

真菌来源杂萜类化合物的研究进展

时杰^{1,2}, 余玥³, 刘冰⁴, 李文兰^{1*} (1. 哈尔滨商业大学药学院, 哈尔滨 150076; 2. 北京大学药学院天然与仿生药物国家重点实验室, 北京 100191; 3. 北京市科学技术研究院, 北京 100089; 4. 哈尔滨商业大学药物工程技术研究中心, 哈尔滨 150076)

摘要: 杂萜类化合物是一类含有萜类骨架的杂合型天然产物, 具有独特的结构和多样的生物活性, 在抗菌、抗炎、抗肿瘤等方面均有所体现, 成为天然产物领域的研究热点。笔者综述近 5 年真菌来源杂萜类化合物的研究进展, 基于生源特征归纳了其化学结构和生物活性, 将为新型杂萜类药物的开发提供有力支撑。

关键词: 杂萜类化合物; 真菌; 生物活性; 生物合成

doi: 10.11669/cpj.2024.06.002 中图分类号: R97; R965 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2024)06-0476-10

Research Progress of Meroterpenoids Produced by Fungi

SHI Jie^{1,2}, YU Yue³, LIU Bing⁴, LI Wenlan^{1*} (1. College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 2. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Beijing Academy of Science and Technology, Beijing 100089, China; 4. Engineering Research Center for Medicine, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)

ABSTRACT: Meroterpenoids are a class of terpenoid-containing hybrid natural products with impressive structures and various bioactivities, which are reflected in antibacterial, anti-inflammatory, anti-tumor and other aspects, and have become a research hotspot in the field of natural products. Here, meroterpenoids isolated from fungi over the past 5 years are summarized. Their chemical structures and biological activities are summarized according to their biosynthetic origin. This review could provide strong support for developing new meroterpenoid-derived drugs.

KEY WORDS: meroterpenoid; fungi; biological activity; biosynthesis

天然产物及其衍生物在新药研发中发挥重要作用, 是临床药物最重要的来源之一。其中, 杂萜类化合物因其独特的化学结构和多样的生物活性, 受到广泛关注。如泛醌-10、维生素 E、长春花碱、四氢大麻醇和杀鱼菌素 B-4 等都属于杂萜类化合物^[1]。杂萜类化合物是由聚异戊烯途径(萜)和其他生物合成途径(非萜类部分)混杂偶联产生^[2], 广泛存在于细菌、真菌、植物和动物等多种生物中。其中, 真菌是其主要生产者。多种真菌来源的杂萜类化合物已成为临床药物或先导化合物(图 1)。例如, 免疫抑制剂霉酚酸(mycophenolic acid)、抗菌和抗血管生成的烟曲霉素(fumagillin)、胆固醇酰基转移酶-2 抑制剂吡喃平 A(pyripyropene A)、乙酰胆碱酯酶抑制剂土震素 B(teritrem B)、抗生素壳二孢吡喃酮(ascofuranone)、驱动蛋白 Eg5 抑制剂 terpendole E 和胰脂肪酶抑制剂褐盖切草菌内酯(vibrallactone)等^[3]。

Geris 和 Simpson 综述了 1968—2009 年间杂萜类化合物的分离、结构、活性及生物合成^[4]; Matsuda 等^[5]综述了 2016 年以前杂萜类的生物合成研究; Awakawa 等^[6]综述了 2016—2022 年参与杂萜类生物合成的关键酶。2016 年后, 大量具

有不同化学结构和生物活性的真菌杂萜类化合物被报道。因此, 本文综述近 5 年新颖杂萜类化合物的化学结构和生物活性。真菌来源杂萜按其生物合成途径可以分为聚酮-异戊二烯来源、莽草酸-异戊二烯来源和其他来源^[7]。

1 聚酮-异戊二烯途径来源的杂萜

大多数的真菌杂萜由聚酮-萜途径演化而来。其中聚酮部分主要是聚酮合酶(polyketide synthase, PKS)合成的前体, 如 3,5-二甲基苔色酸(DMOA)。

1.1 3,5-二甲基苔色酸来源的杂萜

DMOA 类杂萜骨架来源于简单的 3,5-二甲基苔色酸, 主要从曲霉属和青霉属真菌中分离获得。本文综述的该类杂萜根据其骨架特征, 主要分为以下 3 类: austin、andrastin 和 terretonin^[8](图 2)。austin 类 A 环具有特征性的氧杂螺环; andrastin 类多具有 6/6/6/5 四环骨架; terretonin 类则具有 D 环为内酯环的 6/6/6/6 四环骨架。

DMOA 类杂萜骨架多样, 生物起源在不同菌株中存在许多共同点, 例如, 生物合成过程多经历中间体 **I-1**^[7-8]

基金项目: 中央支持地方高校改革发展资金人才培养项目资助

作者简介: 时杰, 女, 硕士研究生 研究方向: 天然药物化学 * **通讯作者:** 李文兰, 女, 教授, 博士生导师 研究方向: 中药药效物质基础 Tel: (0451)84605022

(图3)。大量同位素标记实验证明了由 **I-1** 转化成为上述杂萜骨架的过程(图3)。**I-1** 中法尼基双键和聚酮双键的亲电加成反应得到桥环中间体 **I-2**。**I-2** 在聚酮片段上发生羧基化修饰或缩环重排等反应,分别生成中间体 **I-3**、**I-4** 和 **I-5**。**I-3** 经过 Baeyer-Villiger (B-V) 反应以及碳骨架的断裂

重排得到氧杂螺环 austin 类杂萜 (**1 ~ 10**); **I-4** 经过氧化、还原、酯化等后修饰反应生成一系列 andrastin 类杂萜 (**11 ~ 42**); **I-5** 经羧基化以及分子内脱水反应得到内酯 **I-6**, 后经 Retro-Claisen C-C 键断裂反应以及氧化还原修饰后得到 terretinin N (**55**)。

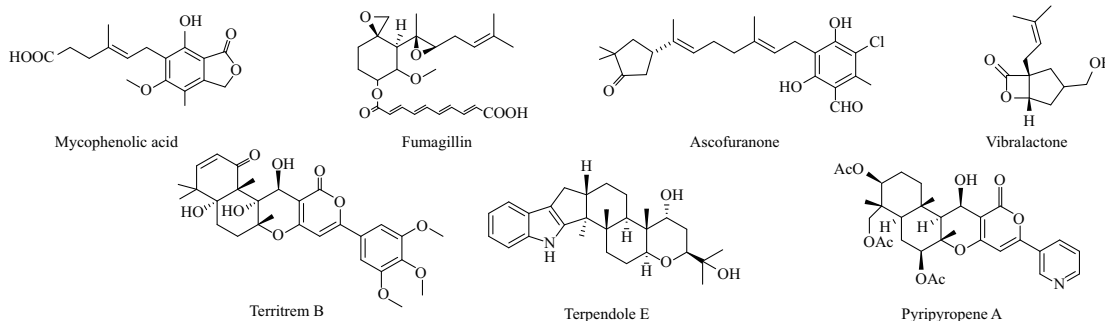


图1 真菌来源杂萜类临床药物和先导化合物^[3]

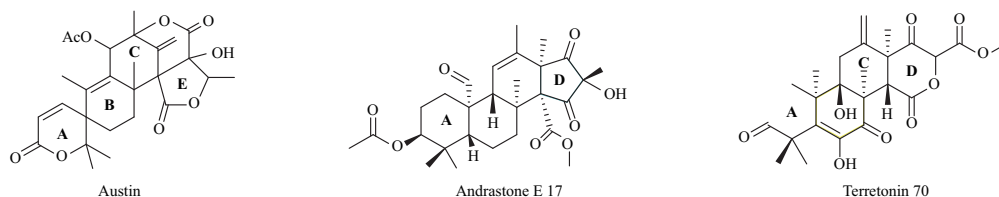


图2 3,5-二甲基苔色酸(DMOA)来源的化合物的主要骨架^[8]

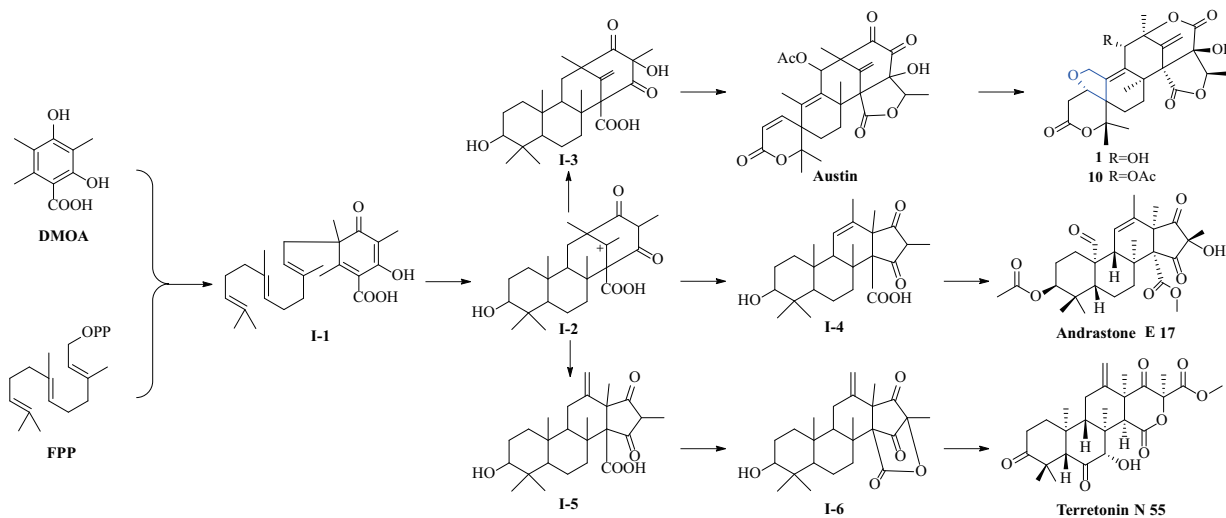


图3 DMOA 来源杂萜中主要骨架间的生源联系^[4,7]

1.1.1 austin 类杂萜 迄今,已报道的 austin 类杂萜约有 100 个^[9]。近 5 年从 *Penicillium* sp. 和 *Aspergillus* sp. 中分离得到 10 个新的 austin 类杂萜 **1 ~ 10**^[9-12]。其中, furanoaustinol (**1**)^[10] 和 penicianstinoid E (**10**)^[9] 在 AB 环间形成 1 个五元醚环,从而拥有了新颖的 6/5/6/6/6/5 稠合六环骨架; penicianstinoid A (**6**) 的 C1'-C2' 碳碳双键被氧化成羰基^[12]。penicianstinoid C (**8**) 中 D 环重排,形成 6/6/6/5 四环骨架及两个螺环结构^[9]; penicianstinoid D (**9**) 中 A 环经氧化重排,形成独特的 6/6/6/6 四环骨架。新颖 austin 类杂萜的发现扩充了该类化

合物的骨架类型,进一步丰富结构多样性。austin 类杂萜通过氧化裂解、迁移、脱羧和环化等进一步修饰形成 austin 相关杂萜 **11 ~ 23**^[13-14]。amestolkolides A-D (**11 ~ 14**) 具有独特的 6/7/6/5/6 五环骨架, **15** 和 **21 ~ 23** 分别具有 5/7/6/5/6/6、6/7/6/6/6/5、6/7/6/5/6/5/4 和 7/6/5/6/5/4 多环骨架。此外,还得到一些 austin 类杂萜的前体 **24 ~ 31**^[15-16]。asperaustins A-C (**24 ~ 26**) 分别具有独特的 5/6/6/6/5 五环骨架、螺内酯环和七元内酯环, **27 ~ 29** 分别具有 6/5/6/6/5/6、6/5/6/6/5/5 和 6/5/6/5/5/6 六环骨架。austin 类杂萜结构见图 4。

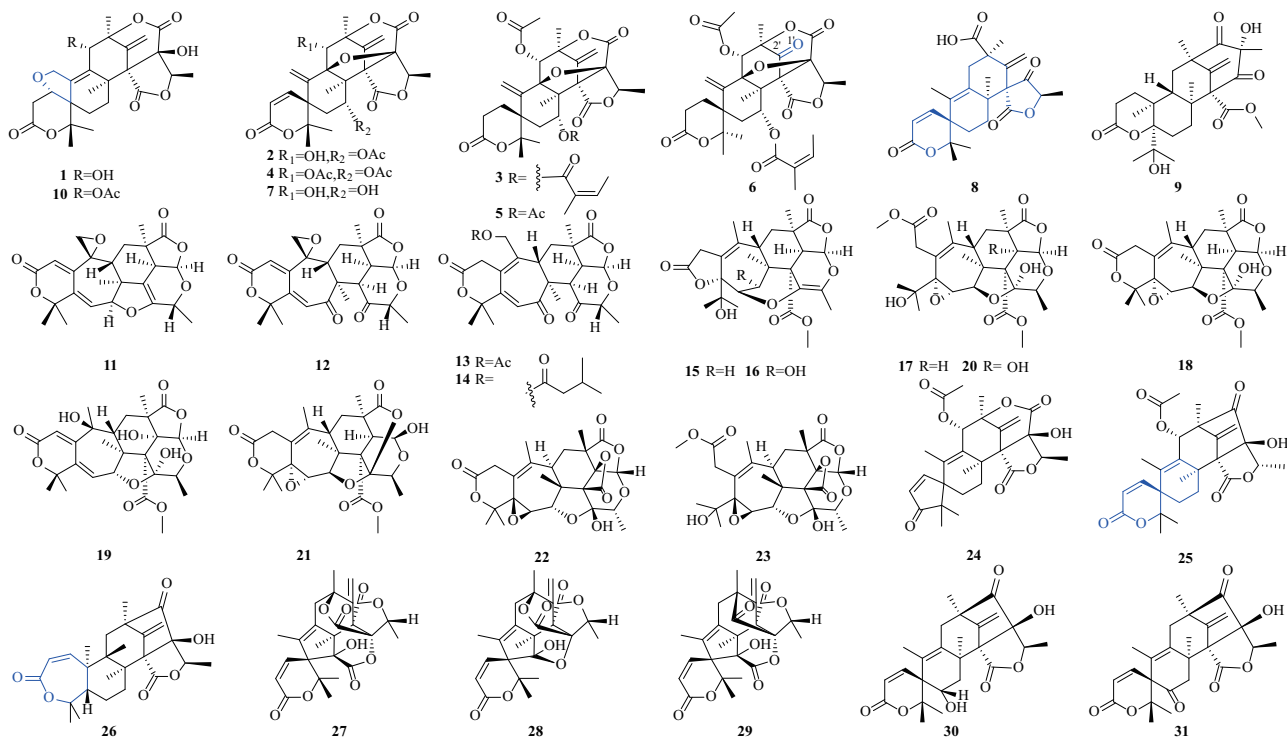


图4 Austin类杂萜化合物1~31的结构

1.1.2 andrastin类杂萜 目前已报道 andrastin 类杂萜有30余个,均来自青霉属^[17]。近5年,又发现31个 andrastin 类杂萜 32~63^[17-23],结构见图5。除具有典型 andrastin 类6/6/6/5骨架的化合物35~63外,Cheng等^[17]从 *Penicillium* sp. SC-SIO 41512 中获得了新颖的 penicimero-terpenoids A-C (32~34)。其中,11 具有独特的6/5/6/6/7五环骨架,33和34则

具有6/5/6/6/4的五环系统,推测是由D环氧化重排产生。其他新颖的 andrastin 类杂萜还包括:D环氧化重排形成的 janthinoid A (40)^[19]、C₂₃带有半缩酮结构的化合物45和第一个通过C₇和C₁₅成醚形成四氢呋喃结构的化合物46,以及杂合了 gregatin A 或苯酚衍生物的 isopenicins A-C (56~58)^[22]。

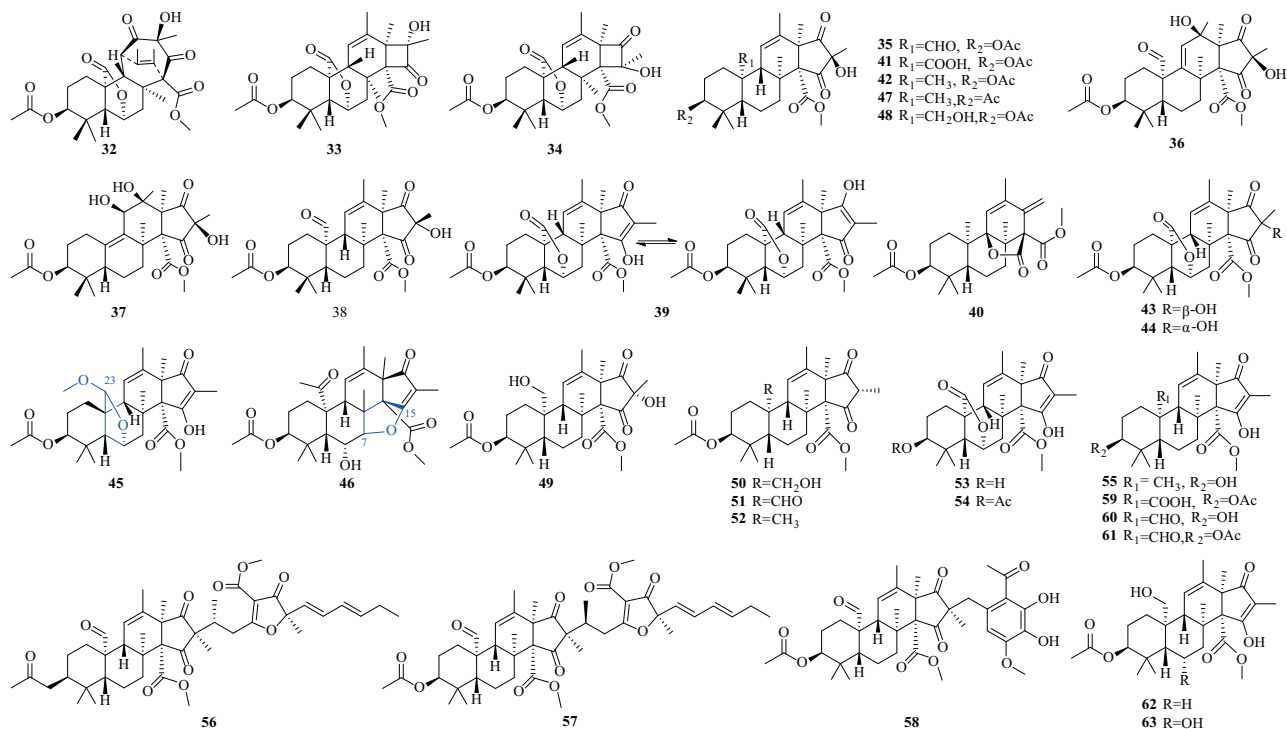


图5 Andrastin类杂萜化合物32~63的结构

1.1.3 terretinin 类杂萜 近年来,在曲霉菌中发现了 39 个新颖的 terretinin 杂萜及其衍生物(**64 ~ 102**)^[24-30],结构见图 6。**64 ~ 93** 具有典型的 6/6/6/6 四环骨架且 D 环为内酯环。**78 ~ 81** 在 terretinin 骨架的 C₆ 和 C₇ 具有特征性邻二羟基。Liu 等^[31] 从 *A. terreus* Thom 中分离出含螺二氧戊环聚合物 spiroterrenoids A-F (**94 ~ 99**),包含 DMOA 和 2,3-丁二醇部分。Tang 等^[32] 从 *A. terreus* GZU-31-1 中分离出 A 环发生重排的新颖 terretinin 类化合物 aspermeroterpenes A (**100**),以及 terretinin 类同系物 **101** 和 **102**。**100** 具有高度密集的 5/3/6/6/6/5 六环骨架。以上结构中,**65, 66** 和 **70** 具有顺式耦合 A/B 环,**67, 79** 和 **91** 具有顺式耦合 C/D 环骨架,在 DMOA 杂萜类化合物中较为罕见。

1.1.4 其他类 DMOA 杂萜 DMOA 杂萜除以上 3 类外,还有 andibenin 等结构类型。Li 等^[33] 从 *Emericella* sp. TJ29 中分离到 emeridones A-F (**103 ~ 108**) (图 7)。**103** 是第一个具

有刚性 6/6/5/6 四环骨架和两个内酯环的杂萜。**104** 和 **105** 分别具有罕见的二氧双环庚烷和螺双环结构。**106** 和 **107** 则属于 andibenin 类杂萜,具有 6/6/5/6/5 五环骨架。Andibenin 类具有氧杂螺环和特征性的桥环结构。

基因组测序成本的降低和生物信息学的发展,为发掘 DMOA 杂萜提供了新的技术手段。Zhang 等^[34] 经过生物信息学分析在巴西青霉 (*P. brasilianum* WZXY-m122-9) 基因组中发现 DMOA 杂萜类基因簇中存在丰富的后修饰基因,提示可能产生新颖杂萜类分子,并从中分离到结构新颖的 brasilianoids A-F (**109 ~ 114**) (图 7)。其中,**109** 和 **114** 在 A 环上形成 γ -内酯环。**110** 和 **111** 则具有第一次发现的 7/6/6/5/5 五环骨架。Qi 等^[35] 从土曲霉 (*A. terreus*) 中获得 terreusterpenes A-D (**115 ~ 117**) (图 7),具有与 andrastin 类杂萜不一样的 6/6/6/5 四环骨架,**117** 具有 4-羟基-3-甲基-内酯的特征片段。

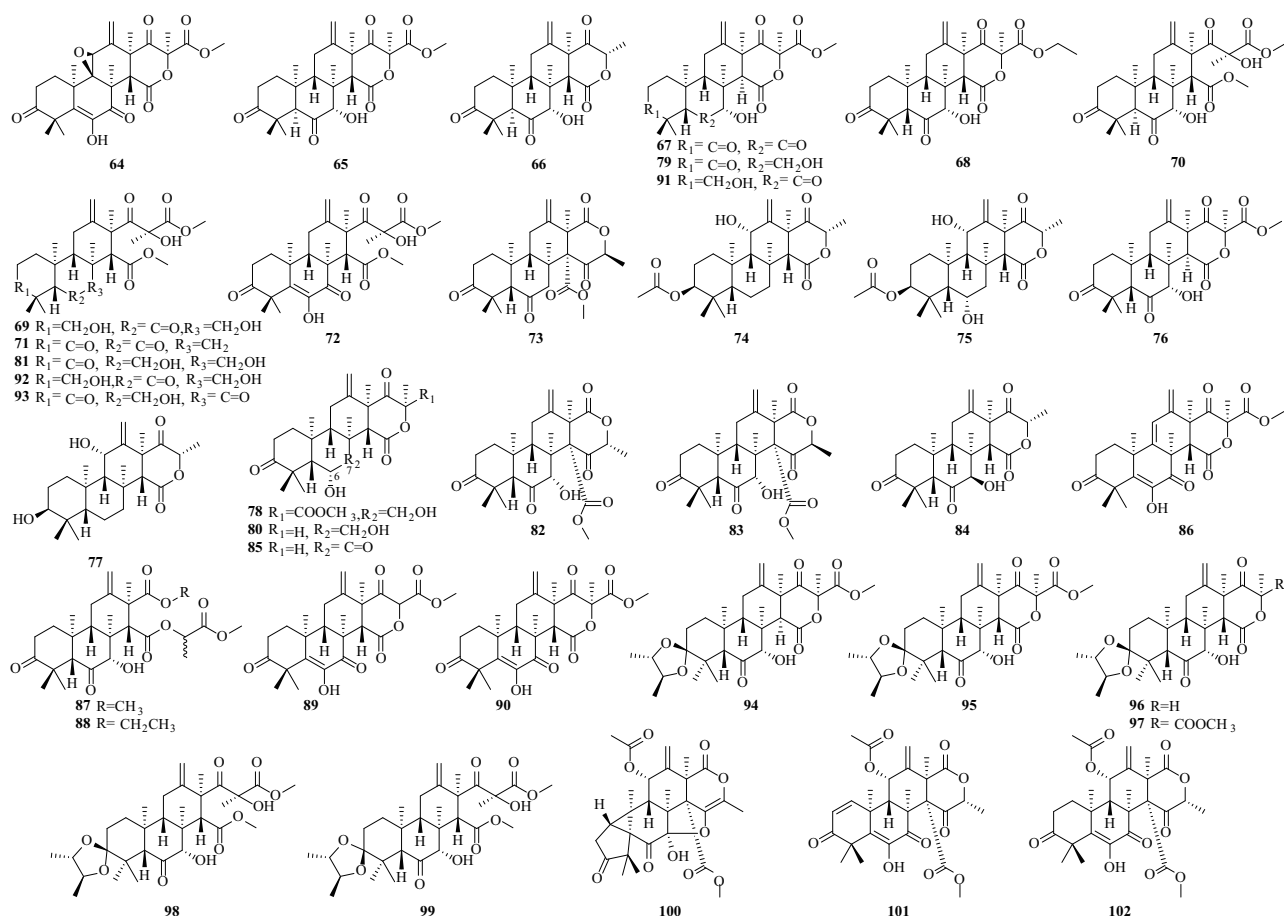


图 6 Terretinin 类杂萜化合物 **64 ~ 102** 的结构

1.2 其他聚酮来源的杂萜

聚酮杂萜除以 DMOA 作为前体来源外,还有以法尼基化吡喃酮 (farnesylated pyrone) 为前体的其他类型杂萜 **118 ~ 139**^[36-41] (图 7),多具有吡喃酮结构。其中,asperversins A-B (**118 ~ 119**) 具有 A 环氧化重排形成的 5/6/6/6 四环骨架^[36];emerones A-C (**129 ~ 131**) 分别具有特征性的 5/7/6/6

骨架、十元环和去甲甾萜骨架^[39];chevalone F (**132**) 和 11-hydroxychevalone E (**133**) 则具有 γ -吡喃酮^[40]。

非典型骨架的聚酮杂萜及其衍生物 **140 ~ 150** 已经被报道^[42-44] (图 7),包括 drimane 化合物及其衍生物 **141 ~ 144**,具有特征性 6/6/5 三环骨架。Li 等^[44] 从 *Epicoccum* sp. YUD17002 中分离得到 epiterenoids A-C (**147 ~ 149**) 和

illudalane衍生物 **150**。**147 ~ 149** 中法尼基焦磷酸 (farnesyl pyrophosphate, FPP) 来源的萜类部分经环化、乙基化和氧化

等一系列反应形成,具有包含四氢呋喃环的 5/6/4/5/5 稠合五环骨架,四氢呋喃环为结构增添新颖性(图 7)。

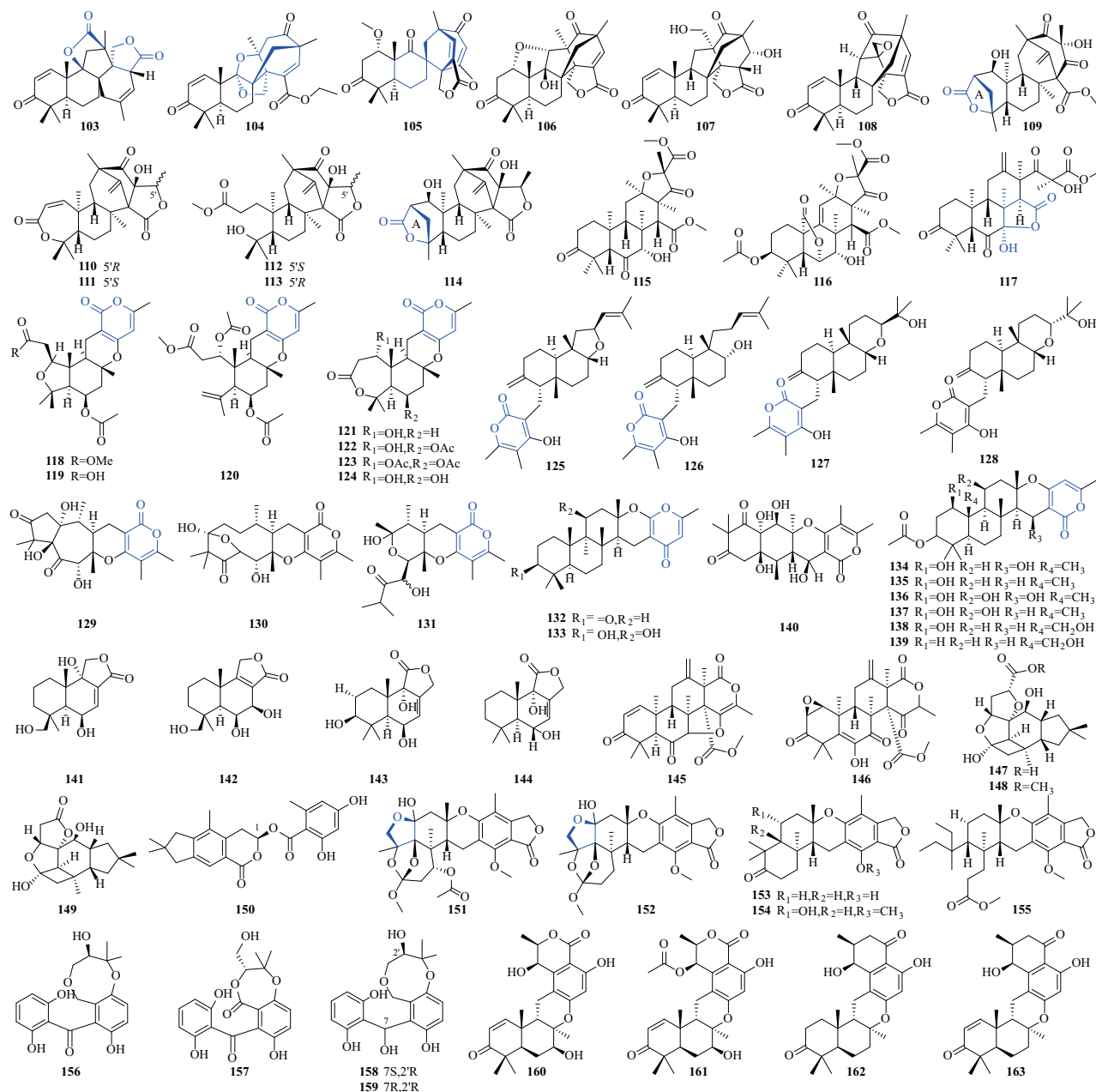


图 7 其他聚酮来源杂萜化合物 **103 ~ 163** 的结构

近年来,还发现了由母体 6-金合欢基-5,7-二羟基-4-甲基苯酐(6-farnesyl-5,7-dihydroxy-4-methylphthalide)环化和氧化修饰而来的 austalide 杂萜 **151 ~ 155**^[45-46](图 7)。**151** 和 **152** 具有 5/6/6/6/6/5/5 七环骨架,首次发现其中含有四氢呋喃环;**153 ~ 155** 分别具有 5/6/6/6/6 五环和 5/6/6/6 四环骨架。

随着分离和鉴定技术的发展,新颖的杂萜类化合物不断涌现。Liu 等^[47] 从 *Cytospora rhizophorae* A761 中发现 4 个半萜杂合酚类化合物 cytosporins A-D (**156 ~ 159**), 具有前所未有的七元或八元环骨架,为首次发现的二苯甲酮-萜烯杂合家族。Zhang 等^[48] 从 *P. funiculosum* GWT2-24 中获得 chro-

drimanins A-B (**160 ~ 161**) 和类似物 **162 ~ 163**(图 7), 初次发现苯并环己酮和萜烯部分组成的五环骨架。这些结构丰富了杂萜的骨架类型,使结构更具有多样性。

2 莽草酸来源的杂萜

莽草酸途径是生物界广泛存在的一条重要代谢途径,萜类中间体可以与莽草酸途径偶联形成新颖杂萜。链格孢属真菌(*Alternaria* sp.) 能够产生一类特有的环己烯酮-倍半萜(altemarenes) 衍生物, 主要骨架类型包含三环烯酮(tricycloaltemarenes, TCAs)。TCAs 杂萜为莽草酸途径来源,

近年来 6 个该类化合物 (**164 ~ 169**) 被分离^[49-50] (图 8)。Chen 等^[51] 从 *Guignardia mangiferae* 中分离到倍半萜与莽草

酸偶联的杂萜 mangiterpenes A-C (**170 ~ 172**) 和 **173** (图 8), 其中, **172** 和 **173** 具有螺环骨架。

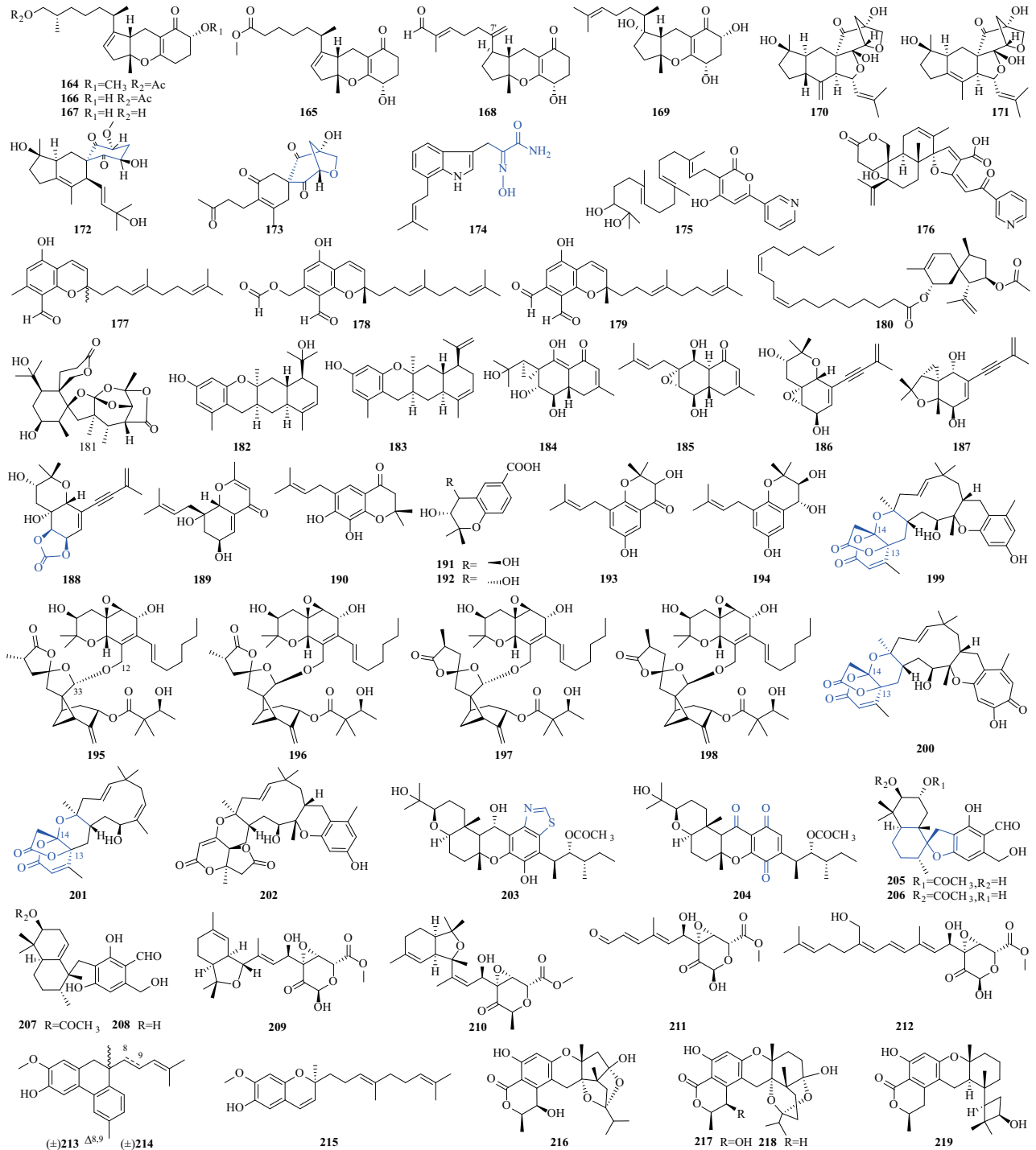


图 8 莽草酸来源和其他途径来源化合物 **164 ~ 219** 的结构

3 其他途径来源的杂萜

色氨酸经脱羧、氧化、还原、重排等过程后转变成吲哚生物碱类中间体,与萜类中间体结合得到吲哚杂萜。目前真菌来源的氨基酸杂萜基本上为吲哚-二萜衍生物^[7]。Deng 等^[30] 从曲霉中分离得到 1 个异戊烯化色氨酸衍生物 terrtryptop (**174**) (图 8), 具有不寻常的 (*E*)-脞基团。

除聚酮、莽草酸以及氨基酸途径来源外, 还有其他杂萜途径形成的杂萜化合物, 其骨架也具有独特性。近年来, 发现了草酸相关的杂萜 decaurenol A (**175**)^[52] 和 oxalicine C (**176**)^[53], **176** 是具有裂环 α -吡喃酮环的草酸生物碱的第 1 个实例 (图 8)。

一些新发现的杂萜 **177 ~ 194** 虽然没有阐明其来源途

径^[54-57](图8),但具有吡喃、吡啶等片段或其他前所未有的结构,为杂萜增添了新颖性。stachybotrychromenes A-C(177~179)的结构特点为苯并吡喃主链连接1个类异戊二烯侧链^[54];180代表了前所未有的与十八碳二烯酸骨架杂化的acorane型倍半萜^[55];photerooids A-B(182~183)代表了第1类稠合6/6/6/6四环骨架的酚倍半萜杂萜类化合物^[56]。Zhao等^[57]报道了9个新的异戊二烯基环己烯型杂萜类化合物184~192和2个新的异戊二烯基苯甲酸型杂萜类化合物193和194(图8)。188是第1个带有环状碳酸酯的异戊二烯基环己烯型杂萜类化合物。

195~219的发现丰富了杂萜化合物的结构^[58-63](图8)。Eutypellacytosporins A(195)是cytosporin D和decipienolide A的杂合体^[58];199~201在C₁₃-C₁₄键上连接了3个含氧环^[59];203具有噻唑结构^[60];205和206具有螺环结构^[61];209和210具有新颖的6-6/5融合环骨架^[62];216具有6/6/6/5/5/5六环骨架,217和218具有6/6/6/6/6/6六环骨架^[63]。

4 杂萜化合物的生物活性

4.1 抗炎活性

具有多环骨架和含氧环的杂萜多报道具有抗炎活性。

如3、12、29、100~102、110、111、170~173对脂多糖(LPS)诱导的RAW 246.7小鼠巨噬细胞中一氧化氮(NO)的产生表现出不同程度的抑制作用^[11,13,16,32,34,51],半数抑制浓度(IC₅₀)在1.6~42.3 μmol·L⁻¹之间。其中,172是通过阻断NF-κB信号通路和抑制炎症介质的表达而发挥抗炎作用^[51]。抗炎活性评价表明,具有萜烯结构的175在20 μg·mL⁻¹的浓度下抑制IL-10诱导的CD163表达^[52],异戊二烯基环己烯型杂萜类化合物186和188以剂量依赖的方式抑制促炎细胞因子TNF-α和IL-6的产生^[57]。

4.2 抗肿瘤活性

andrastin类杂萜(32~35、40~42和56)能够通过抑制癌细胞的增殖和转移发挥抗肿瘤作用^[17-20,22]。其中,化合物41抗人肺癌细胞(A549)的增殖和转移作用与临床一线药物依托泊苷的效果相当^[19]。此外,具有五元环或螺环多环骨架的杂萜(19、104~106、108、125、126、141、151~154、168、182、183、195~198)对人或小鼠的癌细胞具有不同程度的细胞毒性^[14,33,37,42,45,46,50,56,58](表1)。进一步研究表明,四氢咪喃环可以增强151和152对癌细胞的抑制作用^[45]。与其他杂萜的结构比较,168的Δ7'双键应该是赋予细胞毒性的关键官能团^[50]。

表1 杂萜化合物的抗肿瘤活性

化合物	结构特点	抗肿瘤活性	半数抑制浓度(IC ₅₀)/μmol·L ⁻¹
19	6/7/6/5/6/5骨架	CDC25B	13.00 ^[14]
32~34	Andrastin类	CDC25B	20.00 ^[17]
35	Andrastin类	A549、HCT116、SW480	78.63~95.54 ^[18]
40~41	Andrastin类	A549	10.00 ^[19]
42	Andrastin类	HepG2	7.80 ^[20]
104	二氧双环庚烷	SMMC-7721、SW-480	18.80、18.35 ^[33]
105	螺双环	SMMC-7721、SW-480	8.19、14.67 ^[33]
106	Andibenin类	A-549	11.33 ^[33]
108	6/6/5/7/5骨架	SMMC-7721、SW-480	17.49、16.84 ^[33]
125~126	α-吡喃酮二萜	Hs683、B16F10	1.00、1.00 ^[37]
141	Drimane类	22Rv1、Neuro-2a	31.50、24.10 ^[42]
151	Austalide杂萜	DU145、T24	53.00、64.00 ^[45]
152	Austalide杂萜	DU145、T24	73.00、73.00 ^[45]
168	Δ7'双键	HL-60、H08910	7.54、20.32 ^[50]
182~183	6/6/6/6骨架	SF-268、MCF-7、HepG2、A549	20.00~26.20 ^[56]
195~198	多环骨架	DU145、SW1990、Huh7、PANC-1	4.90~17.10 ^[58]

4.3 对β-淀粉样前体蛋白裂解酶1(BACE1)和乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制活性

阿尔茨海默病(AD)是一种进行性认知障碍,目前尚无有效的治疗方法。研究表明,具有BACE1和AChE抑制活性的多靶点药物对AD的治疗起着重要作用。具有6/6/6/6四环骨架和特征结构的杂萜化合物为开发新的BACE1抑制剂提供重要药源分子,65、66、70、115、116和117对BACE1表现出显著的抑制活性^[24,35],IC₅₀分别为3.3、5.9、31.7、5.98、11.42和1.91 μmol·L⁻¹;117、123和150具有AChE抑制活性^[35,36,44],IC₅₀分别为8.86、13.6和(4.91±0.27) μmol·L⁻¹。

116和117具有五元内酯环,123具有七元内酯环,这些结构可能是杂萜发挥活性的关键。而且具有螺二氧戊环结构的94~99显示出抑制BACE1(IC₅₀为5.86~27.16 μmol·L⁻¹)和AChE(IC₅₀为22.18~32.51 μmol·L⁻¹)的潜力^[31],提示螺二氧戊环结构可能有利于杂萜类化合物对BACE1和AChE抑制活性。比较94和95活性数据发现,顺式稠合C/D环连接可以提高抑制BACE1活性,但不会促进AChE抑制活性。

4.4 抗菌活性

具有吡喃酮结构杂萜多具有抗菌活性。129、130、134~139、176、180、209~215对多种细菌和真菌表现出

抑制作用^[39,41,53,55,62](表2)。**180** 对角斑病菌和迟钝爱德华菌显示出抑制活性^[55](表2),推测十八碳二烯酸骨

架是其发挥作用的药效团。这些杂萜将为新型农药的发现提供候选分子。

表2 杂萜化合物的抗菌活性

化合物	结构特点	抗菌活性	最低抑菌浓度(MIC)/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$
129 ~ 130	α -吡喃酮杂萜	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Verticillium dahlia</i> Kleb, <i>Phytophthora parasitica</i> , <i>Gibberella saubinetii</i> ,	12.50 ~ 50.00 ^[39]
134 ~ 139	α -吡喃酮杂萜	<i>Micrococcus lutea</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i>	6.25 ~ 100.00 ^[41]
176	裂环 α -吡喃酮环	植物病原菌青枯菌	8.00 ^[53]
180	十八碳二烯酸	角斑病菌、迟钝爱德华菌	0.25, 0.5 ^[55]
209 ~ 215	裂苯基杂萜	<i>Phytophthora infestans</i> , <i>Alternaria solani</i> , <i>Rhizoctonia solan</i> , <i>Fusarium oxysporum</i>	8.00 ~ 128.00 ^[62]

4.5 其他活性

杂萜在抗虫、免疫调节、抗病毒方面均发挥着重要作用。**6**、**7**、**8** 和 **10** 对棉铃虫初孵幼虫具有生长抑制活性^[9,12], IC_{50} 为 $100 \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 同时, **6** 和 **7** 对秀丽隐杆线虫显示出抑制活性^[12], 半数有效浓度 (EC_{50}) 分别为 9.4 和 $38.2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。**47** 和 **53** 能够显著降低细胞脱粒 (IC_{50} 分别为 40.4 和 $14.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 优于阳性对照氯雷他定 (IC_{50} 为 $92.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 并呈剂量依赖性减少组胺的释放和 $\text{TNF-}\alpha$ 的产生, 有望成为抗过敏先导化合物^[21]。**80** 和 **89** 能够显著抑制 ConA 诱导的小鼠 T 细胞增殖^[25], 在 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时 **175** 对 HT22 海马神经细胞中内质网 (ER) 应激诱导的细胞死亡表现出保护作用^[52]。**219** 对伪狂犬病毒表现出有效的抗病毒活性 (IC_{50} 为 $3.35 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[63], 与其二甲基环丁醇结构有关。

除以上活性外, 杂萜在降脂、抑制浮游生物以及降糖等多个方面显示出活性。**109** 能够以剂量依赖的方式显著刺激 HaCaT 细胞中丝聚蛋白和胱天蛋白酶-14 的表达^[34], 有望成为治疗皮肤疾病的先导化合物。**21 ~ 23** 以剂量依赖性方式降低 3T3-L1 脂肪细胞中甘油三酯的积累^[14], 其 IC_{50} 分别为 (21.0 ± 0.4) (37.0 ± 0.3) 和 $(29.0 \pm 0.1) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

164 ~ 167 对 3 种海洋浮游植物 (*Chattonella marina*, *Heterosigma akashiwo* 和 *Prorocentrum donghaiense*) 具有抑制作用^[49], 其中 **166** 抑制率最高, 在 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时抑制率为 78.5%, 对海洋浮游动物 (*Artemia salina*) 有毒性作用。**205 ~ 208** 对 α -葡萄糖苷酶有抑制作用^[61], IC_{50} 分别为 0.50 、 0.66 、 0.058 、 $0.20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (阳性对照 acarbose 的 IC_{50} 为 $0.47 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。**205** 和 **206** 中的螺环结构, 可能是其发挥活性的关键。

5 总结与展望

本文整理了 2018 年至今 54 篇研究论文中报道的 219 个杂萜, 并基于生源特征在结构特点和生物活性等方面进行了综述。这些杂萜化合物可以根据其基本骨架分为聚酮-萜类和非聚酮-萜类, 文中描述的大多数真菌杂萜化合物 (73%) 是聚酮-萜类途径来源 (图 9A)。不同的合成途径和后修饰酶带来了杂萜化合物的结构多样化和复杂性, 而这些新发现的杂萜化合物极大地丰富了天然产物数据库。新颖的结构赋予了杂萜多样的生物活性, 主要表现在抗炎、抗肿瘤、抗 AD 和抗菌等多个方面。本文讨论这些杂萜化合物中 45% 具有生物活性 (图 9B), 丰富的生物活性表明杂萜化合物具有广阔的应用前景。

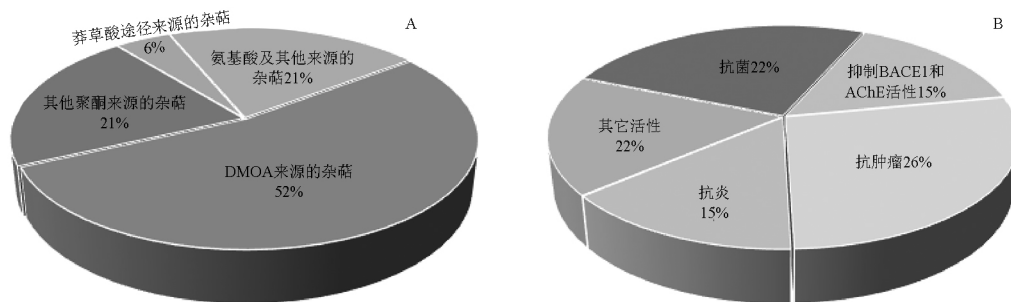


图9 真菌杂萜类化合物按来源进行分类(A)及其生物活性分布(B)

近年来, 杂萜类化合物研究取得了良好的进展, 但也面临着一些问题, 例如大多数新化合物未能发现其生物活性, 这也是天然产物化学研究中普遍存在的问题, 新技术的发展应用以及学科间交叉融合为解决这个问题带来了希望。基于人工智能算法的活性预测工具的出现为天然产物活性筛选提供了指引; 表面等离子共振 (SPR)、等温量热滴定 (ITC)

等分子互作技术显著提升了体外活性筛选效率, 为问题的解决提供了新的工具, 也将为杂萜类化合物更深入的研究提供强有力的支撑。

REFERENCES

[1] HAN J Y, JIANG L, ZHANG L X, et al. Peculiarities of meroterpenoids and their bioproduction[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*,

- 2021, 105(10):3987-4003.
- [2] NAZIR M, SALEEM M, TOUSIF M I, *et al.* Meroterpenoids: a comprehensive update insight on structural diversity and biology [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7):957. DOI: 10.3390/biom11070957.
- [3] JIANG M H, WU Z E, LIU L, *et al.* The chemistry and biology of fungal meroterpenoids (2009-2019) [J]. *Org Biomol Chem*, 2021, 19(8):1644-1704.
- [4] GERIS R, SIMPSON T J. Meroterpenoids produced by fungi [J]. *Nat Prod Rep*, 2009, 26(8):1063-1094.
- [5] MATSUDA Y, AWAKAWA T, MORI T, *et al.* Unusual chemistries in fungal meroterpenoid biosynthesis [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2016, 31: 1-7.
- [6] AWAKAWA T, MORI T, USHIMARU R, *et al.* Structure-based engineering of alpha-ketoglutarate dependent oxygenases in fungal meroterpenoid biosynthesis [J]. *Nat Prod Rep*, 2023, 40(1):46-61.
- [7] ZHANG G J. Investigation of meroterpenoids constituents from two marine-derived fungi strains [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2011.
- [8] MATSUDA Y, ABE I. Biosynthesis of fungal meroterpenoids [J]. *Nat Prod Rep*, 2016, 33(1):26-53.
- [9] BAI M, ZHENG C J, CHEN G Y. Austins-type meroterpenoids from a mangrove-derived *Penicillium* sp [J]. *J Nat Prod*, 2021, 84(8):2104-2110.
- [10] PARK J S, QUANG T H, YOON C S, *et al.* Furanoaustinol and 7-acetoxydehydroaustinol: new meroterpenoids from a marine-derived fungal strain *Penicillium* sp SF-5497 [J]. *J Antibiot*, 2018, 71(6):557-563.
- [11] LIU Z M, LIU H J, CHEN Y, *et al.* A new anti-inflammatory meroterpenoid from the fungus *Aspergillus terreus* H010 [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(22):2652-2656.
- [12] BAI M, ZHENG C J, HUANG G L, *et al.* Bioactive meroterpenoids and isocoumarins from the mangrove derived fungus *Penicillium* sp. TGM112 [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(5):1155-1164.
- [13] CHEN S H, DING M, LIU W Y, *et al.* Anti-inflammatory meroterpenoids from the mangrove endophytic fungus *Talaromyces aestolkiae* YX1 [J]. *Phytochemistry*, 2018, 146: 8-15.
- [14] HUANG Z H, LIANG X, LI C J, *et al.* Talaromynoids A-I, highly oxygenated meroterpenoids from the marine-derived fungus *Talaromyces purpureogenus* SCSIO 41517 and their lipid accumulation inhibitory activities [J]. *J Nat Prod*, 2021, 84(10):2727-2737.
- [15] WEN H L, YANG X L, LIU Q, *et al.* Structurally diverse meroterpenoids from a marine-derived *Aspergillus* sp. Fungus [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(1):99-104.
- [16] MO T X, HUANG X S, ZHANG W X, *et al.* A series of meroterpenoids with rearranged skeletons from an endophytic fungus *Penicillium* sp. GDGJ-285 [J]. *Org Chem Front*, 2021, 8(10):2232-2241.
- [17] CHENG X, LIANG X, ZHENG Z H, *et al.* Penicimeroterpenoids A-C, meroterpenoids with rearrangement skeletons from the marine-derived fungus *Penicillium* sp. SCSIO 41512 [J]. *Org Lett*, 2020, 22(16):6330-6333.
- [18] REN J W, HUO R Y, LIU G R, *et al.* New andrastin-type meroterpenoids from the marine-derived fungus *Penicillium* sp. [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(4):189. DOI: 10.3390/md19040189.
- [19] LI X D, SU J C, JIANG B Z, *et al.* Janthinoid A, an unprecedented tri-nor-meroterpenoid with highly modified bridged 4a,1-(epoxymethano) phenanthrene scaffold, produced by the endophyte of *Penicillium janthinellum* TE-43 [J]. *Org Chem Front*, 2021, 8(22):6196-6202.
- [20] XIE C L, XIA J M, LIN T, *et al.* Andrastone a from the deep-sea-derived fungus *Penicillium allii-sativi* acts as an inducer of caspase and RXR alpha-dependent apoptosis [J]. *Front Chem*, 2019, 7: 692. DOI: 10.3389/fchem.2019.00692.
- [21] XIE C L, LIU Q M, HE Z H, *et al.* Discovery of andrastones from the deep-sea-derived *Penicillium allii-sativi* MCCC 3A00580 by OSMAC strategy [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 108: 104671. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.104671.
- [22] TANG J W, KONG L M, ZU W Y, *et al.* Isopenicins A-C: two types of antitumor meroterpenoids from the plant endophytic fungus *Penicillium* sp. sh18 [J]. *Org Lett*, 2019, 21(3):771-775.
- [23] CHENG Z B, XU W, WANG Y Y, *et al.* Two new meroterpenoids and two new monoterpenoids from the deep sea-derived fungus *Penicillium* sp. YPGA11 [J]. *Fitoterapia*, 2019, 133: 120-124.
- [24] QI C X, LIU M T, ZHOU Q, *et al.* BACE1 inhibitory meroterpenoids from *Aspergillus terreus* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(9):1937-1945.
- [25] FENG W Y, CHEN C M, MO S Y, *et al.* Highly oxygenated meroterpenoids from the antarctic fungus *Aspergillus terreus* [J]. *Phytochemistry*, 2019, 164: 184-191.
- [26] WU C J, CUI X, XIONG B, *et al.* Terretonin D1, a new meroterpenoid from marine-derived *Aspergillus terreus* ML-44 [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(15):2262-2265.
- [27] SHAABAN M, EL-METWALLY M M, ABDEL-RAZEK A A, *et al.* Terretonin M: A new meroterpenoid from the thermophilic *Aspergillus terreus* TM8 and revision of the absolute configuration of penisimplicins [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(20):2437-2446.
- [28] HAMED A, ABDEL-RAZEK A S, FRESE M, *et al.* Terretonin N; a new meroterpenoid from *Nocardopsis* sp [J]. *Molecules*, 2018, 23(2):299. DOI: 10.3390/molecules23020299.
- [29] HAMED A, ABDEL-RAZEK A S, OMRAN D A, *et al.* Terretonin O; a new meroterpenoid from *Aspergillus terreus* [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(7):965-974.
- [30] DENG M Y, TAN X S, QIAO Y B, *et al.* New secondary metabolites from the endophytic fungus *Aspergillus* sp. from *Tripterygium wilfordii* [J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(14):3544-3552.
- [31] QI C X, ZHOU Q, GAO W X, *et al.* Anti-BACE1 and anti-AchE activities of undescribed spiro-dioxolane-containing meroterpenoids from the endophytic fungus *Aspergillus terreus* Thom [J]. *Phytochemistry*, 2019, 165: 112041. DOI: 10.1016/j.phytochem.2019.05.014.
- [32] TANG Y, LIU Y, RUAN Q, *et al.* Aspermeroterpenes A-C: three meroterpenoids from the marine-derived fungus *Aspergillus terreus* GZU-31-1 [J]. *Org Lett*, 2020, 22(4):1336-1339.
- [33] LI Q, CHEN C M, CHENG L, *et al.* Emeridones A-F, a series of 3,5-demethylorsellinic acid-based meroterpenoids with rearranged skeletons from an endophytic fungus *Emericella* sp. TJ29 [J]. *J Org Chem*, 2019, 84(3):1534-1541.
- [34] ZHANG J P, YUAN B C, LIU D, *et al.* Brasilianoids A-F, new meroterpenoids from the sponge-associated fungus *Penicillium brasilianum* [J]. *Front Chem*, 2018, 6: 314. DOI: 10.3389/fchem.2018.00314.
- [35] QI C X, QIAO Y B, GAO W X, *et al.* New 3,5-dimethylorsellinic acid-based meroterpenoids with BACE1 and AchE inhibitory activities from *Aspergillus terreus* [J]. *Org Biomol Chem*, 2018, 16(46):9046-9052.
- [36] LI H Q, SUN W G, DENG M Y, *et al.* Asperversins A and B, two novel meroterpenoids with an unusual 5/6/6/6 ring from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(6):177. DOI: 10.3390/md16060177.
- [37] SANGERMANO F, MASI M, VIVO M, *et al.* Higginsianins A and B, two fungal diterpenoid alpha-pyrone with cytotoxic activi-

- ty against human cancer cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2019, 61: 104614. DOI: 10.1016/j.tiv.2019.104614.
- [38] DALLERY J F, LE GOFF G, ADELIN E, *et al.* Deleting a chromatin remodeling gene increases the diversity of secondary metabolites produced by *Colletotrichum higginsianum*[J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(4):813-822.
- [39] CHEN H Y, LIU T K, YANG J, *et al.* Emerones A-C: three novel merosesquiterpenoids with unprecedented skeletons from *Emericella* sp. XI029[J]. *Org Biomol Chem*, 2019, 17(36):8450-8455.
- [40] PALUKA J, KANOKMEDHAKUL K, SOYTONG M, *et al.* Meroditerpene pyrone, tryptoquivaline and brasilamide derivatives from the fungus *Neosartorya pseudofischeri* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 137: 104257. DOI: 10.1016/j.fitote.2019.104257.
- [41] CHEN X Y, ZENG Q, CHEN Y C, *et al.* Chevalones H-M: six new α -pyrone meroterpenoids from the gorgonian coral-derived fungus *Aspergillus hiratsukae* SCSIO 7S2001 [J]. *Mar Drugs*, 2022, 20(1):71. DOI: 10.3390/md20010071.
- [42] YURCHENKO A N, TRINH P T H, Girich E V, *et al.* Biologically active metabolites from the marine sediment-derived fungus *Aspergillus flocculosus* [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(10):579. DOI: 10.3390/md17100579.
- [43] FANG S T, LIU X H, YAN B F, *et al.* Terpenoids from the marine-derived fungus *Aspergillus* sp. RR-YLW-12, associated with the Red Alga *Rhodomela confervoides*[J]. *J Nat Prod*, 2021, 84(6):1763-1771.
- [44] LI H T, TANG L H, LIU T, *et al.* Polyoxygenated meroterpenoids and a bioactive illudalane derivative from a co-culture of *Armillaria* sp. and *Epicoccum* sp. [J]. *Org Chem Front*, 2019, 6(23):3847-3853.
- [45] ANTIPOVA T V, ZAITSEV K V, OPRUNENKO Y F, *et al.* Austalides V and W, new meroterpenoids from the fungus *Aspergillus ustus* and their antitumor activities[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(22):126708. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.126708.
- [46] WANG W, LEE J, KIM K J, *et al.* Austalides, osteoclast differentiation inhibitors from a marine-derived strain of the fungus *Penicillium rudallense*[J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(11):3083-3088.
- [47] LIU H X, TAN H B, CHEN K, *et al.* Cytosporins A-D, novel benzophenone derivatives from the endophytic fungus *Cytospora rhizophorae* A761[J]. *Org Biomol Chem*, 2019, 17(9):2346-2350.
- [48] ZHANG K, ZHANG G, HOU X, *et al.* A fungal promiscuous UbiA prenyltransferase expands the structural diversity of chrodri-manin-type meroterpenoids[J]. *Org Lett*, 2022, 24(10):2025-2029.
- [49] SHI Z Z, FANG S T, MIAO F P, *et al.* Two new tricycloalternarene esters from an alga-epiphytic isolate of *Alternaria alternata* [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(21):2523-2528.
- [50] WANG L, JIAO J Y, LIU D, *et al.* Cytotoxic meroterpenoids from the fungus *Alternaria* sp. JJY-32 [J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(7):e2000226. DOI: 10.1002/cbdv.202000226.
- [51] CHEN K L, CHEN C M, GUO J R, *et al.* Mangiterpenes A-C and 2',3'-seco-manginoid C, four sesquiterpene/monoterpeneshikimate-conjugated spirocyclic meroterpenoids from *Guignardia mangiferae*[J]. *Phytochemistry*, 2019, 164: 236-242.
- [52] ISHIUCHI K, SYED A A, KOSUGE Y, *et al.* Decaturenol A and known oxalicine related meroterpenoids isolated from *Penicillium decaturense* RO050, and their new biological activities[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(16):127307. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127307.
- [53] XU K, WEI X L, XUE L, *et al.* Antimicrobial meroterpenoids and erythritol derivatives isolated from the marine-algal-derived endophytic fungus *Penicillium chrysogenum* XNM-12 [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(11):578. DOI: 10.3390/md18110578.
- [54] JAGELS A, HOVELMANN Y, ZIELINSKI A, *et al.* Stachybotrychromenes A-C: novel cytotoxic meroterpenoids from *Stachybotrys* sp. [J]. *Mycotoxin Res*, 2018, 34(3):179-185.
- [55] MENG L H, LI X M, LI H L, *et al.* Chermebilaenes A and B, new bioactive meroterpenoids from co-cultures of marine-derived isolates of *Penicillium bilaiae* MA-267 and *Penicillium chermesinum* EN-480 [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(7):339. DOI: 10.3390/md18070339.
- [56] CHEN S C, LIU Z M, TAN H B, *et al.* Photeroids A and B, unique phenol-sesquiterpene meroterpenoids from the deep-sea-derived fungus *Phomopsis tersa* [J]. *Org Biomol Chem*, 2020, 18(4):642-645.
- [57] ZHAO H, ZOU J, XU W, *et al.* Diisoprenyl-cyclohexene/ane-type meroterpenoids from *Biscogniauxia* sp. and their anti-inflammatory activities [J]. *J Org Chem*, 2021, 86(16):11177-11188.
- [58] ZHANG Y X, YU H B, XU W H, *et al.* Eutypellacytosporins A-D, meroterpenoids from the arctic fungus *Eutypella* sp. D-1 [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(11):3089-3095.
- [59] ZHANG J Y, LI Y M, REN F X, *et al.* Phomanolides C-F from a *Phoma* sp.: meroterpenoids generated via hetero-diels-alder reactions[J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(6):1678-1685.
- [60] HAN J Y, ZHANG J Y, SONG Z J, *et al.* Genome-based mining of new antimicrobial meroterpenoids from the phytopathogenic fungus *Bipolaris sorokiniana* strain 11134 [J]. *Appl Microbiol Biot*, 2020, 104(9):3835-3846.
- [61] XU Y C, WANG C, LIU H S, *et al.* Meroterpenoids and isocoumarinoids from a *Myrothecium* fungus associated with *Apocynum venetum*[J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(10):363. DOI: 10.3390/md16100363.
- [62] YANG H X, HE J, ZHANG F L, *et al.* Trichothecrotocins D-L, antifungal agents from a potato-associated *Trichothecium crotocinigenum*[J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(9):2756-2763.
- [63] CAO X, SHI Y, WU X, *et al.* Talaromyolides A-D and talaromytin: polycyclic meroterpenoids from the fungus *Talaromyces* sp. CX11 [J]. *Org Lett*, 2019, 21(16):6539-6542.

(收稿日期:2023-03-12)