含有特特拉姆酸结构的天然产物及其生物活性

田 越, 潘 璇*, 刘站柱*

(中国医学科学院北京协和医学院, 药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

摘要: 特特拉姆酸 (tetramic acid, TA) 骨架存在于许多天然产物中, 含有这类结构的天然产物多表现出抗肿瘤、抗溃疡、抗菌、抗病毒、除草活性, 其复杂多变的分子结构和广泛的生物活性吸引了生物化学家的极大关注。本文综述了2013年以来分离得到的含有特特拉姆酸结构的天然产物, 依据结构进行分类, 并对其生物活性进行介绍。

关键词: 特特拉姆酸; 天然产物; 生物活性

中图分类号: R914 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)02-0365-23

Natural products containing 3-acyl tetramic acid and their bioactivities

TIAN Yue, PAN Xuan*, LIU Zhan-zhu*

(*State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Nature Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China*)

Abstract: Tetramic acid unit occurred in a large number of natural products, which normally exhibited antitumor, anti-ulcer, antibacterial, antiviral, and herbicidal activities. Their complex and diverse molecular structures as well as broad biological activities have attracted great attention from biochemists. This article reviewed the natural products with tetramic acid structures isolated since 2013, classified them based on their structures, and introduced their biological activities.

Key words: tetramic acid; natural product; biological activity

特特拉姆酸 (tetramic acid, TA), 又为2,4-吡咯烷二酮, 20世纪初就已为人所知, 它是从多种陆地和海洋生物 (细菌、蓝细菌、真菌和海绵) 中发现的天然产物的关键结构单元[1]。研究发现, 特特拉姆酸的3-位大多存在一个酰基取代基, 形成3-酰基特特拉姆酸结构。3-酰基特特拉姆酸在溶液中主要以4种形式存在 (图1), 其中a/b, c/d之间转换十分迅速, 简单的3-酰基特特拉姆酸在溶液中主要以异构体c的形式存在[2]。

3-酰基特特拉姆酸结构多样, 根据3-位取代基不同, 可将其分为以下几类: 简单的3-酰基特特拉姆酸、3-寡烯酰基特特拉姆酸、3-氢化萘酰基特特拉姆酸、3-螺特特拉姆酸、大环特特拉姆酸、其他环特特拉姆酸、*N*-酰化特特拉姆酸等[3,4]。

1 简单的3-酰基特特拉姆酸

简单的3-酰基特特拉姆酸是特特拉姆酸家族中最

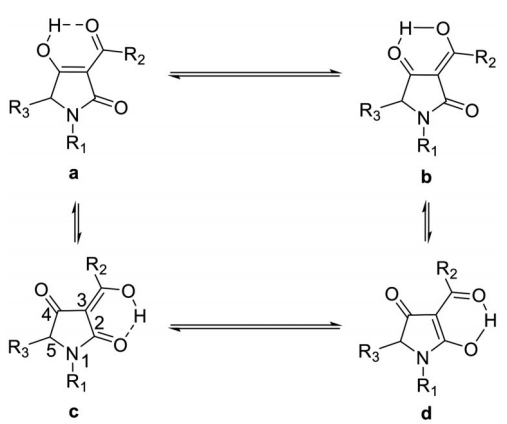


Figure 1 The forms (a−d) of 3-acyltetramic acids

收稿日期: 2025-09-17; 修回日期: 2025-10-31.
基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2022-I2M-3-002).
*通讯作者 Tel: 86-10-63165253,
E-mail: panxuan@imm.ac.cn; liuzhanzhu@imm.ac.cn
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-1101

基本的成员之一, 在自然界中十分常见, 主要结构特征是具有刚性2,4-吡咯烷二酮母核、3-酰基侧链、可互变异构的β-酮烯醇体系以及一个潜在的内酰胺, 其相对分子质量一般比较小。这些结构特征使得这类化合物具有酸性、易于与金属离子螯合。本文共总结35个简单的3-酰基特特拉姆酸, 这些化合物表现出抗炎、抗菌、抗病毒等活性。

Lecanicilliumins A～G (**1**～**7**) 是从深海真菌 *Lecanicillium fusisporum* GXIMD00542 中分离得到的一系列含有3-酰基特特拉姆酸结构的天然产物, 化合物 cladosporiumin D (**8**) 是其已知类似物 (图2)。研究表明, 该类化合物具有中等抗炎活性, 其中化合物 **1**、**2**、**5**～**7** 对LPS诱导的RAW264.7细胞中的NF-κB表现出中等抑制活性, EC_{50} 值为18.49～30.19 μmol·L^{-1}, 阳性对照BAY11-7082的 EC_{50} 值为1.5 ± 1.4 μmol·L^{-1}[5]。

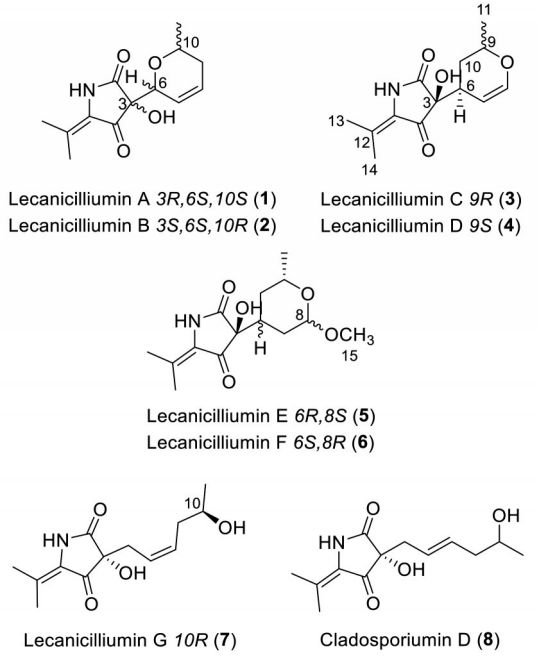


Figure 2 Chemical structures of simple 3-acyl tetramic acids (**1**–**8**)

Penicillium sp. GQ-7是从红海榄中分离出来的内生真菌, 通常与植物共生或寄生。这种真菌能够产生penicillenols类化合物, 它们结构中的N原子通常被甲基取代, 并且3-位带有一个含有α-甲基支链的8个碳原子的脂肪酰基。其中, penicillenols A_1 (**9**) 和 A_2 (**10**) 是通过*L*-苏氨酸和*D*-别苏氨酸环化合成, penicillenols B_1 (**11**) 和 B_2 (**12**) 是penicillenol A的脱水产物, penicillenol C_1 (**13**) 和 C_2 (**14**) 的起始原料为苄基保护的*L*-*N*-甲基苏氨酸酯 (图3)。Penicillenols B_1 (**11**) 和 B_2 (**12**) 对多种癌细胞 (518A2黑色素瘤、HT-29结肠癌和Ea.hy926杂交内皮细胞) 表现出抗增殖活性, 其中penicillenol B_1 (**11**) 对518A2黑色素瘤、HT-29结肠癌和Ea.hy926杂交内皮细胞的半数抑制浓度 (IC_{50}) 值分别为24.7 ± 3.1、28.0 ± 1.1、32.7 ± 2.2 μmol·L^{-1}, 而 penicillenol B_2 (**12**) 对上述细胞系的 IC_{50} 值分别为21.1 ± 1.3、26.0 ± 1.8、32.6 ± 4.0 μmol·L^{-1}。Penicillenols B_1 (**11**) 和 B_2 (**12**) 对金黄色葡萄球菌也呈现出抑制作用, 最小抑菌浓度 (MIC) 分别为8和70 μmol·L^{-1} [6]。

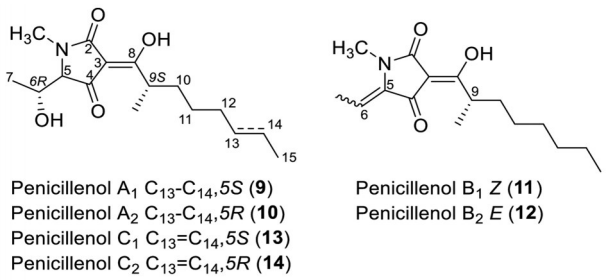


Figure 3 Chemical structures of simple 3-acyl tetramic acids (**9**–**14**)

化合物penicitrinine A (**15**) (图4) 是一种具有独特螺环结构的新型特特拉姆酸类天然产物, 从海洋真菌桔青霉 *Penicillium citrinum* 的次级代谢产物中分离得到。其不仅具有新颖骨架, 而且对多种肿瘤细胞表现出抑制作用, 例如penicitrinine A对人恶性黑色素瘤A-375细胞系表现出显著的促凋亡和抗转移活性, 通过降低Bcl-2表达, 增加Bax表达, 诱导A-375细胞凋亡[7]。

Cladosporiumins D～H (**16**～**20**) 是从深海沉积物

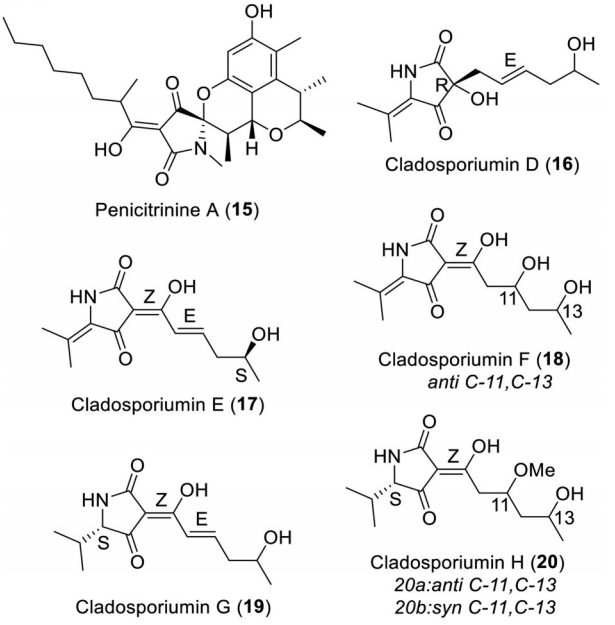


Figure 4 Chemical structures of simple 3-acyl tetramic acids (**15**–**20**)

枝孢菌 *Cladosporium sp.* SCSIO z0025 中分离得到的5种新型特特拉姆酸类天然产物。**16**～**20** 具有独特的己烯醇侧链, 差别在于双键的氢化和甲氧基取代位置不同。遗憾的是, 这类化合物并没有表现出明显的细胞毒性、抗菌、抗生物膜和AchE抑制活性。尽管如此, 但由于其结构与已知生物活性化合物, 如penicillenols、melophlins和cladosins相似, 也可为未来的研究提供新方向[8]。

Ancorinosides A～D (**21**～**24**) (图5) 是从海洋海绵 *Ancorina* sp. 和 *Penares sollasi* 中分离得到的糖基化3-酰基特特拉姆酸[9]。对其抗菌活性、抗生物膜活性、细胞毒性和抑制MMPs活性进行测试, 发现ancorinoside A (**21**) 具有抑制海星胚胎囊胚形成的作用, **21**～**24** 对基质金属蛋白酶MT1也有弱抑制作用。此外, ancorinoside B (**22**) 对多种细菌和真菌也表现出中等抑制活性, 最小抑菌浓度 (MIC) 为16.6～66.6 μg·mL^{-1}。Ancorinoside B (**22**) 在远低于其MIC浓度下, 对 *Staphylococcus aureus* 生物膜的形成还表现出了显著抑制作用, 在0.5 μg·mL^{-1}浓度下, 对 *S. aureus* 生物膜的抑制率达到87%, 2 μg·mL^{-1}浓度下能够使预形成的 *S. aureus* 生物膜分散67%, 它还能使 *Candida albicans* 的预形成生物膜分散55%。此外, ancorinoside B (**22**) 还能够减少人黑色素瘤细胞518A2分泌MMP-2和MMP-9, 在50 μmol·L^{-1}浓度下, 减少MMP-2表达约60%, 减少MMP-9分泌约50%[10]。

从深海真菌 *Cladosporium sphaerospermum* 中分离得到的4种新型特特拉姆酸类天然产物cladosins A～D (**25**～**28**) (图6), 其结构特征为3-位酰基侧链包含烯胺结构。对上述化合物进行抗流感A型H1N1病毒、抗肿瘤、抗结核和NF-κB抑制活性测试, 发现仅化合物cladosin C (**27**) 表现出潜在的抗流感A型H1N1病毒活性, IC_{50}值为276 μmol·L^{-1} (以利巴韦林为阳性对照, IC_{50}值为131 μmol·L^{-1})[11]。后续通过改变培养基 (使用大豆基培养基) 诱导 *Cladosporium sphaerospermum* 2005-01-E3产生更多代谢产物, 又分离得到了cladosins F (**29**) 和G (**30**), 但这两个化合物未表现出潜在细胞毒性及抗病毒活性[12]。

从深海真菌 *Cladosporium sphaerospermum* L3P3中分离得到的cladosins H～K (**31**～**34**) (图6) 的3-位酰基侧链也具有烯胺结构, 它们是首次发现的含有苯胺基团的特特拉姆酸。化合物cladodionen (**35**) 也是从真菌 *Cladosporium sphaerospermum* L3P3中分离得到的, 它是一个已知结构, 具有与化合物**31**～**34**相同的分子骨架, 但侧链中缺少烯胺基团。在细胞毒性测试中, 化合物**32**对HL-60细胞系显示出较高毒性, IC_{50}值为2.8 μmol·L^{-1} [13]。

2　3-寡烯酰基特特拉姆酸

3-寡烯酰基特特拉姆酸主要来源于土壤放线菌、海洋生物及植物内生菌。它的主要结构特征是含有2～4个顺式或反式双键、链长C10～C16的不饱和脂肪酰基。本文共综述了14个此类化合物, 其表现出抗菌、抗肿瘤、抗丝虫及抗甲型流感病毒H1N1活性。在此类化合物中, 一般情况下, 随着双键数量增多, 其抗菌活性提高, 但当超过4个双键时, 会因疏水效应过大造成活性回落, 链长为C12～C14时活性最佳。

从链霉菌 (*Streptomyces tirandamycinicus* TMPU-20A040) 中分离得到一种新的tirandamycin衍生物 (**36**) 和4种已知的tirandamycins (A、B、E和J, **37**～**40**) (图7), 上述化合物因广泛的生物活性和结构多样性受到关注。它们通常通过靶向细菌RNA聚合酶阻止转录延伸, 发挥抗菌作用[14]。测试化合物对多种细菌的MIC, 包括肠球菌、耐万古霉素肠球菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等, 发现化合物**36**对粪肠球菌表现出了较弱的抑制作用, MIC值为64 μg·mL^{-1}, 化合物**37**和**38**对耐万古霉素肠球菌表现出选择性抑制作用, MIC值分别为1.0～2.0和2.0～8.0 μg·mL^{-1}, 而化合物**39**和**40**

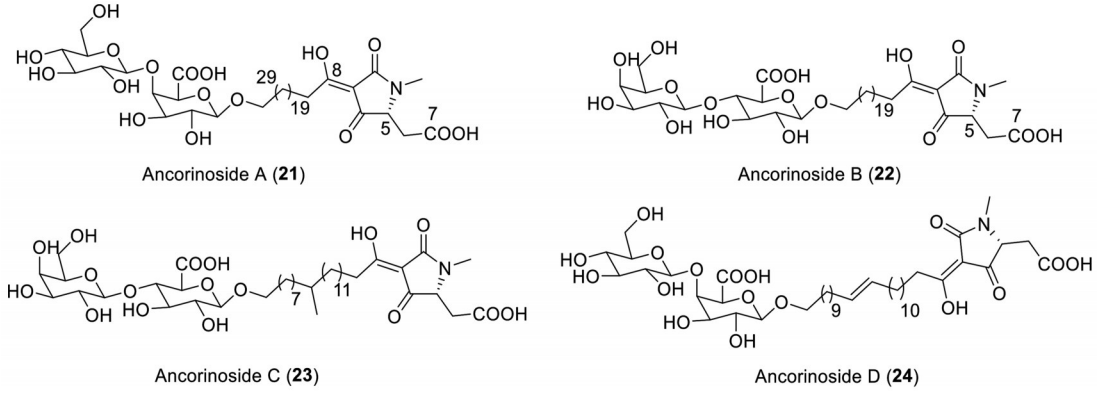


Figure 5　Chemical structures of simple 3-acyl tetramic acids (**21**–**24**)

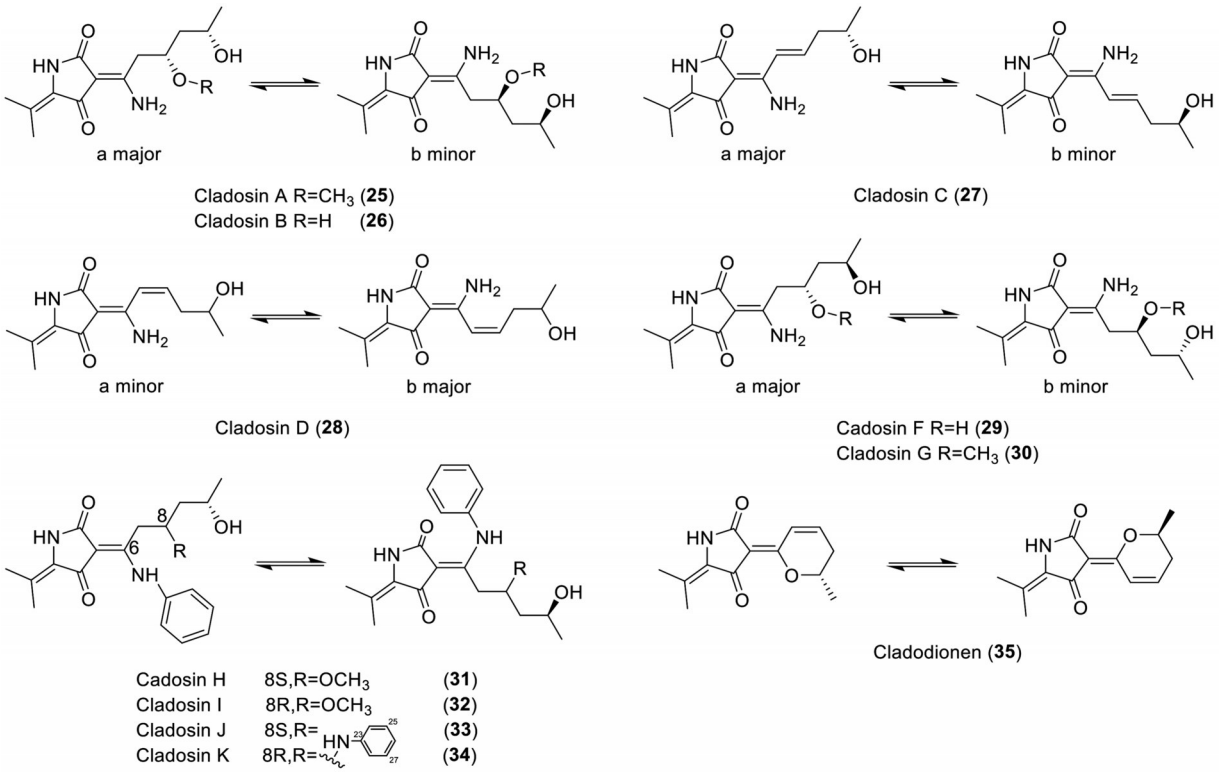


Figure 6 Chemical structures of simple 3-acyl tetramic acids (**25**−**35**)

即使在 64 μg·mL^{-1}浓度下, 也未对 11 种测试菌株表现出抑制作用[15]。

之后的研究中还发现 tirandamycins A (**37**) 和 B (**38**) 可以特异性抑制 futalosine 途径, futalosine 途径是开发抗幽门螺杆菌特异性药物作用靶点。研究者采用纸片法, 以两种密切相关但 Menaquinone 合成途径不同的枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis strain 168*) 和耐盐芽孢杆菌 (*Bacillus halodurans C-125*) 作为测试菌株。通过添加 menaquinone (0.1 mg·mL^{-1}) 逆转化合物 tirandamycin B 对 *B. halodurans C-125* 的生长抑制, 表明这些化合物特异性地抑制了 futalosine 途径, 并推测 tirandamycins 可能通过抑制 futalosine 途径中的某个酶发挥作用, 但具体的酶尚未确定[16]。研究者在后续的研究中还发现 tirandamycin B (**38**) 可以作为一种新型 Brugia malayi AsnRS (BmAsnRS) 抑制剂, 对 *B. malayi* 寄生虫发挥高效杀伤作用, 且对人类肝细胞无毒性, 显

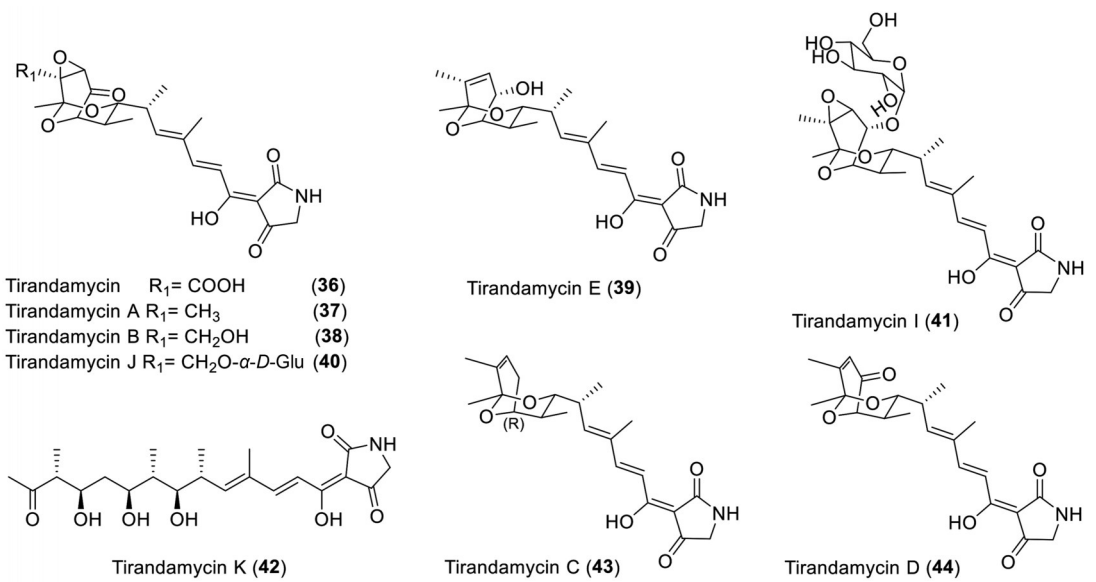


Figure 7 Chemical structures of 3-oligoenoyltetramic acids (**36**−**44**)

示该化合物作为抗丝虫候选药物的巨大潜力[17]。

Tirandamycin I (**41**) 也是从链霉菌 (*Streptomyces* sp. *17944*) 中分离得到的特特拉姆酸类天然产物, 对其进行BmAsnRS抑制活性测试, 以评估其作为抗丝虫药物的潜力, 但遗憾的是它在200 μmol·L^{-1}浓度下仍未显示出对BmAsnRS的抑制活性。从海洋链霉菌 (*Streptomyces* sp. *307-9*) 的突变株中分离出的一种新的tirandamycin衍生物tirandamycin K (**42**) 对大肠杆菌TolC突变株W3110的MIC为100 μmol·L^{-1}, 对金黄色葡萄球菌ATCC 6538P的MIC大于400 μmol·L^{-1}, 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的MIC大于400 μmol·L^{-1}, 对耐万古霉素肠球菌的MIC为200 μmol·L^{-1}[18]。Tirandamycin C (**43**) 对大肠杆菌TolC突变株W3110的MIC为0.78 μmol·L^{-1}, 对金黄色葡萄球菌ATCC 6538P的MIC为12.5 μmol·L^{-1}, 对MRSA的MIC为25 μmol·L^{-1}, 对耐万古霉素肠球菌的MIC为12.5 μmol·L^{-1}。从生物活性测试结果可以看出, tirandamycin K (**42**) 的抗菌活性远低于tirandamycin C (**43**), 这表明缩醛螺环对tirandamycins类抗生素发挥抗菌活性是必要的。

Colpomenoic acids A (**45**) 和B (**46**) (图8) 是从伊朗真菌 *Colpoma quercinum* CCTU A372中分离出的两个新型特特拉姆酸类天然产物, 其中, colpomenoic acid A (**45**) 含有一个羟基四甲基−氧代十五碳三烯酸片段, colpomenoic acid B (**46**) 与其结构相似, 侧链多了一个双键。对上述两个化合物进行抗菌活性和细胞毒性测试, 发现这两个化合物对枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 和冬虫夏草菌 (*Mucor hiemalis*) 没有抑制作用, 对小鼠成纤维细胞L-929、人子宫颈腺癌KB-3.1细胞、人乳腺癌MCF-7、卵巢癌SK-OV-3和鳞状细胞癌A-431细胞也没有表现出显著细胞毒性[19]。

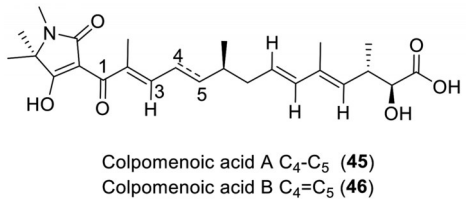


Figure 8　Chemical structures of 3-oligoenoyltetramic acids (**45**, **46**)

化合物**47**、**48** (图9) 是从海南文昌红树林根泥样品的耐酸真菌 *Aspergillus* sp. OUCMDZ-1914中分离得到的两个特特拉姆酸类天然产物, 其中, 化合物**47**为新化合物, 化合物**48**为已知物RKB-3384A。研究发现化合物**48**对甲型流感病毒H1N1具有抑制作用, 其抑制活性与阳性对照利巴韦林相当, IC_{50}为116.2 μmol·L^{-1}[20]。

从海洋链霉菌 (*Streptomyces* sp. SCSIO 41399) 中分离得到的tirandamycin类似物isotirandamycin B (**49**) 对链球菌显示出较强的抑制作用, MIC为11.5 μmol·L^{-1}[21]。

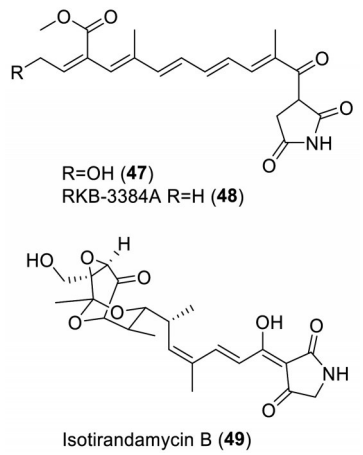


Figure 9　Chemical structures of 3-oligoenoyltetramic acids (**47**−**49**)

3　3-环特特拉姆酸

3.1　3-氢化萘酰基特特拉姆酸　氢化萘 (decalinoyltetramic acids, DTAs) 是重要生物活性骨架, 在微生物来源的天然产物中十分常见。该双环结构被各种官能团取代, 并与其他环状结构相连, 包括内酯、吡喃酮、四氢吡咯酮, 形成复杂多样的化学结构。具有氢化萘特特拉姆酸类化合物, 主要由微生物代谢产生, 其由两个重要的结构单元合成, 一个单元是聚酮部分, 该部分可以通过分子内Diels-Alder反应, 将具有多个甲基取代的线性聚酮转化为氢化萘环; 另一个单元是由氨基酸形成的杂环吡咯烷-2-酮部分, 与氢化萘环相连。根据氢化萘的绝对构型, 这类天然产物又可分为三大类: 反式氢化萘衍生物、顺式氢化萘衍生物及未确定构型的衍生物。本文共总结了此类化合物81个, 十氢萘骨架提供“刚−柔”平衡, 表现出抗细菌、抗真菌、抗病毒和降血脂等多种生物活性[22]。

由丝状真菌产生的含3-氢化萘特特拉姆酸, 例如HIV-1整合酶抑制剂木贼素及其立体异构体phomasetin, 是通过聚酮合酶 (PKS)-非核糖体肽合成酶 (NRPS) 混合酶催化合成[23]。对含有3-氢化萘特特拉姆酸类天然产物及其衍生物和相关化合物的构效关系研究表明, 特特拉姆酸部分在发挥生物活性方面具有重要作用, 然而, 关于生物活性与3-氢化萘部分, 特别是氢化萘构型之间的关系研究很少。通过研究化合物**50**～**57** (图10) 对几种癌细胞系的细胞毒性以及对细菌、致病真

菌和疟疾寄生虫的抗菌活性发现, 大部分化合物在测试的癌细胞系中表现出中等细胞毒性, 反式氢化萘化合物 **50**、**51** 和 **54** 与顺式氢化萘化合物 **52** 和 **53** 之间的细胞毒性没有显著差异。化合物 **50** 对革兰阳性菌 *S. aureus* 和植物病原真菌 *P. oryzae* 表现出很强的生长抑制作用, IC_{50} 值分别为 1.4 和 0.15 μmol·L^{-1}, 而化合物 **52** 的活性比 **50** 弱。类似地, 化合物 **51** 及其 *N*-去甲基类似物对 *S. aureus* 和 *P. oryzae* 的抗菌活性在氢化萘为顺式构型时降低。具有非天然反式-氢化萘构型的化合物 **55** 在测试化合物中表现出最低的细胞毒性和抗菌活性。这些结果表明, 3-氢化萘的构型影响其细胞毒性和抗菌活性, 反式构型更有利于活性, 特别是抗金黄色葡萄球菌活性。除细胞毒性和抗菌活性外, 研究氢化萘构型与线粒体呼吸抑制作用之间的关系, 发现规律与抗菌活性恰好相反, 顺式氢化萘 **52** 比反式异构体 **50** 具有更高的线粒体抑制活性。

除此之外, 研究还发现这些化合物对昆虫类固醇生成谷胱甘肽 *S*-转移酶 Noppera-bo 也具有抑制作用[24]。使用体外酶分析系统, 以荧光人工底物 3,4-DNADC 和来自果蝇黑腹果蝇 (DmNobo) 或埃及伊蚊 (AeNobo) 的重组 Nobo 蛋白, 检测化合物 **50**～**54** 的抑制活性, 发现化合物 **52** 和 **53** 对 DmNobo 具有抑制作用, IC_{50} 值分别为 8.04 ± 2.72 和 9.04 ± 3.32 μmol·L^{-1}, 化合物 **50**、**51** 和 **54** 也显示出中等活性。与线粒体抑制活性类似, 顺式化合物显示出比反式化合物更高的 DmNobo 抑制活性。

对骨碎补蜡蚧菌 *Lecanicillium* sp. GZWMJZ-847 的次级代谢产物进行分离得到了 6 个 3-氢化萘特特拉姆酸类天然产物 lecanitetramic acids A～C (**58**～**60**) 及其 3 个已知同系物 Sch 210971 (**61**)、Sch 210972 (**62**) 和 Sch 213766 (**63**)。测试上述化合物对 7 株细菌 (枯草芽孢杆菌、铜绿假单胞菌、产气荚膜梭菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、MRSA、青枯菌) 和 2 株酵母菌 (白色念珠菌、光滑念珠菌) 以及油菜菌核病菌、小麦赤霉病菌和烟草黑胫病菌的抑制活性, 结果表明化合物 **58** 和 **61**～**63** 对 4 株人体革兰阳性菌和 1 株植物革兰阴性病原菌表现出了抑制作用, MIC 为 7.81～125.00 μmol·L^{-1}, 对另外 5 株人体病原菌未表现出抑制作用, 化合物 **59** 和 **60** 在最大测试浓度时对所有病原菌均未表现出抑制作用。在测试的病原真菌中, 仅化合物 **63** 对油菜菌核病菌和小麦赤霉病菌表现出弱的抑制活性, IC_{50} 分别为 22.05 ± 0.62、55.54 ± 1.72 μg·mL^{-1}, 多菌灵对上述 2 株测试菌的 IC_{50} 值分别为 0.100 ± 0.003、1.010 ± 0.013 μg·mL^{-1} [25]。

从真菌 *Fusarium equiseti* D39 中分离出两个新的化合物 fusarisetins C (**64**) 和 D (**65**), 以及两个已知化合物 (**66**、**67**) 和化合物 **50** 和 **52**, 其中化合物 **65** 具有前所未有的碳骨架, 包含一个四环系统。生物活性测试发现, 上述化合物均显示出极强的植物毒性, 化合物 **50** 和 **52** 还显示出显著的抗植物病原细菌和真菌活性, 特别是化合物 **50** 对丁香假单胞菌 (*Pseudomonas syringae*) 和立枯丝核菌 (*Rhizoctonia cerealis*) 的 MIC 达到了 1.1

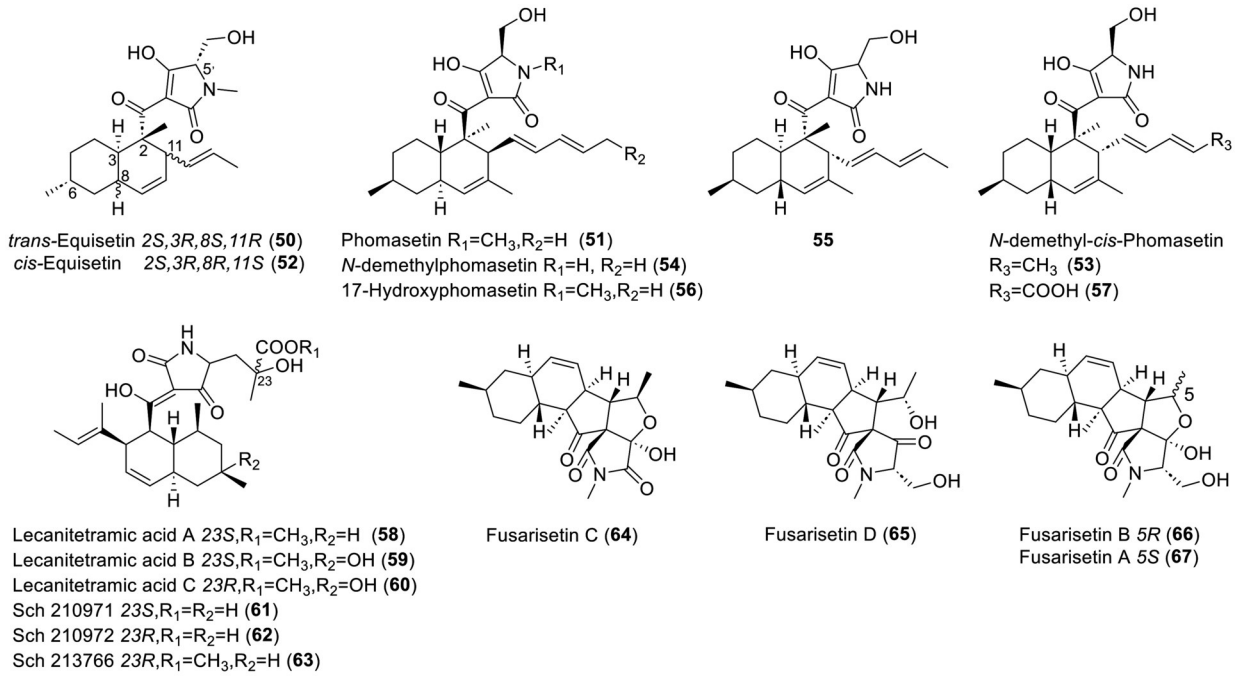


Figure 10 Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**50**−**67**)

和8.4 μmol·L^{-1}, 与链霉素硫酸盐 (0.9 μmol·L^{-1}) 和多菌灵 (16.3 μmol·L^{-1}) 相当[26]。

2021年又从内生真菌 *Fusarium equiseti* D39中分离和鉴定出了两个具有全新骨架的特特拉姆酸衍生物decalintetracids A (**68**) 和B (**69**) (图11)。Decalintetracid A (**68**) 具有前所未有的三环[7.2.1.0^{2,7}]十二烷骨架, decalintetracid B (**69**) 具有独特的6/6/5三环系统。植物毒性测试结果显示, 在0.50 mg·mL^{-1}浓度下, 化合物**68**和**69**对苋菜根生长抑制的IC_{50}值均为0.23 mg·mL^{-1}, 对下胚轴生长抑制的IC_{50}值分别为0.40和0.28 mg·mL^{-1}, 对杂交苋菜根生长抑制的IC_{50}值分别为0.19和0.41 mg·mL^{-1}, 对下胚轴生长抑制的IC_{50}值分别为0.28和0.41 mg·mL^{-1}。这表明化合物**68**和**69**能够完全抑制苋菜和杂交苋菜的种子萌发, 并且对根和下胚轴生长也表现出显著抑制作用。虽然化合物**68**和**69**的植物毒性低于商业除草剂草甘膦, 但对下胚轴生长的抑制效果与草甘膦相近, 说明**68**和**69**具有开发成为更有效、更低毒除草剂的潜力[27]。

Colposetins A和B (**70**、**71**) 是从伊朗真菌 *Colpoma quercinum* CCTU A372中分离出的两个新型特特拉姆酸类天然产物。化合物colposetin A (**70**) 具有一个氢化萘环和一个2-乙酰氧基丁酸片段, colposetin B (**71**) 与**70**结构非常相似, 但C-11位的侧链为丁酸。抗菌活性测试和细胞毒性测试结果表明, 化合物**71**对枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 和冬虫夏草菌 (*Mucor hiemalis*) 有弱抑制活性, MIC值均为67 μg·mL^{-1}。Colposetin B (**71**) 对小鼠成纤维细胞L-929和人子宫颈腺癌KB-3.1细胞系显示出细胞毒性, IC_{50}值分别为57.5和5.7 μmol·L^{-1}。此外, colposetin B (**71**) 对人乳腺癌MCF-7、卵巢癌SK-OV-3和鳞状细胞癌A-431细胞系也显示出显著的细胞毒性, IC_{50}值为6.2～8.1 μmol·L^{-1} [19]。

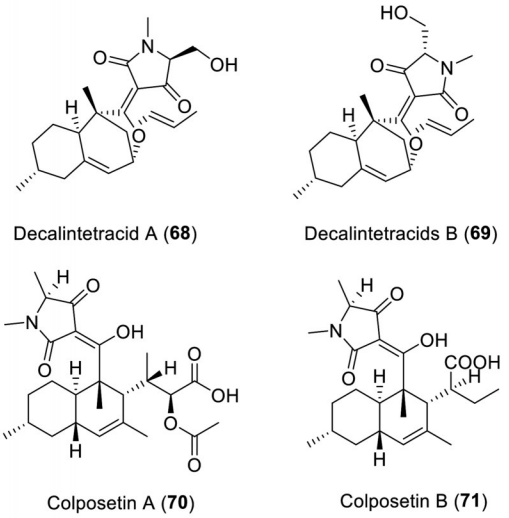


Figure 11　Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**68**–**71**)

从猕猴桃相关真菌 *Zopfiella* sp. 中分离出的4种稀有3-酰基特特拉姆酸衍生物zofielliamides A～D (**72**～**75**) (图12) 具有罕见五环系统。抗菌活性测试结果表明, 化合物**72**、**73**和**75**对丁香假单胞菌显示出微弱抑制作用, MIC值分别为64、32和64 μg·mL^{-1} [28]。

从海胆衍生的真菌 *Alternaria* sp. OUPS-117D-1中分离出5个新的3-氢化萘衍生物altercrasins A～E (**76**～**80**), 通过NMR和ECD光谱分析, 推断出化合物**76**和**77**是立体异构体, **79**和**80**也是立体异构体。使用小鼠P388白血病、人类HL-60白血病和小鼠L1210白血病细胞进行细胞毒性测试, 结果显示, 化合物**79**和**80**具有显著细胞毒性, 尤其是对HL-60细胞, 化合物**79**的活性与5-氟尿嘧啶相当[29]。

从海洋真菌 *Pyrenochaetopsis* sp. FVE-087中分离出3-氢化萘酰基特特拉姆酸衍生物pyrenosetins A～F

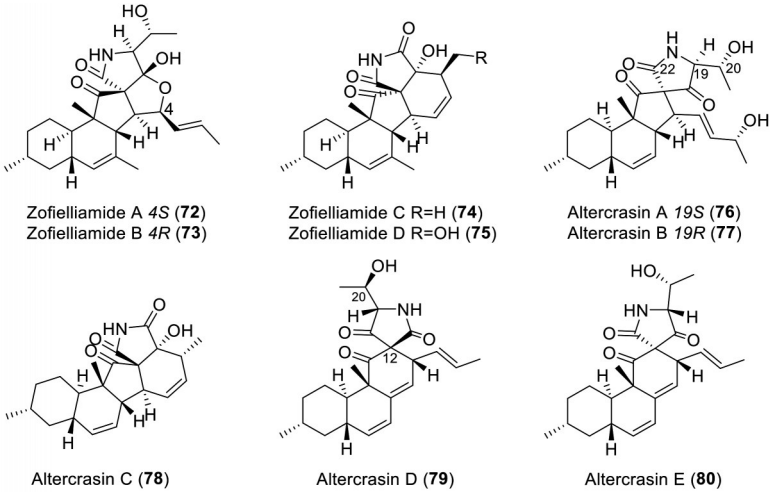


Figure 12　Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**72**–**80**)

(**81**～**86**) (图 13)。化合物 **81** 和 **82** 显示出对人恶性黑色素瘤细胞 A-375 的高抗增殖活性, IC_{50} 值分别为 2.8 和 6.3 μmol·L^{-1}, 而化合物 **83** 和 **84** 的活性较低, IC_{50} 值分别为 140.3 和 37.3 μmol·L^{-1}。化合物 **81** 对 HaCaT 细胞有毒性, 但化合物 **82** 对 HaCaT 细胞的毒性较低, 选择性指数约为 5.6。化合物 **83** 对 A-375 细胞的毒性较低, 且对 HaCaT 细胞的毒性与 A-375 细胞相似, 表明它具有非选择性毒性。化合物 **84** 对 A-375 细胞显示出中等的抗增殖活性 IC_{50} 值为 77.5 μmol·L^{-1}, 对 HaCaT 细胞也有毒性 IC_{50} 值为 39.3 μmol·L^{-1}。化合物 **85** 对 A-375 细胞显示出中等抑制活性, IC_{50} 值为 40.9 μmol·L^{-1}, 而化合物 **86** 完全无活性, 这表明 C-16 位羟基对细胞毒活性的重要性[30-32]。

从深海真菌 *Trichobotrys effuse* DFFSCS021 中分离得到的一类特特拉姆酸衍生物 trichobotrysins A～E (**87**～**91**) 均含有 3-氢化萘结构, 这些化合物具有细胞毒性和抗单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 活性, 化合物 **87**、**88** 和 **90** 对人类急性髓系白血病 KG-1a 细胞系显示出显著的选择性细胞毒性, IC_{50} 值分别为 5.44、8.97 和 6.16 μmol·L^{-1}, 并且还对 HSV-1 显示出明显的抗病毒活性, IC_{50} 值分别为 3.08、9.37 和 3.12 μmol·L^{-1}, 这是首次关于这类化合物具有抗 HSV-1 活性的报道[33]。

从青霉菌 *Coniochaeta cephalothecoides* 中分离出的一系列具有抗菌和细胞毒性活性的化合物 **92**～**97** (图 14), 通过单晶 X 射线衍射和电子圆二色谱 (ECD) 方法确定了化合物 **92a**、**92b**、**93a**、**93b**、**94a**、**94b**、**95a** 和 **95b** 的绝对构型。对其进行生物活性测试, 显示化合物 **96** 对金黄色葡萄球菌和 MRSA 的生长具有最强的抑制活性, MIC 值为 0.97 μmol·L^{-1} [34]。

从亚马逊地区的一种新型内生真菌 *Diaporthales* sp. E6927E 中分离出一种名为 pyrrolocin A (**98**) (图 15) 的 3-去甲基十二烷酰基特特拉姆酸对金黄色葡萄球菌

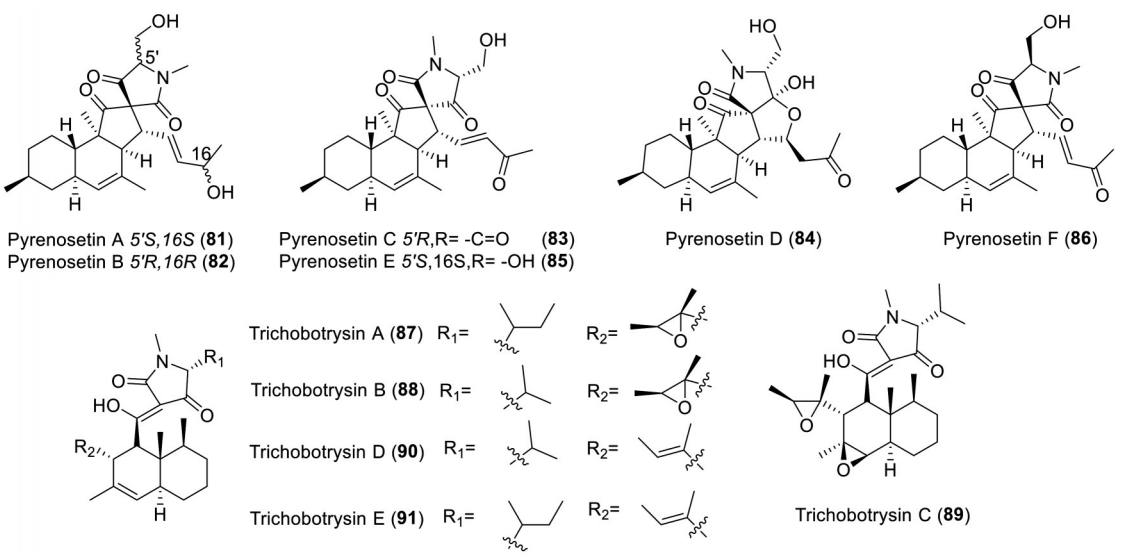


Figure 13 Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**81**−**91**)

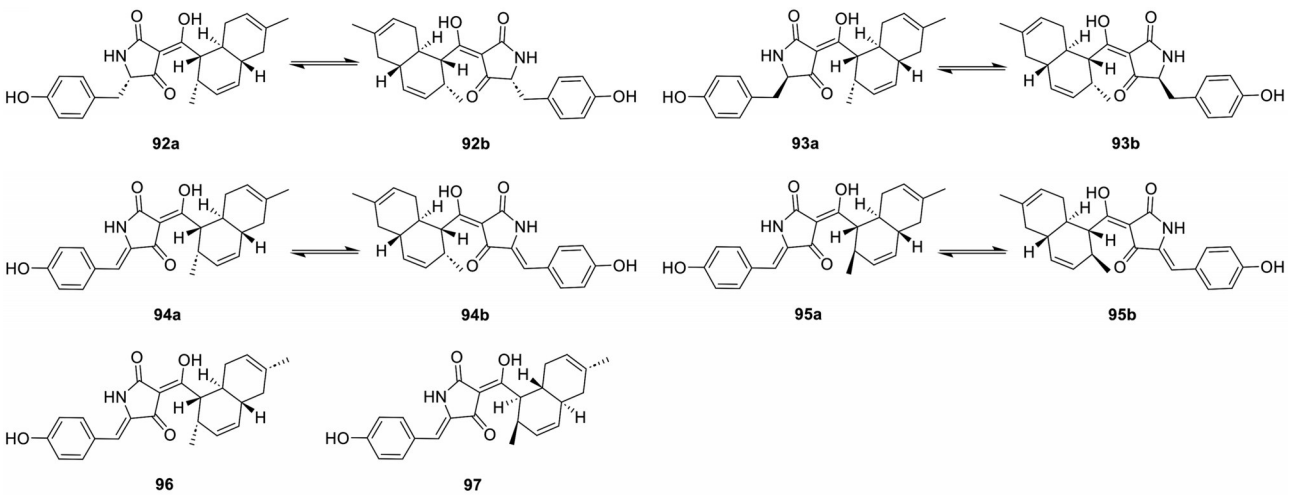


Figure 14 Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**92**−**97**)

和粪肠球菌生长有抑制作用, 对白色念珠菌的MIC值为4 μg·mL^{-1}, 对曲霉菌的MIC值为100 μg·mL^{-1}, 但对酿酒酵母的MIC值大于100 μg·mL^{-1}。Pyrrolocin A (**98**)对哺乳动物细胞 (293T和HeLa细胞) 的毒性较低, IC_{50}约为150 μg·mL^{-1}, 远高于其对白色念珠菌的MIC值, 可作为抗白色念珠菌先导物进行开发[35]。

从植物内生真菌 *Neopestalotiopsis* sp. 中分离出的4个新型特特拉姆酸天然产物neopestalotins A～D (**99**～**102**), 化合物**100**对枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌显示出抑制作用, MIC值分别为10、20和20 μg·mL^{-1}。

化合物hymenosetin (**103**) 是从欧洲白蜡树枯萎病病原菌 *Hymenoscyphus pseudoalbidus* 中分离得到的一个天然产物, 其对MRSA显示出强抑制活性, 但对革兰阴性菌无效, 对某些酵母菌和丝状真菌具有抑制作用。此外, 化合物**103**对小鼠成纤维细胞L929的IC_{50}值为8 μg·mL^{-1}, 显示出中等细胞毒性[36-38]。

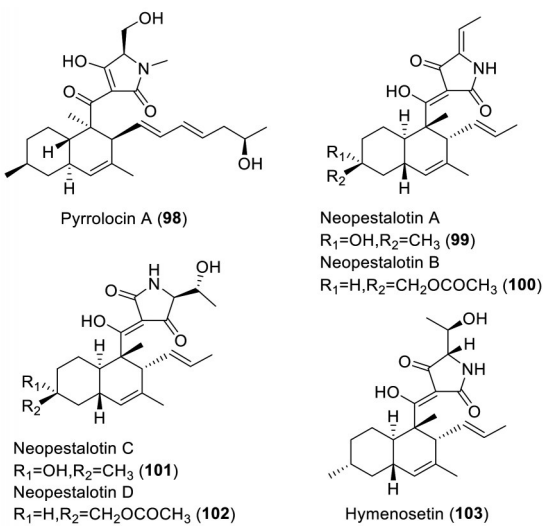


Figure 15　Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**98**–**103**)

Lindgomycin (**104**) (图16) 是一个具有新颖骨架的多羰基类特特拉姆酸天然产物, 从海洋真菌 *Lindgomycetacea*e提取而来, 其特特拉姆酸部分具有独特的5-苄基吡咯烷-2,4-二酮结构。Lindgomycin对多种细菌和酵母表现出抗菌活性, 特别是MRSA的IC_{50}值为5.1 μmol·L^{-1}, 但对革兰阴性菌无效[39]。

从橄榄色毛壳菌 *Chaetomium olivaceum* SD-80A中发现了多种新型特特拉姆酸类天然产物, 共鉴定出4个化合物结构, 包括3个新化合物chaetolivacines A (**105**)、B (**106**) 和C (**107**), 以及1个已知化合物myceliothermophin E (**108**) (图17)。对上述4个化合物进行

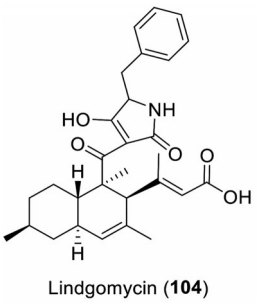


Figure 16　Chemical structure of 3-decalinoyltetramic acid (**104**)

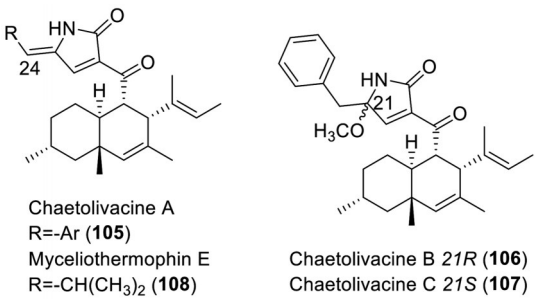


Figure 17　Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**105**–**108**)

抗菌活性测试, 发现化合物**106**和**107**对MRSA具有中等抑制活性, MIC值分别为15.8和27.1 μmol·L^{-1} [40]。

从病原真菌 *Elaphocordyceps ophioglossoides* 中分离出的一种新型特特拉姆酸类天然产物ophiosetin (**109**) (图18), 其结构与equisetin (**50**) 相比, 在氢化萘部分的C-16位多了一个氧原子。在针对细菌、酵母菌和丝状真菌的测试中, 将化合物**109**与equisetin (**50**) 和paecilosetin (**110**) 进行比较, 发现ophiosetin (**109**) 具有更弱的抗菌活性。化合物**50**和**110**对革兰阳性菌 *S. aureus* 和 *E. faecalis* 的MIC值均为4 mg·mL^{-1}, 而化合物**109**在128 μg·mL^{-1}的浓度下对所测试的菌株均无抑制作用, 表明C-16位羟基化可能导致化合物**109**极性增加, 阻碍其通过细胞膜, 进而影响其与靶点的结合[41]。

Isaria farinosa BSNB-1250菌株在马铃薯葡萄糖琼脂上大规模培养, 分离出了一系列具有抗菌活性的paecilosetin衍生物, 包括paecilosetin (**110**) 及其5个类似物 (**111**～**115**)。通过抗菌活性测试, 发现化合物**111**和**114**对MSSA和MRSA显示出强效的抑制作用, MIC值为1～2 μg·mL^{-1}, 化合物**112**、**113**和**115**具有较弱的抗菌活性, 表明C-16位羟基化对抗菌活性有负面影响[42]。

从非洲药用植物 *Duguetia staudtii* 的内生真菌 *Simplicillium subtropicum* (SPC3) 中分离得到了两个具有特特拉姆酸结构的天然产物simplicilones A (**116**) 和B (**117**) (图19)。这两个化合物对KB3.1细胞显示出弱

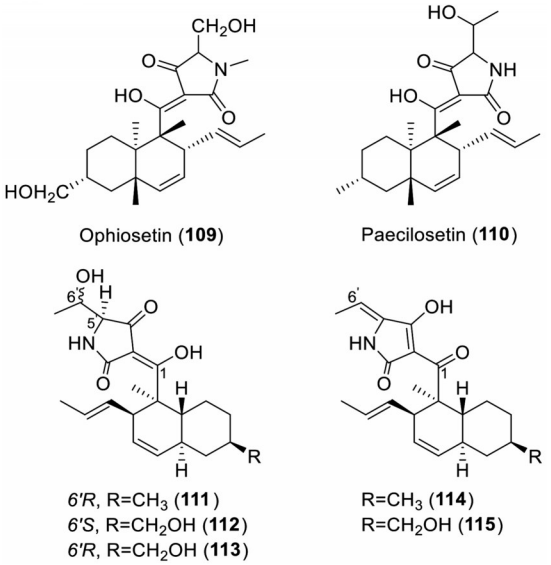


Figure 18　Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**109**−**115**)

细胞毒性, IC_{50}值分别为25和29 μg·mL^{-1}, 对小鼠成纤维细胞系L929无活性[43]。

从一种未鉴定的子囊菌 (*Ascomycete*) 中分离出化合物ascosetin (**118**), 其对多种革兰阳性菌表现出抑制作用, 包括对MRSA的MIC值为2～8 μg·mL^{-1}, 对肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 的MIC值为2 μg·mL^{-1}, 对流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*) 的MIC值为8 μg·mL^{-1}, 但对革兰阴性菌 (如大肠杆菌 *Escherichia coli*) 无效, 对白色念珠菌 (*Candida albicans*) 也没有抑制作用。此外, 还发现化合物**118**对DNA、RNA、蛋白质和脂质合成具有抑制作用, 在小鼠金黄色葡萄球菌靶器官感染模型中, 化合物**118**在50 mg·kg^{-1}剂量下通过皮下注射给药, 每天两次, 没有显示出疗效, 却产生了可见的毒性迹象[44]。

Spiroscytalin (**119**) (图20) 是从丝状真菌*Scytalidium cuboideum*中分离出来的活性代谢产物, 其结构包含一个苯丙氨酸衍生的特特拉姆酸结构, 通过3-螺环与一个二甲基取代的顺式辛烷环相连, 它的螺环结构使其与常见的天然特特拉姆酸区分开来。化合物**119**对白色念珠菌和大肠杆菌具有抑制活性。Zopfiellamide (**120**) 是一种真菌*Aspergillus* sp. NF666来源的天然产物, 对*Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus*、*Escherichia coli*、*Pectobacterium carotovorum*有效, MIC值为12.5～25 μmol·L^{-1} [45]。

从曲霉菌 (*Fusarium pallidoroseum*) 和红糖多孢菌 (*Saccharopolyspora erythraea*) 中也分离得到3个新型的特特拉姆酸类天然产物, 分别为*N*-demethylophiosetin (**121**)、pallidorosetin A (**122**)和pallidorosetin B (**123**) (图21), 这些化合物与已知特特拉姆酸类天然产物equsetin (**50**) 结构相关。其中, 含有多个羟基的类似物 (**121**和**123**) 显示出较低的抗菌活性, 这可能与它们的极性增加有关[46]。

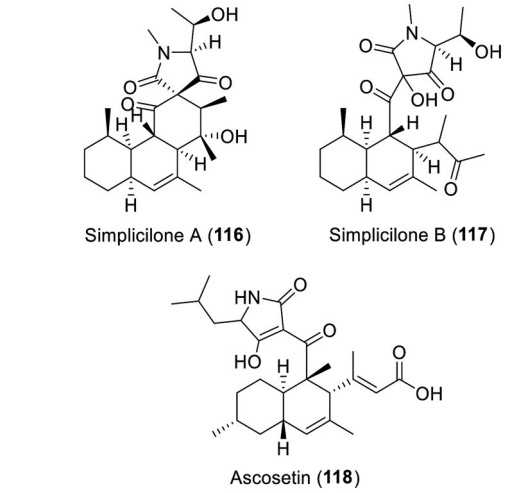


Figure 19　Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**116**−**118**)

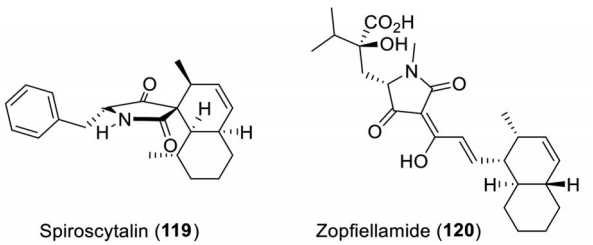


Figure 20　Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**119**, **120**)

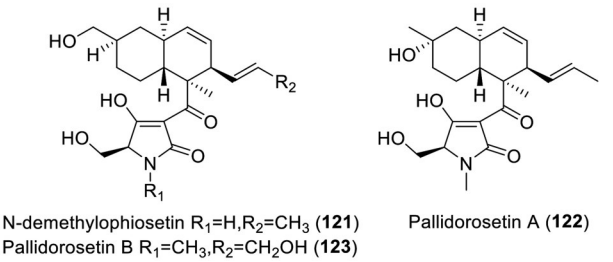


Figure 21　Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**121**−**123**)

从植物病原菌*Fusarium oxysporum*中分离得到*epi*-trichosetin (**124**) (图22), 与化合物hymenosetin (**103**) 一样也是一种具有抗菌活性的3-去氧胆烷酰基特特拉姆酸, 研究人员通过10步反应从 (*R*)-(+)-香茅醛 (citronellal) 出发, 利用分子内Diels-Alder反应和Lacey-Dieckmann环化作为关键步骤, 成功合成了*epi*-trichosetin (**124**)[47]。

从一种名为*Pyrenochaetopsis* sp. RK10-F058的真菌中分离出wakodecalines C (**126**) 与phomasetin (**51**) 具有相似的结构。对wakodecaline C (**126**) 以及phomasetin (**51**) 进行细胞毒性、抗菌活性和抗疟活性测试, 结果显示, wakodecaline C (**126**) 对HL-60细胞具有中等细胞毒性, IC_{50}值为7.7 μg·mL^{-1}, 对疟原虫*Plasmodium falciparum* 3D7株的抗疟疾活性IC_{50}值为12 μg·mL^{-1}, 但对细菌和真菌没有显示出抑制作用[48,49]。

从煤烟霉菌*Capnodium* sp. 中分离得到的天然产物methiosetin (**128**), 也具有抗金黄色葡萄球菌和流感嗜血杆菌的抗菌活性[50]。

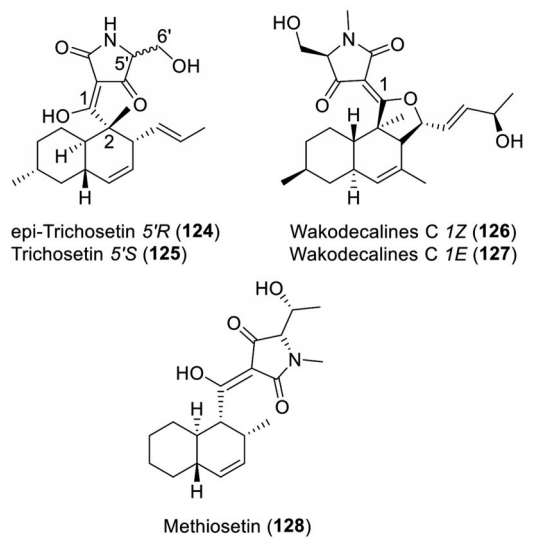


Figure 22　Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**124**–**128**)

从青霉菌 (*Penicillium variabile*) 中发现的新型抗真菌天然产物varicidin A (**129**) (图23) 含有一个顺式八氢菲核心结构, 化合物varicidin B (**130**) 是varicidin A (**129**) 的*N*-脱甲基产物。在抗真菌活性测试中, 发现varicidin A (**129**) 和B (**130**) 均显示出对白色念珠菌的抑制活性, MIC分别为8和16 μg·mL^{-1}[51]。

3.2　3-螺特特拉姆酸　3-螺特特拉姆酸主要来源于土壤放线菌、海洋微生物, 结构特点为C-3位与螺环相连。螺环大小对于活性的影响一般遵循如下规律: 五元环 > 六元环 > 七元环, 螺环的饱和程度对活性影响如下: 全饱和螺环 > 单双键螺环 > 多双键螺环。本文共总结了此类化合物共40个, 这些化合物表现出抗肿瘤、抑制血管生成、抗真菌、抗细菌、预防骨质疏松症还有抗癫痫等作用。

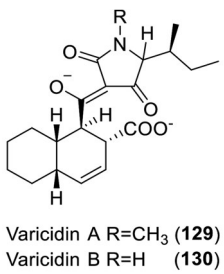


Figure 23　Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids (**129**, **130**)

从与水螅相关的真菌*Cladosporium sphaerospermum* SW67中分离得到了一种具有螺环结构的特特拉姆酸类天然产物cladosporicin A (**131**) (图24)。Cladosporicin A (**131**) 包含了一个前所未有的2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-1, 4-二酮骨架与特特拉姆酸环相连。通过一系列药理试验评估后, 发现化合物**131**对4种人乳腺癌细胞株 (Bt549、HCC70、MDA-MB-231和MDA-MB-468) 均具有较弱的细胞毒性, IC_{50}值为70～80 μmol·L^{-1} [52]。

Spiroscytalin (**133**) 是从真菌*Scytalidium cuboideum* (MSX 68345) 中分离得到的, 其对人类肿瘤组具有中等抑制活性, 对所有细胞系的IC_{50}值均在10～20 μmol·L^{-1}之间[53]。

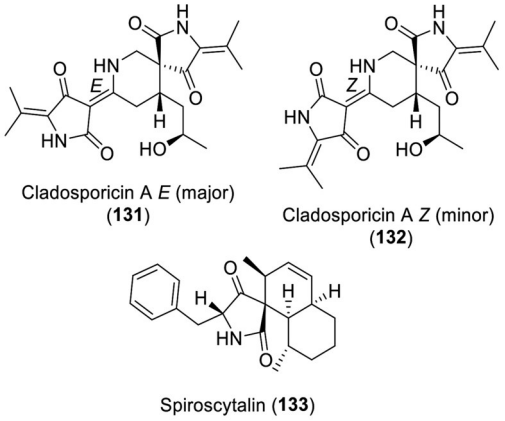


Figure 24　Chemical structures of 3-spirotetramic acids (**131**–**133**)

Pseurotins天然产物家族的所有成员都共享一个高度取代的螺环3-(2*H*)-呋喃酮-γ-内酰胺核心结构, 在立体化学和侧链多样性上有所不同。Pseurotins家族与多种生物效应相关, 包括抑制血管生成、抑制IgE产生、对某些癌细胞系的细胞毒性、抗菌和抗真菌活性等。从海洋芽孢杆菌FS8D中分离出的抗胶质瘤化合物pseurotin A (**134**) (图25) 对4种不同胶质瘤细胞系 (C6、U251、SHG-44和U87-MG) 的增殖具有抑制作用, IC_{50}值分别为0.5、4.9、5.8和29.3 μmol·L^{-1}, 阳性对照多柔比星 (DOX) 对上述4种细胞系的IC_{50}值分别为0.5、9.6、2.5和1.9 μmol·L^{-1}。通过Western blot分析pseurotin A (**134**) 对肿瘤代谢酶 (包括糖酵解酶和三羧酸循环及氧化磷酸化相关酶) 表达的影响, 发现pseurotin A (**134**) 降低了丙酮酸激酶M2 (PKM2) 和乳酸脱氢酶5

(LDH5) 的表达水平, 尤其是LDH5, 这是催化丙酮酸转化为乳酸的关键酶, 这表明 pseurotin A (**134**) 可以抑制肿瘤的糖酵解过程。对于三羧酸循环和氧化磷酸化相关酶, pseurotin A (**134**) 增加了丙酮酸脱氢酶β (PDHB)、ATP 合酶β (ATPB) 和细胞色素 C (Cyto-C) 的表达水平, 促进三羧酸循环和氧化磷酸化过程, 表明 pseurotin A (**134**) 可能改变肿瘤的代谢途径。这些研究结果表明, pseurotin A (**134**) 可能通过靶向多个代谢调节因子发挥抗胶质瘤作用[54,55]。后续还有研究者对 pseurotin A **(134)** 抑制破骨细胞形成 (osteoclastogenesis) 和预防卵巢切除术 (ovariectomized, OVX) 诱导的骨质疏松症的影响, 以及其抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 作用机制研究。研究发现 pseurotin A (**134**) 在 2.5、5、7.5 和 10 μmol·L^{-1} 的浓度下对破骨细胞形成有剂量依赖性的抑制作用, 这表明其在体外抑制了 receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL) 诱导的破骨细胞形成和骨吸收功能, 并下调了破骨细胞特异性基因 (如 Acp5、Ctsk 和 Mmp9) 的表达。体内实验中 OVX 手术导致小鼠骨量显著减少, 骨表面的破骨细胞数量增加, 骨髓微环境中的 ROS 水平升高, 而 pseurotin A (**134**) 处理的小鼠骨量 (BV/TV)、骨小梁数量 (Tb.N) 和连接密度 (Conn.Dn) 显著增加, 而骨小梁厚度 (Tb.Th) 保持不变, 骨表面的破骨细胞数量和表面面积显著减少, 且骨髓微环境中的 ROS 水平显著降低, 表明 pseurotin A (**134**) 通过抑制 RANKL 诱导的 ROS 产生和增强 ROS 清除酶的活性来降低细胞内 ROS 水平, 进而抑制了 MAPK 通路 (ERK、P38 和 JNK) 和 NF-κB 通路, 导致 NFATc1 信号的抑制。并且 pseurotin A (**134**) 处理的骨髓巨噬细胞 (BMMs) 中, ROS 的荧光强度显著降低, 表明 pseurotin A (**134**) 降低了细胞内 ROS 水平, Nox1 的表达被剂量依赖性地抑制, 而 HO-1、催化酶和谷胱甘肽还原酶 (GSR) 的表达被增强, 这些都表明 pseurotin A (**134**) 通过抑制 ROS 水平, 抑制破骨细胞形成和功能, 预防由雌激素缺乏引起的骨质疏松症。因此, pseurotin A (**134**) 可能作为一种新的替代疗法用于治疗与破骨细胞相关的骨疾病[56]。

研究者还从 *A. fumigatus* OUPS-T106B-5 中分离出了 pseurotin A (**134**)、pseurotin A_1 (**135**) 和 pseurotin A_2 (**136**)[57]。后续又从海洋红藻 *Pterocladiella capillacea* 中分离的内生真菌 *Phoma sp.* NTOU4195 中发现了具有抗血管生成作用的 pseurotins A_3 (**137**) 和 G (**138**)[58]。骨髓来源的内皮祖细胞 (EPC) 可促进新生血管形成和肿瘤血管生成。对其进行活性测试, 发现 pseurotin G (**138**) 明显抑制 EPC 中的管腔形成, IC_{50} 值为 16.7 μmol·L^{-1}, 而 pseurotin A (**134**)、pseurotin A_1 (**135**)、pseurotin A_2 (**136**) 和 pseurotins A_3 (**137**) 的 IC_{50} 值均大于 20 μmol·L^{-1} [59]。后又从巴西东北海岸沉积物中分离出的海洋来源曲霉菌 (*Aspergillus sp.* BRF 030) 的次级代谢产物中分离出 pseurotin D (**139**), 对其进行了 HCT-116 肿瘤细胞系细胞毒性测试, IC_{50} 值为 85 μmol·L^{-1} [60]。

从海月水母 (Nemopilema nomurai) 来源的曲霉菌 (*Aspergillus fumigatus*) 中分离出次生代谢产物 pseurotin F_1 (**140**)、azpirofuran B (**142**)。对分离得到的化合物进行了抗菌活性和细胞毒性测试, 测试对象包括 6 种细菌菌株和 10 种人类肿瘤细胞系。但很可惜的是这两个化合物对 6 种细菌菌株和 10 种人类肿瘤细胞系的抗菌活性和细胞毒性测试结果均为阴性[61]。

后续研究者们又从红海来源的真菌 *Aspergillus fumigatus* 中发现了两种具有抗癫痫活性的化合物 pseurotin A_2 (**136**) 和 aspirofuran A (**141**)。通过斑马鱼模型筛选、电生理分析及小鼠模型验证, 化合物 pseurotin A_2 (**136**) 和 aspirofuran A (**141**) 可以显著降低癫痫发作持续时间, 并表明它们可能对药物抵抗性癫痫发作有效[62]。

从曲霉菌中分离出的次级代谢产物 cephalimysins B～L (**143**～**153**) 对小鼠 P388 白血病、人类 HL-60 白血病、小鼠 L1210 白血病和人类 KB 表皮样癌细胞系具有抑制作用。其中, 化合物 **148** 和 **151** 表现出最强的细胞毒性活性, 对 KB 细胞系的 IC_{50} 分别为 11.1 和 7.0 μmol·L^{-1}, 与 5-氟尿嘧啶相当。有趣的是, **148** 和 **151** 的对映异构体 **148'** 和 **151'** 却没有表现出抑制细胞生长的作用, 这表明立体构型对生物活性有显著影响。2019 年, 研究者又从海洋来源的曲霉菌 *Aspergillus fumigatus* CUGBMF170049 菌株中分离出的两个具有螺杂环γ-内酰胺衍生物 cephalimysins M (**154**) 和 N (**155**)。与 pseurotin A (**134**) 相比, 化合物 **154** 的侧链是一个氧代饱和脂肪链, 与 FD-838 (**156**) 相比, 化合物 **155** 的 C-3 位甲基被氧代亚甲基取代。上述化合物对革兰阳性菌和阴性菌均没有显示出抑制活性[63-66]。

小麦病原真菌 *Pyrenophora tritici-repentis* (*Ptr*) 是一种引起小麦斑点病的坏死营养型真菌, 从中分离出了 6 种具有螺环γ-内酰胺核心结构的化合物 triticones (A～F) (**157**～**162**) (图 26), 研究人员主要测试了 triticones A、B (**157**、**158**) 对不同植物和微生物的生物活性。结果显示 triticones A、B (**157**、**158**) 在光照条件下对小麦和其他植物表现出了低水平的植物毒性, 对某些细菌表现出了抗菌活性。化合物 triticone D (**160**) 对人乳腺癌细胞 MCF-7、人肝细胞癌细胞 HepG2、人肺癌细胞 A549、人结肠结直肠腺癌细胞 HT-29 和人胃癌细胞 SGC-7901 没有显示出细胞毒性, 对革兰阳性菌 (枯草

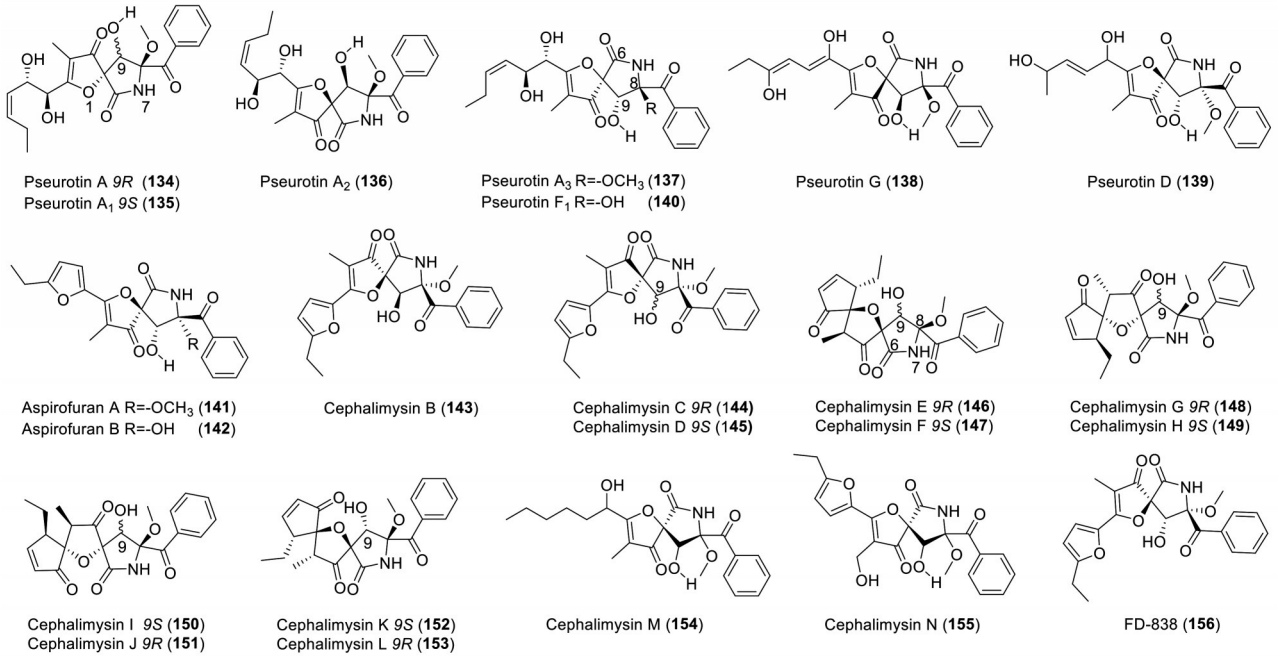


Figure 25　Chemical structures of 3-spirotetramic acids (**134**–**156**)

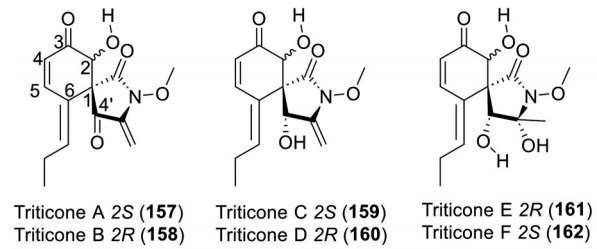


Figure 26　Chemical structures of 3-spirotetramic acids (**157**–**162**)

芽孢杆菌、黄体杆菌、炭疽芽孢杆菌和肠道链球菌) 和革兰阴性菌 (*P. vulgaris*、鼠伤寒沙门氏菌、大肠杆菌和产气埃氏菌) 也没有抑制作用[67,68]。

将 *Pyrenophora semeniperda* 在 TMC10-34 和 WRK10-22 在 PDB 中培养, 从 TMC10-34 菌株中分离出 spirostaphylotrichin A (**163**) (图 27), 从 WRK10-22 菌株中分离出 spirostaphylotrichins C (**164**)、D (**165**)、R (**166**)、V (**167**) 和 triticone E (**161**), 此外, 还发现了一个新化合物 spirostaphylotrichin W (**168**)。对上述化合物进行生物活性测试, 发现在 cheatgrass 鞘叶伸长生物测定中, spirostaphylotrichin A (**163**) 显示出最强活性, 其次是 spirostaphylotrichins C (**164**) 和 D (**165**)。Spirostaphylotrichins W (**168**) 和 V (**167**) 显示出温和毒性, 而 spirostaphylotrichin R (**166**) 和 triticone E (**161**) 则没有活性。在叶片穿刺生物测定中, spirostaphylotrichins A (**163**)、C (**164**) 和 D (**165**) 在宿主和非宿主植物上引起了坏死斑点, 而其他化合物则没有活性[69]。

2017 年, 研究人员从两种水生植物 (*Eichhornia azurea* 和 *Eichhornia crassipes*) 中分离得到的内生真菌 *Bipolaris* 的粗提物中分离得到了两个化合物 spirostaphylotrichin R (**166**) 和 spirostaphylotrichin U (**169**)。这两个化合物对利什曼原虫显示出抗增殖活性, 其 IC_{50} 值分别为 70.0 和 84.2 μg·mL^{-1}。之后从海洋真菌中分离出了一种名为 spirostaphylotrichin X (**170**) 的新化合物[70]。研究人员测试了这些化合物对多种流感病毒株的抑制活性, 发现 spirostaphylotrichin X (**170**) 对多种流感病毒株具有明显抑制作用, IC_{50} 值在 1.2～5.5 μmol·L^{-1} 之间。它的作用机制可能是通过靶向流感病毒 RNA 聚合酶的 PB2 亚基, 达到抑制病毒复制的目的。PB2 亚基在流感病毒 RNA 聚合酶中起着关键作用, 负责启动病毒转录, 化合物 **170** 能够与 PB2 的帽结合域结合, 阻断病毒的“帽抓取”过程, 从而抑制病毒复制, 因此, 化合物 spirostaphylotrichin X (**170**) 可能成为一种新型的抗病毒潜在先导化合物克服现有抗病毒药物耐药性问题, 为流感的治疗提供了新策略[71]。

3.3　大环特特拉姆酸　多环四氢大环内酰胺 (polycyclic tetramate macrolactams, PoTeMs) 是一类具有独特化学结构和广泛生物活性的天然产物。PoTeMs 主要存在于细菌中, 如链霉菌属 (*Streptomyces*)、*Lysobacter* 和 *Actinoalloteichus* 等。PoTeMs 根据环系不同分为 5/5/6 三环、5/6/5 三环和 5/5 双环 3 类, 其核心结构由一个特特拉姆酸结构单元骈合一个多元碳环结构。PoTeMs 的生物合成主要依赖于一种不寻常的细菌迭

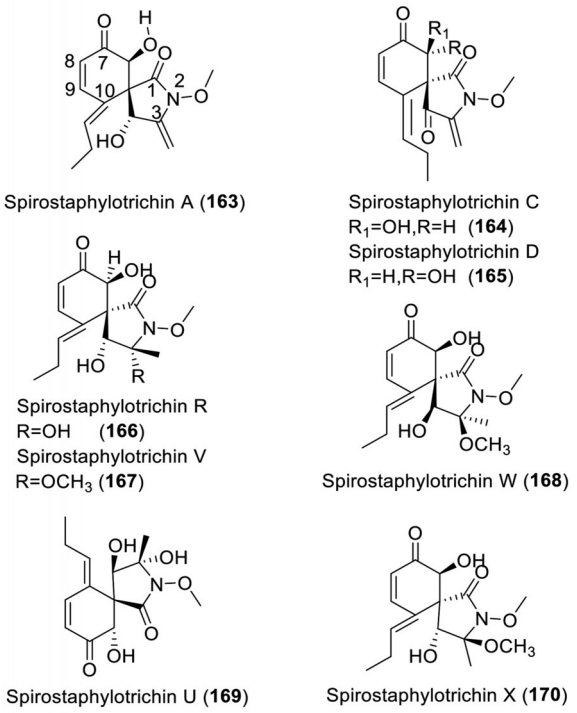


Figure 27　Chemical structures of 3-spirotetramic acids (**163**−**170**)

代型聚酮合酶/非核糖体肽合成酶 (iPKS/NRPS), 该系统产生一个通用的PoTeM生物合成前体, 这一前体通过特定的环化和修饰酶进一步加工, 形成了PoTeMs的结构和功能多样性。环系大小对活性影响通常遵循如下规律: 13～15元环活性最佳, 环系大于16时, 由于疏水效应过大, 活性降低。对于其3位取代基来说, 烯醇化是必需的, 甲基化或糖基化后活性丧失, 金属螯合能力随烯醇共轭长度增大而增强。本文共总结了此类化合物44个, 这些化合物具有抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗肿瘤和抗原虫等多种生物活性[72,73]。

HSAF (热稳定抗菌因子) (**171**) (图28) 是从*Lysobacter enzymogenes* 中分离出来的一种PoTeM, 研究发现HSAF (**171**) 能够与铁离子形成2∶1或3∶1的复合物, HSAF (**171**) 显示出剂量依赖性的抗氧化作用, 这种活性归因于HSAF与铁离子的螯合作用。HSAF (**171**) 能够保护DNA免受铁和H_2O_2引起的Fenton反应导致的降解。在高浓度H_2O_2、铁离子或UV辐射下, HSAF (**171**) 突变体的生长受到抑制, 而野生型和外源添加HSAF的突变体能够正常生长。HSAF突变体在高铁条件下产生的ROS水平是野生型的两倍, 而外源添加HSAF能够将ROS水平降低至野生型水平。因此, HSAF (**171**) 具有抗氧化活性, 可以保护DNA, 还可以进行ROS调节[74-76]。

从*Allostreptomyces* RD068384菌株中分离出一种新型多环特特拉姆酸, 命名为allostreptamide (**173**) 和alteramides A～C (**174**～**176**)。在14株白色念珠菌临床分离株上初步筛选分离化合物的抗真菌潜力, 将其与HSAF (**171**) 一起测试, 结果显示只有HSAF (**171**) 表现出最佳的抗真菌活性, MIC值范围为64～512 μmol·L^{-1}。并且HSAF显著降低了*Candida albicans* 的生物膜形成能力, 将生物膜形成能力从57%降低到21%。通过qRT-PCR分析, HSAF下调了与生物膜相关的基因 (BCR1、PLB2、ALS1和SAP5) 表达, 这可能是其抗生物膜活性的机制[77]。

从深海来源的链霉菌 *Streptomyces somaliensis* SCSIO ZH66中分离得到了4个全新的特特拉姆酸类天然产物somamycins A～D (**177**～**180**)。在抗真菌和细胞毒性活性实验中发现, 化合物somamycin A对植物病原真菌*Fusarium oxysporum* 和*Alternaria brassicae* 具有显著抑制活性, MIC值分别为1.6和3.1 μg·mL^{-1}, 比阳性对照制霉菌素 (nystatin) 更有效。化合物somamycins C和D也显示出中等的抗真菌活性。上述4个化合物对人癌细胞系HCT116和K562表现出中等的细胞毒活性, IC_{50}值为0.6～42.8 μmol·L^{-1}, 其中somamycin A显示出最佳活性[78]。

从链霉菌S001的重组菌株S001-PoTeM$_{S023}$中分离得到的一个新型多环特特拉姆酸大环内酰胺类化合物montamide A (**181**) (图29), 其在20 μg载样量下对6株细菌 (变形杆菌*Proteus-bacillus vulgaris* CPCC 160013、大肠杆菌*E. coli* DH5*α*、沙门氏菌*Salmonella typhimurium* UK-1 8956、铜绿假单胞菌*Pseudomonas aeruginosa* PA01、耻垢分枝杆菌*Mycobacterium smegmatis* MC2155和金黄色葡萄球菌*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) 和5株真菌 (稻瘟病菌*Magnaporthe oryzae*、芦笋茎枯病菌*Phomopsis as-paragi*、大豆炭疽病菌*Colletotrichum truncatum*、胶孢炭疽病菌*Colletotrichum gloeosporioides* 和白色念珠菌*Candida albican* SC 5314) 无明显抑制活性, 对人肺癌细胞A549有较弱的细胞毒性, IC_{50}值约为22.6 μmol·L^{-1} [79]。

化合物hydroxycapsimycin (**182**)、brokamycin (**183**) 和ikarugamycin (**184**) 是从海洋来源的链霉菌 (*Streptomyces* sp. KKMA-0239) 中分离得到的特特拉姆酸大环内酰胺类天然产物。评价上述化合物的抗结核活性, 以及对大肠杆菌 (*E. coli*) 和枯草芽孢杆菌 (*B. subtilis*) 的抑制活性, 显示化合物**182**仅对*M. intracellulare* JCM 15430显示出弱抑制活性, MIC值为50 μg·mL^{-1}, 而化合物**183**对*M. intracellulare* JCM 15430和耐药的KOmav10显示出中等抑制活性, MIC值分别为12.5和50 μg·mL^{-1}, 化合物**184**对*M. avium* ATCC 700898

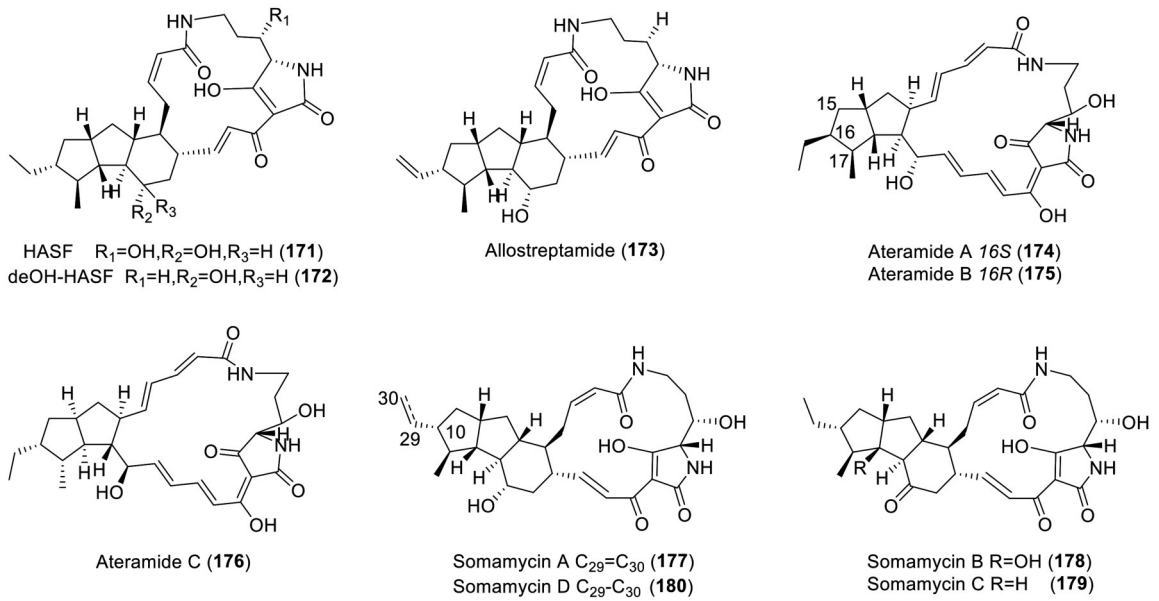


Figure 28　Chemical structures of macrocyclic tetramic acids (**171**−**180**)

和 *M. intracellulare* JCM 15430 显示出中等抑制活性, MIC 值为 25 μg·mL^{-1}, 对 KOmav10 显示出弱抑制活性, MIC 值为 50 μg·mL^{-1}。化合物 **184** 显示出比 **182** 和 **183** 更强的抗结核活性。化合物 **182**、**183** 对 *E. coli* JM109 和 *B. subtilis* PCI 219 的抑制活性较弱, MIC 值均大于 50 μg·mL^{-1}。化合物 **184** 对 *E. coli* 的 MIC 值也大于 50 μg·mL^{-1}, 但其对 *B. subtilis* 的 MIC 值为 3.13 μg·mL^{-1}。后续还有研究者测试了化合物 **184** 对鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 和金黄色葡萄球菌的膜通透性的影响, 发现 **184** 能够增加鲍曼不动杆菌和 MRSA 的膜通透性, 这表明 **184** 可能作为一种辅助剂, 帮助其他天然产物或抗生素进入细菌细胞, 并且还发现 **184** 能够与 Ca^{2+} 形成复合物, 猜测这可能是其增加膜通透性的机制之一[80,81]。

通过组合途径重排, 从 *Saccharopolyspora hirsuta* 中发现了一个含有两个细胞色素 P450 (CYP) 基因的 PoTeM 基因簇, 并通过在链霉菌中的异源表达, 发现了 6 个新的具有细胞毒性的 PoTeMs (sahamides A～F, **185**～**190**) (图 30), 其中 **185**～**187** 是首个被发现的具有氧化修饰的单环 PoTeMs。通过体外实验, 研究人员发现 SahD 能够催化 sahamides 在 C-16 位置的羟化作用, 而 SahE 则负责 C-3 位置的羟化作用, 这是首次发现 CYP 酶修饰 PoTeMs 的鸟氨酸部分。对所有化合物进行细胞毒性测试, 发现所有化合物都显示出中等活性, 其中 sahamide F 的活性最强, IC_{50} 值为 2.6～3.4 μmol·L^{-1}。此外, 化合物 sahamide A 对 *Valsa ambiens*

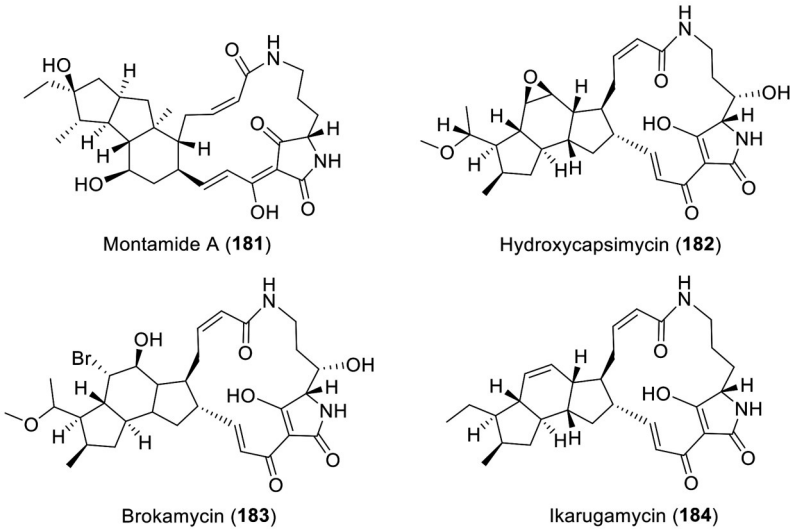


Figure 29　Chemical structures of macrocyclic tetramic acids (**181**−**184**)

显示出弱的抗菌活性[82]。

通过交换不同PoTeM途径中的CYP酶基因, 成功合成了combamides A、B、D、G、H、I、J (**191**～**197**), 对其进行了生物活性测试, 发现combamides G、H和J显示出对人癌细胞系的中等细胞毒性, 特别是combamides H和J对HCT116细胞的抗增殖活性比SW480细胞高约10倍。此外, combamides H和J还能够抑制沙门菌致病岛1 (SPI-1) 相关效应蛋白的分泌[83,84]。

通过异源表达和组合生物合成的方法, 在*Pseudoalteromonas elyakovii* ATCC700519的基因组中发现了3种新的PoTeMs—pseudoamides A～C (**198**～**200**) (图31), 它们的区别在于双键配置不同, pseudoamide C (**200**) 是pseudoamide A (**198**) 的C-3羟基化产物。Pseudoamides A～C对MIA-Paca2胰腺癌和A549肺癌细胞表现出细胞毒活性, IC_{50}范围为1.3～19.4 μmol·L^{-1} [85]。

通过NCBI BLAS和AntiSMASH 5.0工具, 对*Actinoalloteichus hymeniacidonis*等细菌的基因组进行挖掘, 发现多环四内酰胺大环内酰胺生物合成基因簇 (BGCs) 在革兰阳性和阴性细菌中广泛存在。对*A. hymeniacidonis*进行6 L规模的发酵, 通过硅胶柱色谱和Sephadex LH-20柱色谱分离纯化, 得到化合物xanthobaccin A (**201**) (图32)。测试xanthobaccin A (**201**)、equisetin (**51**) 和ikarugamycin (**184**) 的铁还原活性, 以及对枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 的抑制活性, 结果表明, 3个化合物均显示出铁还原活性, 能够将Fe (III) 还原为Fe (II), 并触发Fenton化学反应。Xanthobaccin A、equisetin和ikarugamycin对*B. subtilis*表现出抑制作用, MIC值分别为10、0.62和2.5 μg·mL^{-1}。上述实验证明PTMs可以作为金属载体, 与铁离子形成复合物, 并可能通过Fenton化学反应发挥抗菌作用[86]。

研究人员利用ikarugamycin (**184**) 生物合成基因簇中的iPKS/NRPS IkaA, 建立了一个遗传“即插即用”系统。筛选了8个不同的强启动子, 以实现PoTeMs在不同Streptomyces宿主系统中的高水平异源表达。此外, 还将该系统应用于3种不同的PoTeM修饰基因 (ptmD、ikaD和cftA), 展示了这种方法在研究PoTeM

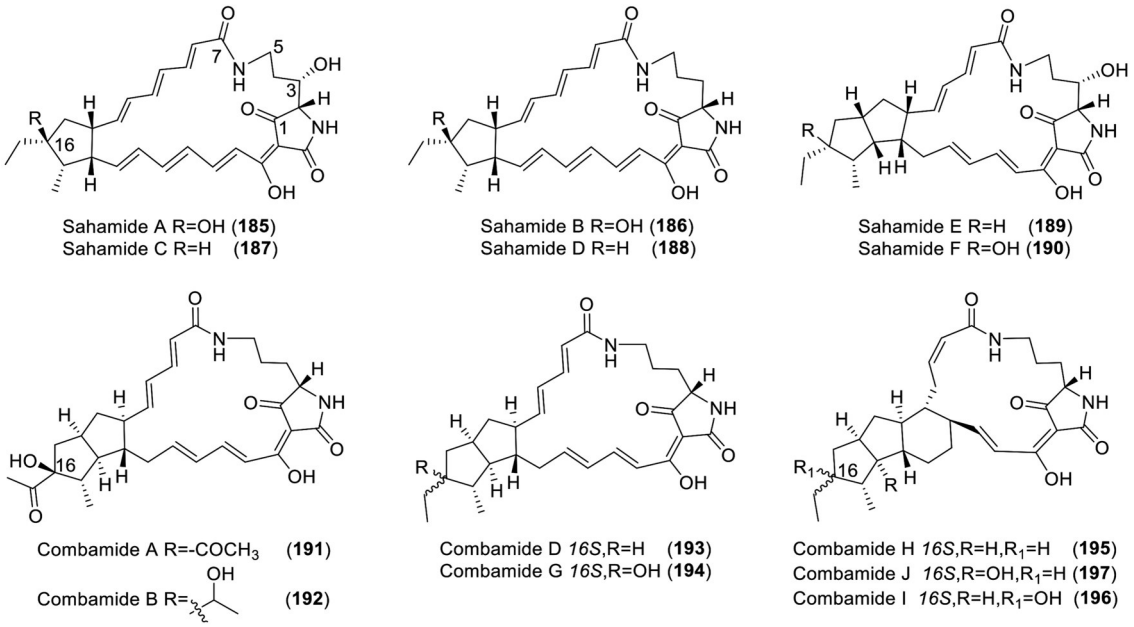


Figure 30 Chemical structures of macrocyclic tetramic acids (**185**−**197**)

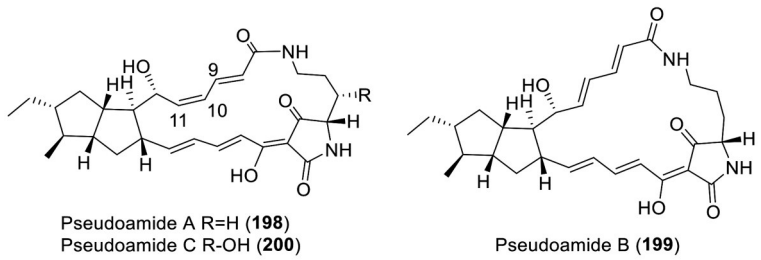


Figure 31 Chemical structures of macrocyclic tetramic acids (**198**−**200**)

后PKS/NRPS处理的多样修饰酶方面的通用性。通过该系统, 研究人员重建了ikarugamycin的生物合成, 并成功制备了5种ikarugamycin衍生物, 验证了IkaD、PtmD和CftA 3种修饰酶的功能。IkaD能够将ikarugamycin转化为capsimycin B (**202**) 和capsimycin G (**203**), PtmD能够将ikarugamycin转化为butremycin (**204**), CftA能够将ikarugamycin转化为clifednamide A (**205**) 和clifednamide C (**206**)[87,88]。

研究人员通过合理的途径重构和异源表达, 鉴定了7个新的PoTeMs clifednamides A (**205**)、B (**207**)、D～J (**208**～**214**) (图33), 测试上述化合物的细胞毒性和抗菌活性。其中, 化合物clifednamides A和B对两种人癌细胞系 (胰腺癌细胞MIA-PaCa 2和肺癌细胞A549) 表现出抑制作用, 化合物clifednamide J能够阻断SPI-1的效应蛋白分泌[89,90]。

3.4　其他环特特拉姆酸　其他环特特拉姆酸主要是C-3位连有不同的杂环结构, 本文一共综述了11个化合物, 这些化合物主要表现出细胞毒性、抗病毒, 抗氧化活性。

从与水螅相关的真菌*Cladosporium sphaerospermum* SW67中分离得到的两种新型螺环天然产物cladosporiumins I (**215**) 和J (**216**) 是一对立体异构体 (图34)。通过一系列药理试验评估了化合物**215**、**216**的生物活性, 发现其对4种人乳腺癌细胞株具有较弱的细胞毒性, IC_{50}为70～90 μmol·L^{-1} [52]。

从深海枝孢菌*Cladosporium* sp. SCSIO z0025中分离得到了3种新型特特拉姆酸类天然产物cladosporiumins A～C (**217**～**219**) (图35), 这类化合物具有独特的3-酰基特特拉姆酸结构, 包含一个己烯醇侧链和一个六元内酯环。评估所有分离得到的化合物对人癌细胞HL-60、HepG-2和MCF-7的细胞毒性, 对枯草芽孢杆菌和大肠杆菌的抗菌活性, 以及对金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的抗生物膜活性。遗憾的是, 它们没有表现出明显作用, 只有cladosporiumin C表现出了轻微的抗甲型H1N1流感病毒活性[8]。

Dietziamides A (**220**) 和B (**221**) (图36) 是从稀有

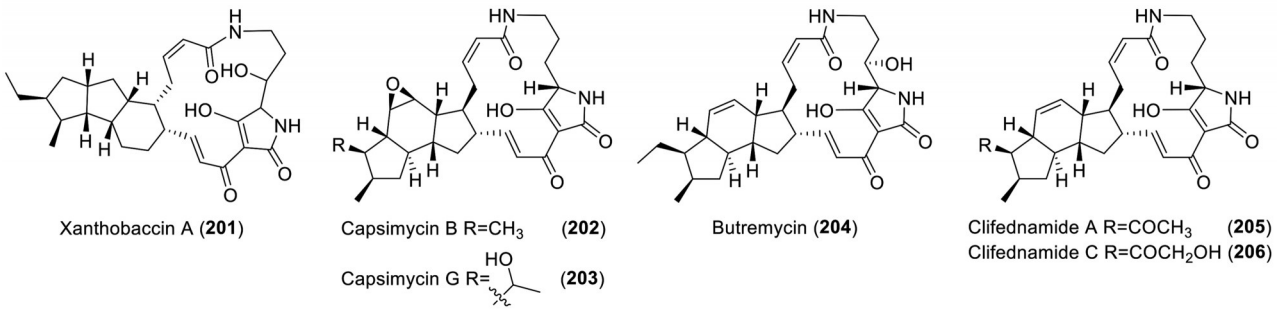


Figure 32　Chemical structures of macrocyclic tetramic acids (**201**–**206**)

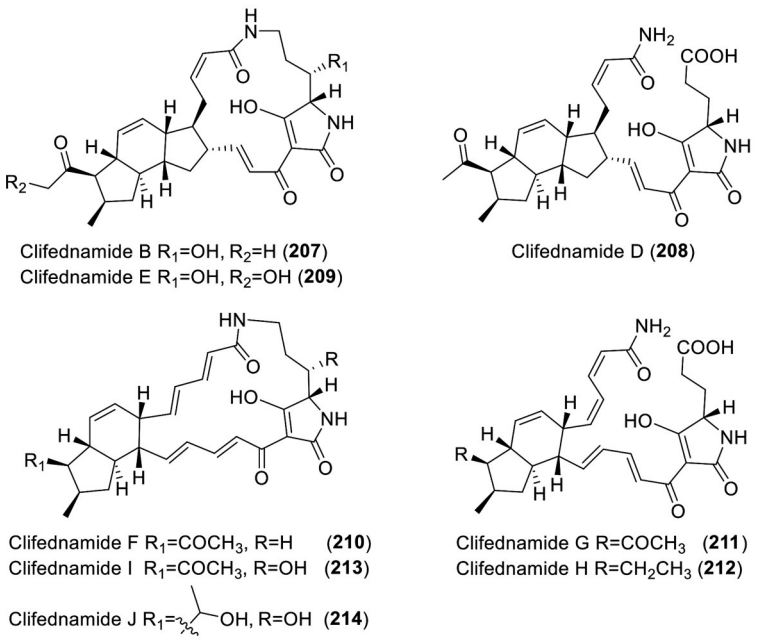


Figure 33　Chemical structures of macrocyclic tetramic acids (**207**–**214**)

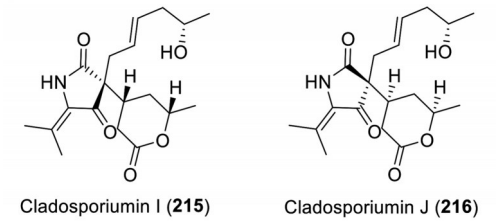


Figure 34 Chemical structures of other cyclic tetramic acids (**215**, **216**)

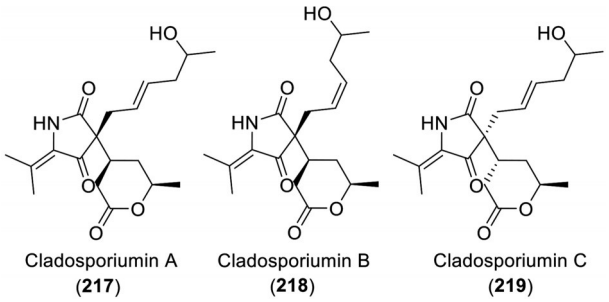


Figure 35 Chemical structures of other cyclic tetramic acids (**217**−**219**)

放线菌 *Dietzia timorensis* MZ-3 中分离得到的两种新型特特拉姆酸二聚体, 具有抗氧化活性, 对 1,1-二苯基-2-苦基肼 (DPPH) 自由基具有中等清除活性, IC_{50}值分别为 34 和 37 μmol·L^{-1} [91]。

从 *Cladosporium* sp. OUCMDZ-1635 的发酵产物中分离得到的化合物 cladodionen (**222**) 是一种新型杂合聚酮化合物, 以 *E*/*Z* (1a 和 1b) 混合物形式存在。细胞毒活性测试中, cladodionen (**222**) 显示出对 MCF-7、HeLa、HCT-116 和 HL-60 人类癌细胞系的细胞毒性, IC_{50}值分别为 18.7、19.1、17.9 和 9.1 μmol·L^{-1} [92]。

从深海真菌 *Cladosporium sphaerospermum* EIODSF 008 中分离得到了一系列特特拉姆酸类天然产物 cladosporiumins I～K (**223**～**225**) (图 37)。对上述化合物进行细胞毒性测试和抗菌活性测试, 遗憾的是, 它们均未显示出明显的细胞毒性和抗菌活性[93]。

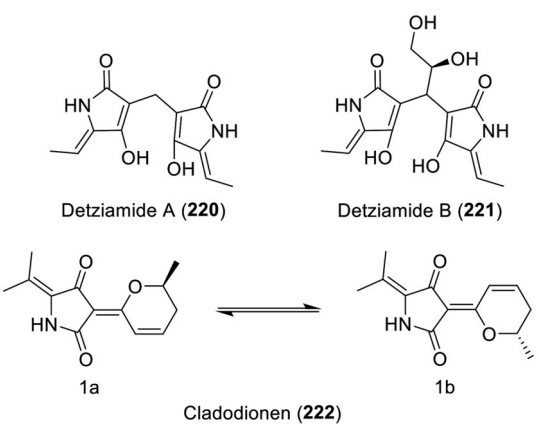


Figure 36 Chemical structures of other cyclic tetramic acids (**220**−**222**)

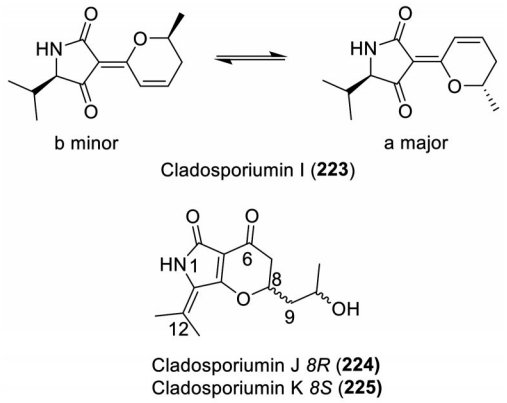


Figure 37 Chemical structures of other cyclic tetramic acids (**223**−**225**)

4 N酰化特特拉姆酸

N酰化特特拉姆酸主要来源于海洋蓝藻及其他蓝藻属。结构特点是 N-1 位被酰化, 侧链一般为 C12～C18 聚酮−肽杂合链, 含有 2～4 个双键、1～2 个肽键。对于其 N-酰链长度: C14～C16 活性最高, 小于 C12 膜亲和不足, 大于 C18 胶束化导致体内暴露下降。本文共总结了此类化合物 24 个, 这些化合物表现出免疫抑制、抗炎、抗疟疾、治疗糖尿病和细胞毒性。

从海洋蓝藻 *Moorea sp.* 中分离得到了一种具有强效、选择性细胞毒性的脂五肽 majusculamide D (MJSD, **226**) (图 38), 其对胰腺癌 (PANC-1) 和胶质母细胞瘤 (U251N) IC_{50}值分别为 0.32 和 36.8 μmol·L^{-1} [94]。

Ypaoamides B (**227**) 和 C (**228**) 是从 *Okeania sp.* 海洋蓝藻中分离出的两种脂肽。对其进行生物活性测试发现, ypaoamides B 和 C 在 10～40 μmol·L^{-1} 浓度下对细胞无毒性, 并且能够以剂量依赖和胰岛素非依赖的方式刺激葡萄糖摄取, 可能成为治疗 2 型糖尿病的潜在候选药物[95]。

从夏威夷海洋蓝藻 *Moorea producens* 中分离得到的 malyngamide 类化合物是一类脂肽类化合物, 目前已报道超过 35 种, 它们具有多种生物活性, 包括细胞毒性、抗炎、抗疟疾和抗结核等。代表性化合物 malyngamide (**229**) 对 L1210 细胞系表现出细胞毒性, IC_{50}值为 2.9 μmol·L^{-1}, 对虾 Palaemon paucidens 表现出致死毒性, LD_{100}值 33.3 mg·kg^{-1}。化合物 malyngamide (**229**) 的生物活性比 isomalyngamides A 和 B (化合物 **230** 和 **231**) 弱, 表明 C-7 位甲氧基对活性有重要影响[96]。

Caldoramide (**232**) (图 39) 是从佛罗里达海洋蓝藻 *Caldora penicillata* 中分离得到的一种新型线性五肽,

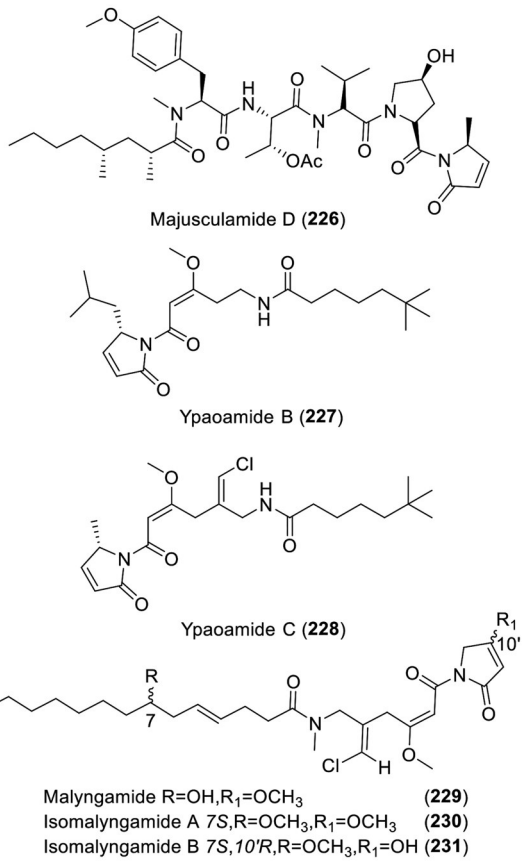


Figure 38　Chemical structures of *N*-acylated tetramic acids (**226**–**231**)

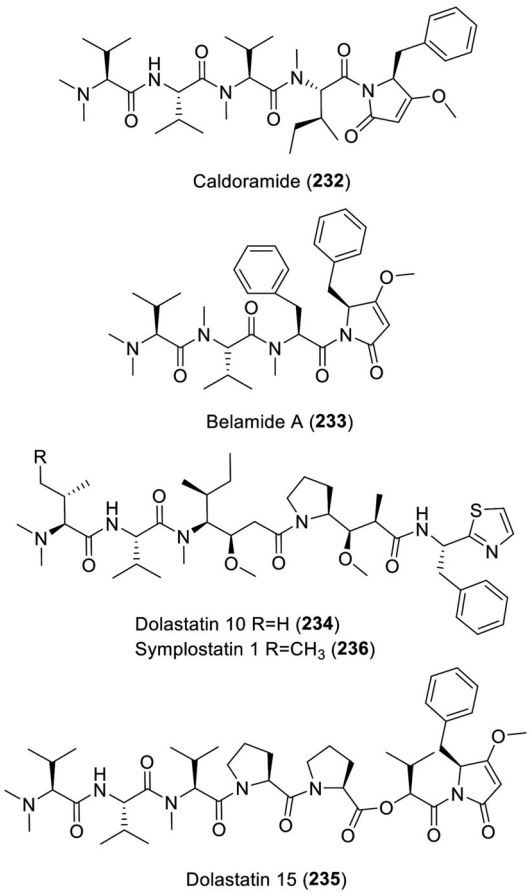


Figure 39　Chemical structures of *N*-acylated tetramic acids (**232**–**236**)

这种蓝藻也是化合物symplostatin 1 (**236**) 的丰富来源。使用3种同源的结直肠癌细胞系 (HCT116、HCT116 HIF-1$\alpha^{-/-}$HIF-2$\alpha^{-/-}$和HCT116^{WT} KRAS) 对caldoramide (**232**) 进行细胞毒测试, 发现caldoramide (**232**) 对含有癌基因KRAS和HIF转录因子的细胞表现出选择性的抗增殖活性。在HCT116HIF-1$\alpha^{-/-}$HIF-2$\alpha^{-/-}$细胞中, 其IC_{50}值从3.9 μmol·L^{-1}增加到5.2 μmol·L^{-1}, 最大效能降低到67%, 在HCT116^{WT} KRAS细胞中, IC_{50}值从3.9 μmol·L^{-1}增加到8.6 μmol·L^{-1}, 效能不受影响[97]。

从海洋蓝藻*Moorea producens*中分离出的一系列具有细胞毒性的微小素 (microcolin) 脂肽类化合物, 显示出强大的细胞毒性和免疫抑制活性, 其IC_{50}或EC_{50}值在亚纳摩尔到纳摩尔范围内。这些化合物包含9个新型线性脂肽microcolins E～M (**237**～**245**) 和4个相关化合物microcolins A～D (**246**～**249**) (图40), 对这些化合物进行细胞毒性测试发现, 除microcolin K (**243**) 外, 所有化合物对H-460肺癌细胞系均表现出良好的细胞毒性, IC_{50}值为5～6 μmol·L^{-1}。研究还发现, 化合物C-4位羟基和Mdp部分的双键对生物活性至关重要, 丙酸基团的存在降低了细胞毒性[98]。

5　总结

本文综述了2013年以来文献报道的特特拉姆酸类天然产物, 按照3位取代基的不同将其分为了简单3-酰基特特拉姆酸、3-寡烯酰基特特拉姆酸和3-环特特拉姆酸, 以及N酰化特特拉姆酸, 并对它们的生物活性进行了总结, 发现主要的生物活性包括细胞毒活性、抗菌、抗真菌、抗病毒、抗原生动物、致死性毒性、植物毒性、抗炎和抗氧化活性, 以及特殊的蛋白酶抑制活性等。这说明特特拉姆酸类天然产物具有非常重要的应用前景, 可以为天然药物化学提供丰富的骨架。对其进行结构改造可以获得多种不同结构, 具有特殊生理和药理活性的化合物, 将会在医药及其他领域发挥更大作用。

本文总结的特特拉姆酸天然产物大部分来源于海洋微生物, 海洋微生物的次生代谢产物由于具有结构多样、生物活性丰富、“创新指数”高、产量大等特点, 已经成为化学、生物学、药学等领域关注的焦点, 并且近几年从海洋微生物中发现的天然产物数量逐年增加, 期待未来可以在海洋微生物中发现更多特特拉姆酸类天然产物。特特拉姆酸天然产物因“2,4-吡咯烷二酮”

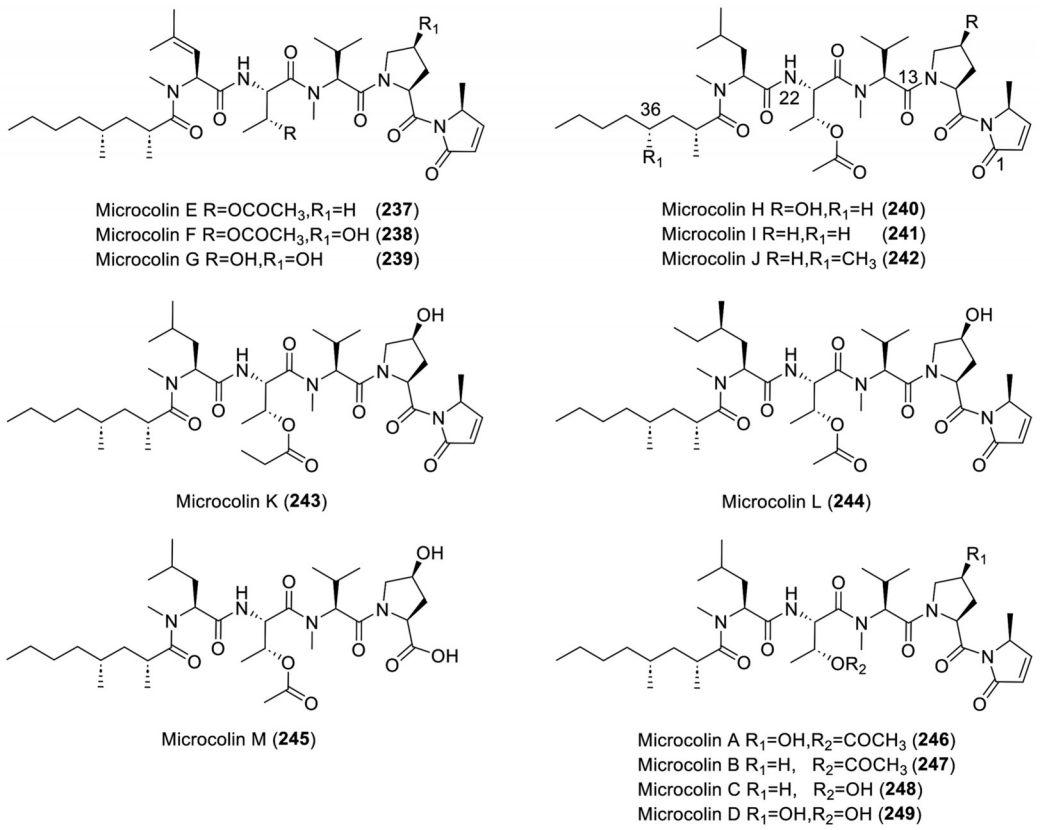


Figure 40 Chemical structures of *N*-acylated tetramic acids (**237**−**249**)

这一优势骨架, 近5年在药物和农药两条赛道均出现“从活性发现→结构优化→产业化落地”的完整链条, 已不再是“潜力”阶段, 而是进入“兑现期”。并随着合成生物学与绿色化学的融合, 特特拉姆酸骨架的“低成本合成+多靶点衍生”将持续放大其商业价值, 是天然产物驱动创新的重要赛道。

作者贡献: 田越负责文章的资料收集、撰写以及修改工作; 潘璇和刘站柱对文章结构和具体内容进行审阅和指导以及获取研究经费。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

[1] Liang Y, Ke SY, Wang KM, et al. Progress in the studies on natural bioactive pyrrolidine-2,4-diones [J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2010, 30: 1801-1810.

[2] Henning HG, Gelbin A. Advances in tetramic acid chemistry [J]. Adv Heterocycl Chem, 1993, 57: 139-185.

[3] Jiang M, Chen S, Li J, et al. The biological and chemical diversity of tetramic acid compounds from marine-derived microorganisms [J]. Mar Drugs, 2020, 18: 114.

[4] Carroll AR, Copp BR, Davis RA, et al. Marine natural products [J]. Nat Prod Rep, 2021, 38: 362-413.

[5] Xu X, Tan Y, Gao C, et al. New 3-acyl tetramic acid derivatives from the deep-sea-derived fungus *Lecanicillium fusisporum* [J]. Mar Drugs, 2022, 20: 255.

[6] Kempf K, Schmitt F, Bilitewski U, et al. Synthesis, stereochemical assignment, and bioactivity of the *Penicillium* metabolites penicillenols B_1 and B_2 [J]. Tetrahedron, 2015, 71: 5064-5068.

[7] Liu QY, Zhou T, Zhao YY, et al. Antitumor effects and related mechanisms of penicitrinine A, a novel alkaloid with a unique spiro skeleton from the marine fungus *Penicillium citrinum* [J]. Mar Drugs, 2015, 13: 4733-4753.

[8] Huang ZH, Nong XH, Liang X, et al. New tetramic acid derivatives from the deep-sea-derived fungus *Cladosporium* sp. SCSIO z0025 [J]. Tetrahedron, 2018, 74: 2620-2626.

[9] Petermichl M, Schobert R. Total synthesis of the diglycosidic tetramic acid ancorinoside A [J]. Chem Eur J, 2017, 23: 14743-14746.

[10] Soliga KJ, Bär SI, Oberhuber N, et al. Synthesis and bioactivity of ancorinoside B, a marine diglycosyl tetramic acid [J]. Mar Drugs, 2021, 19: 583.

[11] Wu G, Sun X, Yu G, et al. Cladosins A – E, hybrid polyketides from a deep-sea-derived fungus, *Cladosporium* sp*haerospermum* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2014, 77: 270-275.

[12] Yu GH, Wu GW, Zhu TJ, et al. Cladosins F and G, two new hybrid polyketides from the deep-sea-derived *Cladosporium sphaerospermum* 2005-01-E3 [J]. J Asian Nat Prod Res, 2014, 17: 120-124.

[13] Zhang Z, He X, Wu G, et al. Aniline-tetramic acids from the deep-sea-derived fungus *Cladosporium sphaerospermum* L3P3 cultured with the HDAC inhibitor SAHA [J]. J Nat Prod, 2018, 81: 1651-1657.

[14] Huang X, Kong F, Zhou S, et al. *Streptomyces tirandamycinicus* sp. Nov., a novel marine sponge-derived actinobacterium with antibacterial potential against *Streptococcus agalactiae* [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 482.

[15] Yagi A, Sato T, Kano C, et al. Evaluation of tirandamycins with selective activity against Enterococci in the silkworm infection model [J]. J Antibiot, 2025, 78: 211-218.

[16] Ogasawara Y, Kondo K, Ikeda A, et al. Identification of tirandamycins as specific inhibitors of the futalosine pathway [J]. J Antibiot, 2017, 70: 798-800.

[17] Rateb ME, Yu Z, Yan Y, et al. Medium optimization of *Streptomyces* sp. 17944 for tirandamycin B production and isolation and structural elucidation of tirandamycins H, I and J [J]. J Antibiot, 2013, 67: 127-132.

[18] Zhang X, Li Z, Du L, et al. Identification of an unexpected shunt pathway product provides new insights into tirandamycin biosynthesis [J]. Tetrahedron, 2016, 72: 5919-5923.

[19] Primahana G, Narmani A, Surup F, et al. Five tetramic acid derivatives isolated from the iranian fungus *Colpoma quercinum* CCTU A372 [J]. Biomolecules, 2021, 11: 783.

[20] Lin Y, Wang L, Wang Y, et al. Bioactive natural products of *Aspergillus* sp. OUCMDZ-1914, an aciduricfungus from the mangrove soils [J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2015, 35: 1955-1963.

[21] Cong Z, Huang X, Liu Y, et al. Cytotoxic anthracycline and antibacterial tirandamycin analogues from a marine-derived *Streptomyces* sp. SCSIO 41399 [J]. J Antibiot, 2018, 72: 45-49.

[22] Kim HW, Lee JW, Shim SH. Biosynthesis, biological activities, and structure-activity relationships of decalin-containing tetramic acid derivatives isolated from fungi [J]. Nat Prod Rep, 2024, 41: 1294-1317.

[23] Tian J, Chen S, Liu F, et al. Equisetin targets intracellular *Staphylococcus aureus* through a host acting strategy [J]. Mar Drugs, 2022, 20: 656.

[24] Ganesan A, Kato N, Ebihara K, et al. *Cis*-decalin-containing tetramic acids as inhibitors of insect steroidogenic glutathione *S*-transferase Noppera-bo [J]. PLoS One, 2023, 18: e0289765.

[25] Chen XL, Wang LP, Wu D, et al. Three new 3-decalinoyltetramic acids produced by endophyte *lecanicillium* sp. GZWMJZ-847 from drynariae rhizoma [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2023, 54: 4096-4103.

[26] Zhao D, Han X, Wang D, et al. Bioactive 3-decalinoyltetramic acids derivatives from a marine-derived strain of the fungus *Fusarium equiseti* D39 [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 1285.

[27] Zhao DL, Liu J, Han XB, et al. Decalintetracids A and B, two pairs of unusual 3-decalinoyltetramic acid derivatives with phytotoxicity from *Fusarium equiseti* D39 [J]. Phytochemistry, 2022, 197: 113125.

[28] Yi XW, He J, Sun LT, et al. 3-Decalinoyltetramic acids from kiwi-associated fungus *Zopfiella* sp. and their antibacterial activity against *Pseudomonas syringae* [J]. RSC Adv, 2021, 11: 18827-18831.

[29] Yamada T, Tanaka A, Nehira T, et al. Altercrasins A－E, decalin derivatives, from a sea-urchin-derived *Alternaria* sp.: isolation and structural analysis including stereochemistry [J]. Mar Drugs, 2019, 17: 218.

[30] Fan B, Grauso L, Li F, et al. Application of feature-based molecular networking for comparative metabolomics and targeted isolation of stereoisomers from algicolous fungi [J]. Mar Drugs, 2022, 20: 210.

[31] Fan B, Dewapriya P, Li F, et al. Pyrenosetin A－C, new decalinoylspirotetramic acid derivatives isolated by bioactivity-based molecular networking from the seaweed-derived fungus *Pyrenochaetopsis* sp. FVE-001 [J]. Mar Drugs, 2020, 18: 47.

[32] Fan B, Dewapriya P, Li F, et al. Pyrenosetin D, a new pentacyclic decalinoyltetramic acid derivative from the algicolous fungus *Pyrenochaetopsis* sp. Fve-087 [J]. Mar Drugs, 2020, 18: 281.

[33] Sun YL, Wang J, Wang YF, et al. Cytotoxic and antiviral tetramic acid derivatives from the deep-sea-derived fungus *Trichobotrys* effuse DFFSCS021 [J]. Tetrahedron, 2015, 71: 9328-9332.

[34] Han J, Liu C, Li L, et al. Decalin-containing tetramic acids and 4-hydroxy-2-pyridones with antimicrobial and cytotoxic activity from the fungus *Coniochaeta cephalothecoides* collected in tibetan plateau (medog) [J]. J Org Chem, 2017, 82: 11474-11486.

[35] Patridge EV, Darnell A, Kucera K, et al. Pyrrolocin A, a 3-decalinoyltetramic acid with selective biological activity, isolated from amazonian cultures of the novel endophyte *Diaporthales* sp. E6927E [J]. Nat Prod Commun, 2015, 10: 1649-1654.

[36] Zhao S, Chen S, Wang B, et al. Four new tetramic acid and one new furanone derivatives from the plant endophytic fungus *Neopestalotiopsis* sp [J]. Fitoterapia, 2015, 103: 106-112.

[37] Halecker S, Surup F, Kuhnert E, et al. Hymenosetin, a 3-decalinoyltetramic acid antibiotic from cultures of the ash dieback pathogen, *Hymenoscyphus pseudoalbidus* [J]. Phytochemistry, 2014, 100: 86-91.

[38] Kauhl U, Andernach L, Weck S, et al. Total synthesis of (−)-hymenosetin [J]. J Org Chem, 2016, 81: 215-228.

[39] Wu B, Wiese J, Labes A, et al. Lindgomycin, an unusual antibiotic polyketide from a marine fungus of the lindgomycetaceae [J]. Mar Drugs, 2015, 13: 4617-4632.

[40] Wang X, Zhao L, Liu C, et al. New tetramic acids comprising of decalin and pyridones from *Chaetomium olivaceum* SD-80A with antimicrobial activity [J]. Front Microbiol, 2020, 10: 2958.

[41] Putri SP, Kinoshita H, Ihara F, et al. Ophiosetin, a new tetramic acid derivative from the mycopathogenic fungus *Elaphocordyceps ophioglossoides* [J]. J Antibiot, 2010, 63: 195-198.

[42] Brel O, Touré S, Levasseur M, et al. Paecilosetin derivatives as potent antimicrobial agents from *Isaria farinosa* [J]. J Nat Prod, 2020, 83: 2915-2922.

[43] Anoumedem EGM, Mountessou BYG, Kouam SF, et al. Simplicilones A and B isolated from the endophytic fungus *Simplicillium subtropicum* SPC3 [J]. J Antibiotics, 2020, 9: 753.

[44] Ondeyka JG, Smith SK, Zink DL, et al. Isolation, structure elucidation and antibacterial activity of a new tetramic acid, ascosetin [J]. J Antibiot, 2014, 67: 527-531.

[45] Kempf K, Kempf O, Orozco M, et al. Synthesis and structural revision of the fungal tetramic acid metabolite spiroscytalin [J]. J Org Chem, 2017, 82: 7791-7795.

[46] Whitt J, Shipley SM, Newman DJ, et al. Tetramic acid analogues produced by coculture of *Saccharopolyspora erythraea* with *Fusarium pallidoroseum* [J]. J Nat Prod, 2014, 77: 173-177.

[47] Kauhl U, Andernach L, Opatz T. Total synthesis of *epi*-trichosetin [J]. J Org Chem, 2018, 83: 15170-15177.

[48] Nogawa T, Kato N, Shimizu T, et al. Wakodecaline C, new tetrahydrofuran-fused decalin metabolite isolated from fungus *Pyrenochaetopsis* sp. RK10-F058 [J]. J Antibiot, 2023, 76: 346-350.

[49] Nogawa T, Kato N, Shimizu T, et al. Wakodecalines A and B, new decaline metabolites isolated from a fungus *Pyrenochaetopsis* sp. RK10-F058 [J]. J Antibiot, 2017, 71: 123-128.

[50] Winterer M, Kempf K, Schobert R. Synthesis of an isomer of the decalinoyltetramic acid methiosetin by a stereocontrolled IMAD reaction of a metal-chelated 3-trienoyltetramate [J]. J Org Chem, 2016, 81: 7336-7341.

[51] Tan D, Jamieson CS, Ohashi M, et al. Genome-mined diels-alderase catalyzes formation of the *cis*-octahydrodecalins of varicidin A and B [J]. J Am Chem Soc, 2019, 141: 769-773.

[52] Rischer M, Lee SR, Eom HJ, et al. Spirocyclic cladosporicin A and cladosporiumins I and J from a *Hydractinia*-associated *Cladosporium sphaerospermum* SW67 [J]. Org Chem Front, 2019, 6: 1084-1093.

[53] Sy-Cordero AA, Figueroa M, Raja HA, et al. Spiroscytalin, a new tetramic acid and other metabolites of mixed biogenesis from *Scytalidium cuboideum* [J]. Tetrahedron, 2015, 71: 8899-8904.

[54] Anjum K, Bi H, Chai W, et al. Antiglioma pseurotin a from marine *Bacillus* sp. FS8D regulating tumour metabolic enzymes [J]. Nat Prod Res, 2017, 32: 1353-1356.

[55] Lu QQ, Tian JM, Wei J, et al. Bioactive metabolites from the mycelia of the basidiomycete *Hericium erinaceum* [J]. Nat Prod Res, 2014, 28: 1288-1292.

[56] Chen K, Qiu P, Yuan Y, et al. Pseurotin a inhibits osteoclastogenesis and prevents ovariectomized-induced bone loss by suppressing reactive oxygen species [J]. Theranostics, 2019, 9: 1634-1650.

[57] Yamada T, Ohshima M, Yuasa K, et al. Assignment of the CD Cotton effect to the chiral center in pseurotins, and the stereochemical revision of pseurotin A_2 [J]. Mar Drugs, 2016, 14: 74.

[58] Wakefield J, Hassan HM, Jaspars M, et al. Dual induction of new microbial secondary metabolites by fungal bacterial cocultivation [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1284.

[59] Lee MS, Wang SW, Wang GJ, et al. Angiogenesis inhibitors and anti-inflammatory agents from *Phoma* sp. NTOU4195 [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 2983-2990.

[60] Saraiva NN, Rodrigues BSF, Jimenez PC, et al. Cytotoxic compounds from the marine-derived fungus Aspergillus sp. recovered from the sediments of the Brazilian coast [J]. Nat Prod Res, 2014, 29: 1545-1550.

[61] Tao GY, Liu J, Jung JH, et al. Compounds from a jellyfish-derived fungus *Aspergillus fumigates* [J]. Nat Prod Sci, 2016, 22: 82-87.

[62] Copmans D, Rateb M, Tabudravu JN, et al. Zebrafish-based discovery of antiseizure compounds from the red sea: pseurotin A_2 and azaspirofuran A [J]. ACS Chem Neurosci, 2018, 9: 1652-1662.

[63] Chalupa D, Vojáčková P, Partl J, et al. Enantioselective synthesis of cephalimysins B and C [J]. Org Lett, 2017, 19: 750-753.

[64] Yamada T, Kimura H, Arimitsu K, et al. Absolute configuration of eight cephalimysins isolated from the marine-derived *Aspergillus fumigatus* [J]. ChemistrySelect, 2017, 2: 10936-10940.

[65] Yamada T, Kajimoto T, Kikuchi T, et al. Elucidation of the relationship between CD Cotton effects and the absolute configuration of sixteen stereoisomers of spiroheterocyclic-lactams [J]. Mar Drugs, 2018, 16: 223.

[66] Xu X, Han J, Wang Y, et al. Two new spiro-heterocyclic γ-lactams from a marine-derived *Aspergillus fumigatus* strain CUGBMF170049 [J]. Mar Drugs, 2019, 17: 289.

[67] Rawlinson C, See PT, Moolhuijzen P, et al. The identification and deletion of the polyketide synthase - nonribosomal peptide synthase gene responsible for the production of the phytotoxic triticone A/B in the wheat fungal pathogen *Pyrenophora tritici-repentis* [J]. Environ Microbiol, 2019, 21: 4875-4886.

[68] Xu D, Luo M, Liu F, et al. Cytochalasan and tyrosine-derived alkaloids from the marine sediment-derived fungus *Westerdykella dispersa* and their bioactivities [J]. Sci Rep, 2017, 7: 11956.

[69] Masi M, Meyer S, Clement S, et al. Spirostaphylotrichin W, a spirocyclic γ-lactam isolated from liquid culture of *Pyrenophora semeniperda*, a potential mycoherbicide for cheatgrass (*Bromus tectorum*) biocontrol [J]. Tetrahedron, 2014, 70: 1497-1501.

[70] De Almeida TT, Ribeiro MADS, Polonio JC, et al. Curvulin and spirostaphylotrichins R and U from extracts produced by two endophytic *Bipolaris* sp. associated to aquatic macrophytes with antileishmanial activity [J]. Nat Prod Res, 2017, 32: 2783-2790.

[71] Wang J, Chen F, Liu Y, et al. Spirostaphylotrichin X from a marine-derived fungus as an anti-influenza agent targeting RNA polymerase PB2 [J]. J Nat Prod, 2018, 81: 2722-2730.

[72] Montavon A, Marchán-Rivadeneira MR, Han Y. Polycyclic tetramate macrolactams and their potential as anticancer agents [J]. Organics, 2024, 5: 361-377.

[73] Harper CP, Day A, Tsingos, et al. Critical analysis of polycyclic tetramate macrolactam biosynthetic gene cluster phylogeny and functional diversity [J]. Appl Environ Microbiol, 2024, 90: e0060024.

[74] Yu L, Li H, Zhou Z, et al. An antifungal polycyclic tetramate macrolactam, heat-stable antifungal factor (HSAF), is a novel oxidative stress modulator in *Lysobacter enzymogenes* [J]. Appl Environ Microbiol, 2021, 87: e03105-20.

[75] Li Y, Wang H, Liu Y, et al. Biosynthesis of the polycyclic system in the antifungal HSAF and analogues from *Lysobacter enzymogenes* [J]. Angew Chem Int Ed, 2018, 57: 6221-6225.

[76] Li X, Wang H, Li Y, et al. Construction of a hybrid gene cluster to reveal coupled ring formation–hydroxylation in the biosynthesis of HSAF and analogues from *Lysobacter enzymogenes* [J]. MedChemComm, 2019, 10: 907-912.

[77] Elsbaey M, Samaru Y, Elekhnawy E, et al. A new polycyclic tetramate macrolactam from *Allostreptomyces* RD068384: stereochemistry and antifungal potential [J]. J Antibiot, 2024, 77: 393-396.

[78] Hou L, Liu Z, Yu D, et al. Targeted isolation of new polycyclic tetramate macrolactams from the deepsea-derived *Streptomyces somaliensis* SCSIO ZH66 [J]. Bioorg Chem, 2020, 101: 103954.

[79] Jiao Y, Yan Y, Liu Y, et al. New polycyclic tetramate macrolactam from *Streptomyces* sp. S001 [J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2020, 40: 1779-1784.

[80] Shigeno S, Kadowaki M, Nagai K, et al. New polycyclic tetramate macrolactams with antimycobacterial activity produced by marine-derived *Streptomyces* sp. KKMA-0239 [J]. J Antibiot, 2024, 77: 265-271.

[81] Evers JK, Glöckle A, Wiegand M, et al. Heterologous expression and optimization of fermentation conditions for recombinant ikarugamycin production [J]. Biotechnol Bioeng, 2025, 122: 974-982.

[82] Zou H, Xia X, Xu Q, et al. Discovery of oxidized polycyclic tetramate macrolactams bearing one or two rings through combinatorial pathway reassembly [J]. Org Lett, 2022, 24: 6515-6519.

[83] Yan Y, Wang H, Song Y, et al. Combinatorial biosynthesis of oxidized combamides using cytochrome P450 enzymes from different polycyclic tetramate macrolactam pathways [J]. ACS Synth Biol, 2021, 10: 2434-2439.

[84] Liu Y, Wang H, Song R, et al. Targeted discovery and combinatorial biosynthesis of polycyclic tetramate macrolactam combamides A−E [J]. Org Lett, 2018, 20: 3504-3508.

[85] Li X, Liu Q, Zou H, et al. Discovery and biosynthesis of pseudoamides reveal enzymatic cyclization of the polyene precursor to 5−5 bicyclic tetramate macrolactams [J]. ACS Catal, 2023, 13: 4760-4767.

[86] Ding L, Zhang SD, Haidar AK, et al. Polycyclic tetramate macrolactams − a group of natural bioactive metallophores [J]. Front Chem, 2021, 9: 772858.

[87] Glöckle A, Schuler S, Einsiedler M, et al. A plug-and-play system for polycyclic tetramate macrolactam production and functionalization [J]. Microb Cell Fact, 2025, 24: 13.

[88] Chen X, Li B. Analysis of co-localized biosynthetic gene clusters identifies a membrane-permeabilizing natural product [J]. J Nat Prod, 2024, 87: 1694-1703.

[89] Jiao YJ, Liu Y, Wang HX, et al. Expression of the clifednamide biosynthetic pathway in *Streptomyces* generates 27, 28-*seco*-derivatives [J]. J Nat Prod, 2020, 83: 2803-2808.

[90] Sinast M, Claasen B, Stöckl Y, et al. Synthesis of highly functionalized hydrindanes *via* sequential organocatalytic michael/mukaiyama aldol addition and telescoped hydrozirconation/cross-coupling as key steps: en route to the AB system of clifednamides [J]. J Org Chem, 2021, 86: 7537-7551.

[91] Hoshino S, Wakimoto T, Zhang H, et al. Dietziamides, novel tetramic acid dimers from dietzia timorensis MZ-3 with antioxidative activity [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25: 3953-3955.

[92] Zhu G, Kong F, Wang Y, et al. Cladodionen, a cytotoxic hybrid polyketide from the marine-derived *Cladosporium* sp. Oucmdz-1635 [J]. Mar Drugs, 2018, 16: 71.

[93] Liang X, Huang ZH, Ma X, et al. Unstable tetramic acid derivatives from the deep-sea-derived fungus *Cladosporium sphaerospermum* EIODSF 008 [J]. Mar Drugs, 2018, 16: 448.

[94] Caro Diaz EJE, Valeriote FA, Gerwick WH. Highly convergent total synthesis and assignment of absolute configuration of majusculamide D, a potent and selective cytotoxic metabolite from *Moorea* sp [J]. Org Lett, 2019, 21: 793-796.

[95] Sueyoshi K, Yamada M, Yamano A, et al. Ypaoamides B and C, linear lipopeptides from an *Okeania* sp. marine cyanobacterium [J]. J Nat Prod, 2018, 81: 1103-1107.

[96] Jiang W, Zhou W, Othman R, et al. A new malyngamide from the marine cyanobacterium *Moorea producens* [J]. Nat Prod Res, 2017, 32: 97-104.

[97] Gunasekera SP, Imperial L, Garst C, et al. Caldoramide, a modified pentapeptide from the marine cyanobacterium *Caldora penicillata* [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 1867-1871.

[98] Yu HB, Glukhov E, Li Y, et al. Cytotoxic microcolin lipopeptides from the marine cyanobacterium *Moorea producens* [J]. J Nat Prod, 2019, 82: 2608-2619.