic T, Keyzers RA, Prinsep MR. Marine natural products[J]. *Natural Product Reports*, 2024, 41(2): 162-207.
- [2] Carroll AR, Copp BR, Grkovic T, Keyzers RA, Prinsep MR. Marine natural products[J]. *Natural Product Reports*, 2025, 42(2): 257-297.
- [3] Carroll AR, Copp BR, Grkovic T, Keyzers RA, Prinsep MR. Marine natural products[J]. *Natural Product Reports*, 2026, 43(1): 89-131.
- [4] Cheng X, Liang X, Zheng ZH, Zhang XX, Lu XH, Yao FH, Qi SH. Penicimeroterpenoids A–C, meroterpenoids with rearrangement skeletons from the marine-derived fungus *Penicillium* sp. SCSIO 41512[J]. *Organic Letters*, 2020, 22(16): 6330-6333.
- [5] Deng HM, He JX, Chang BL, Li QC, Liu YN, Zhao ZX, Liu ZQ, Cui H. Lipid-lowering meroterpenoids penihemeroterpenoids A–F from *Penicillium herquei* GZU-31-6 via targeting the AMPK/ACC/SREBP-1c signaling pathway[J]. *Organic Letters*, 2024, 26(16): 3424-3428.
- [6] Zhong WM, Che YH, Zeng Q, Chen YC, Wang JF, Tian XP, Yin H, Wang L, Wei XY, Zhang WM, Molnár I, Wang FZ, Zhang S. HPLC-UV-guided discovery of eurotamines A–F: Si_x pairs of isoquinoline derivative enantiomers from marine-derived fungus *Eurotium* sp. SCSIO F452[J]. *Organic Letters*, 2025, 27(43): 12006-12011.
- [7] Dong KM, Zhang YH, Liu Y, Li G, Lou HX, Wang KW, Wang LM, Peng XP. Fusarolides A–C, three pyran-macrolide hybrids from a marine derived fungal *Fusarium verticillioide* G102 as Asialoglycoprotein receptor 1 inhibitor and phytopathogenic fungicides[J]. *Organic Letters*, 2025, 27(8): 1769-1773.
- [8] Zhou TY, Qiao YL, Wang L, Li ZF, Zhang HB, Zhang LP, Liao SR, Li MH, Zhang CS, Zhang WJ. Discovery of MK8383s with antifungal activity from mangrove endophytic fungi *Medicopsis* sp. SCSIO 40440 against *Fusarium* wilt of banana[J]. *Marine Drugs*, 2025, 23(2): 88.
- [9] Wang L, Huang YB, Zhang LP, Liu ZW, Liu W, Xu HX, Zhang QB, Zhang HB, Yan Y, Liu ZY, Zhang TY, Zhang WJ, Zhang CS. Structures and absolute configurations of phomalones from the coral-associated fungus *Parengyodontium album* sp. SCSIO 40430[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2021, 19(27): 6030-6037.
- [10] Ye WX, Liu K, Liu W, Chen XB, Ding XM, Tian HY, Zhang WJ, Zhang CS. Novel lipopeptides featuring unusual C–C and C–N linkages between cyclic peptides and fatty acyl chains[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2025: 112293.
- [11] Phi KH, Heo EJ, Kwon S, Youn UJ, Lee S. Bioactive secondary metabolites at the ends of the Earth (2015–2025): insights into Arctic and Antarctic aquatic sources[J]. *Marine Drugs*, 2026, 24(3): 93.
- [12] Nicoletti R, Bellavita R, Falanga A. The outstanding chemodiversity of marine-derived *Talaromyces*[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7): 1021.
- [13] Cho Y, Park KH, Kim E, Kim S, Wang WH, Choi H, Kang H. Talaromides A–C, bioactive cyclic heptapeptides from *Talaromyces siglerae* isolated from a marine sponge[J]. *Journal of Natural Products*, 2024, 87(4): 1230-1234.
- [14] Zeng HX, Wang YX, Wang CY, Huang YH, Lin S, Wei JC, Sun WG, Cao F, Zhang YH, Hu ZX. Structurally diverse duclauxins from a coral-derived *Talaromyces* sp. and insight into determining the configuration at C-1 of heptacyclic duclauxins by ¹H NMR[J]. *Journal of Natural Products*, 2024, 87(11): 2592-2603.
- [15] Wang GS, Li ZK, Wu JY, Yang WC, Li H, Pang JY, She ZG, Chen Y. Mining of meroterpenoids with anti-inflammatory activity from the mangrove endophytic fungus *Talaromyces* sp. JNQQJ-4 by genome analysis and molecular network strategy[J]. *Organic Letters*, 2025, 27(7): 1662-1667.
- [16] Ding XM, Ye WX, Tan B, Song QY, Chen YC, Liu W, Sun LL, Tang W, Qiao YL, Zhang QB, Zhang HB, Wang Y, Zhang WM, Zhang CS, Zhang WJ. Talachalasin A: C, undescribed cytochalasins with a 16β-methyl or 2-oxabicyclo [3.3.1] nonan-3-one unit from the deep-sea-derived fungus *Talaromyces muroii* sp. SCSIO 40439[J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2023, 41(8): 915-923.
- [17] Zheng ZP, Tan HY, Wang MF. Tyrosinase inhibition constituents from the roots of *Morus australis*[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(6): 1008-1013.
- [18] Wang XX, Deng BQ, Ouyang ZQ, Yan Y, Lv JM, Qin SY, Hu D, Chen GD, Yao XS, Gao H. Targeted discovery of a natural *ortho*-quinone methide precursor and green generation of its oligomers[J]. *Journal of Natural Products*, 2024, 87(9): 2139-2147.
- [19] Ayer WA, Racok JS. The metabolites of *Talaromyces flavus*: part 1. Metabolites of the organic extracts[J]. *Canadian Journal of Chemistry*, 1990, 68(11): 2085-2094.
- [20] Aly AH, Edrada-Ebel R, Indriani ID, Wray V, Müller WEG, Totzke F, Zirrgiebel U, Schächtele C, Kubbutat MHG, Lin WH, Proksch P, Ebel R. Cytotoxic metabolites from the fungal endophyte *Alternaria* sp. and their subsequent detection in its host plant *Polygonum senegalense*[J]. *Journal of Natural Products*, 2008, 71(6): 972-980.

- [21] Podlech J. Natural resorcylic lactones derived from alternariol[J]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2024, 20: 2171-2207.
- [22] Wenderoth M, Garganese F, Schmidt-Heydt M, Soukup ST, Ippolito A, Sanzani SM, Fischer R. Alternariol as virulence and colonization factor of *Alternaria alternata* during plant infection[J]. *Molecular Microbiology*, 2019, 112(1): 131-146.
- [23] Chooi YH, Muria-Gonzalez MJ, Mead OL, Solomon PS. *SnPKS19* encodes the polyketide synthase for alternariol mycotoxin biosynthesis in the wheat pathogen *Parastagonospora nodorum*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2015, 81(16): 5309-5317.
- [24] Zhang L, Zhang BY, Shao LZ, Yang MM, Zhao XL, Wang ZY, Zhang YJ, Li YT, Wang YT, Hu YS, Li P. Genome analysis of *Alternaria alstroemeriae* L6 associated with black spot of strawberry: secondary metabolite biosynthesis and virulence[J]. *Journal of Fungi*, 2025, 11(10): 710.
- [25] Sun JY, Awakawa T, Noguchi H, Abe I. Induced production of mycotoxins in an endophytic fungus from the medicinal plant *Datura stramonium* L.[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, 22(20): 6397-6400.
- [26] Saha D, Fetzner R, Burkhardt B, Podlech J, Metzler M, Dang H, Lawrence C, Fischer R. Identification of a polyketide synthase required for alternariol (AOH) and alternariol-9-methyl ether (AME) formation in *Alternaria alternata*[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40564.
- [27] Lan DH, Wu B. Chemistry and bioactivities of secondary metabolites from the genus *Talaromyces*[J]. *Chemistry & Biodiversity*, 2020, 17(8): e2000229.
- [28] Hanley B. Naturally-occurring sulphur compounds[M]// *Natural and Unnatural Product Chemistry: from Molecules to Systems*. Cham: Springer Nature Switzerland, 2025: 77-103.
- [29] Zhang QQ, Jia MY, Li HY, Shi TT, Xu Y, Zhao TL, Zhang LX, Zhao PP, Xia XK. Epipolythiodioxopiperazines: from chemical architectures to biological activities and ecological significance: a comprehensive review[J]. *Fermentation*, 2025, 11(12): 700.
- [30] Namicieńska E, Jaszczak J, Hikiş P, Daško M, Woźniczka M, Budzisz E. Evaluation of tyrosinase inhibitory activity of carbathioamidopyrazoles and their potential application in cosmetic products and melanoma treatment[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(8): 3882.
- [31] 齐丽娟, 李国君, 宁钧宇, 张维, 郑珊, 聂燕敏, 高珊. 食品中交链孢酚和交链孢酚单甲醚的危害评估[J]. *毒理学杂志*, 2024, 38(3): 173-184.
Qi LJ, Li GJ, Ning JY, Zhang W, Zheng S, Nie YM, Gao S. Hazard assessment of alternariol and alternariol monomethyl ether in food[J]. *Journal of Toxicology*, 2024, 38(3): 173-184 (in Chinese).