

研究报告

叶状蔷薇珊瑚来源真菌 *Parengyodontium album* SCSIO 40430 次级代谢产物研究

黄艳冰^{1,2} 蒋晓东^{1,2} 刘威^{1,3} 黄春帅^{1,2} 张丽萍¹ 诸晗宁¹ 张长生¹ 张文军^{1*}

(1. 中国科学院热带海洋生物资源与生态重点实验室 中国科学院海洋微生物中心

广东省海洋药物重点实验室 中国科学院南海海洋研究所 广东 广州 510301)

(2. 中国科学院大学 北京 100049)

(3. 省部共建华南应用微生物国家重点实验室 南海资源开发和保护协同创新中心(SCS-REPIC)

中山大学 广东 广州 510275)

摘要:【背景】海洋来源真菌次级代谢产物由于具有化学结构新颖和生物活性多样的特点,是药物发现新的源泉之一。【目的】研究 *Parengyodontium album* SCSIO 40430 次级代谢产物及其抑菌活性。【方法】利用常压柱色谱、半制备 HPLC 等色谱学方法对 *P. album* SCSIO 40430 发酵液粗提物进行分离纯化;通过 HR-ESI-MS、¹H、¹³C NMR 等光谱学方法,并结合文献数据,确定其产生的化合物结构;对分离得到的化合物进行抑菌活性测试。【结果】分离到 3 个苯并二氢吡喃酮类化合物,结构确定为 Deoxyphomalone (**1**)、2-Ethyl-3,5-dihydroxy-11-methylchroman-9-one (**2**)、2-Ethyl-3-hydroxy-5-methoxy-11-methylchroman-9-one (**3**)。【结论】获得 3 个苯并二氢吡喃酮类化合物;活性测定结果显示化合物 **2** 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA ATCC 43300)、苏云金芽孢杆菌(*B. thuringiensis* SCSIO BT01)有较好的生长抑制活性(MIC 16 μg/mL)。

关键词: *Parengyodontium album* SCSIO 40430, 二氢吡喃酮, 抗 MRSA 活性

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (31470172, 41676165); Key Program of the Chinese Academy of Sciences (QYZDJ-SSW-DQC004)

*Corresponding author: E-mail: wzhang@scsio.ac.cn

Received: March 22, 2018; **Accepted:** May 09, 2018; **Published online** (www.cnki.net): June 06, 2018

基金项目: 国家自然科学基金(31470172, 41676165); 中国科学院重点项目(QYZDJ-SSW-DQC004)

*通信作者: E-mail: wzhang@scsio.ac.cn

收稿日期: 2018-03-22; 接受日期: 2018-05-09; 网络首发日期(www.cnki.net): 2018-06-06

Chromanones from *Montipora foliosa*-derived *Parengyodontium album* SCSIO 40430

HUANG Yan-Bing^{1,2} JIANG Xiao-Dong^{1,2} LIU Wei^{1,3} HUANG Chun-Shuai^{1,2}
ZHANG Li-Ping¹ ZHU Han-Ning¹ ZHANG Chang-Sheng¹ ZHANG Wen-Jun^{1*}

(1. Key Laboratory of Tropical Marine Bio-resources and Ecology, RNAMC Enter for Marine Microbiology, Guangdong Key Laboratory of Marine Materia Medica, South China Sea Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou, Guangdong 510301, China)

(2. University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

(3. State Key Laboratory of Applied Microbiology Southern China, South China Sea Resource Exploitation and Protection Collaborative Innovation Center (SCS-REPIC), SunYat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510275, China)

Abstract: [Background] Marine-derived fungi are prolific resources of natural products due to their diversity and ability to produce novel bioactive compounds. [Objective] To obtain the bioactive secondary metabolites from the fungus *Parengyodontium album* SCSIO 40430, which isolated from a *Montipora foliosa* sample from the South China Sea, and to evaluate for their antibacterial activity. [Methods] The compounds were isolated and purified by silica gel column, Sephadex LH-20 column and semi-preparative HPLC chromatography. Their structures were identified by HR-ESI-MS, ¹H, ¹³C NMR, and comparison with the data of literatures. [Results] Three compounds were isolated from the butanone extract and structurely identified as deoxyphomalone (1), 2-ethyl-3,5-dihydroxy-11-methylchroman-9-one (2) and 2-ethyl-3-hydroxy-5-methoxy-11-methylchroman-9-one (3). [Conclusion] Three chromanone compounds were aquired, and compounds 2 displayed antibacterial activities of Methicillin-resistant *Staphylococcus* and *Bacillus thuringiensis* SCSIO BT01 (MIC 16 µg/mL).

Keywords: *Parengyodontium album* SCSIO 40430, Chromanone, Anti-MRSA

天然产物或其衍生物是药物或先导药物的重要来源^[1]。海洋来源真菌是小分子天然产物的重要来源之一,海洋天然产物中约有 1/3 的小分子化合物来源于海洋真菌^[2]。海洋真菌为了适应特殊的生存环境(高盐、高压和寡营养),往往产生新的代谢途径及生理功能,极大地提高了从中发现结构新颖的活性天然产物、新功能基因及新催化机制的可能性。近年来,研究者们从海洋来源真菌中发现一系列结构新颖、活性广泛的小分子天然产物^[2-6]。Cueto 等从真菌 *Aspergillus* sp. 中分离得到新颖的萜类化合物 Aspergilloxide^[7]。Khalil 等从真菌 *Aspergillus* sp. 发酵液中发现新的吗啡二酮 Shornephine A, 该类化合物能解除多药耐药结肠癌细胞株对阿霉素的抗性^[8]。Li 等从海绵来源的真菌 *Niphates recondita* 中分离得到新颖的混源萜^[9]。Meng 等从真菌 *Penicillium bilaiae* MA-267 发酵液中分离到含有三元桥环的十二烷骨架倍半萜 Penicibilaenes A 和 B, 该类化合物对植物病原

真菌 *Colletotrichum gloeosporioides* 有显著的选择性生长抑制活性^[10]。Jia 等从软珊瑚来源的真菌 *Pestalotiopsis* sp. 发酵液中分离得到一对镜像螺环对映二聚体(+)-(-)-Pestaloxazine A, (+)-Pestaloxazine A 对肠道生长病毒 EV71 有显著的抑制活性^[11]。在研究海洋来源微生物次级代谢产物过程中,我们从叶状蔷薇珊瑚中分离得到一株真菌, ITS (Internal transcribed spacer) 测序鉴定为 *Parengyodontium album*。*Parengyodontium album* 在 2016 年由 Tsang 等首次报道^[12], 据检索,尚无关于 *Parengyodontium album* 次级代谢产物的报道。*Parengyodontium album* SCSIO 40430 在 28 °C、3%的海盐培养基中生长良好。前期对该菌株进行化学(HPLC-DAD)及生物活性筛选,发现该菌株的发酵粗提物有丰富的次级代谢产物且有较好的抑菌活性。进一步从其次级代谢产物中发现 3 个苯并二氢吡喃酮类化合物(1-3)^[13-15]。本文报道了化合物 1-3 的分离纯化、结构鉴定及其抑菌活性(图 1)。

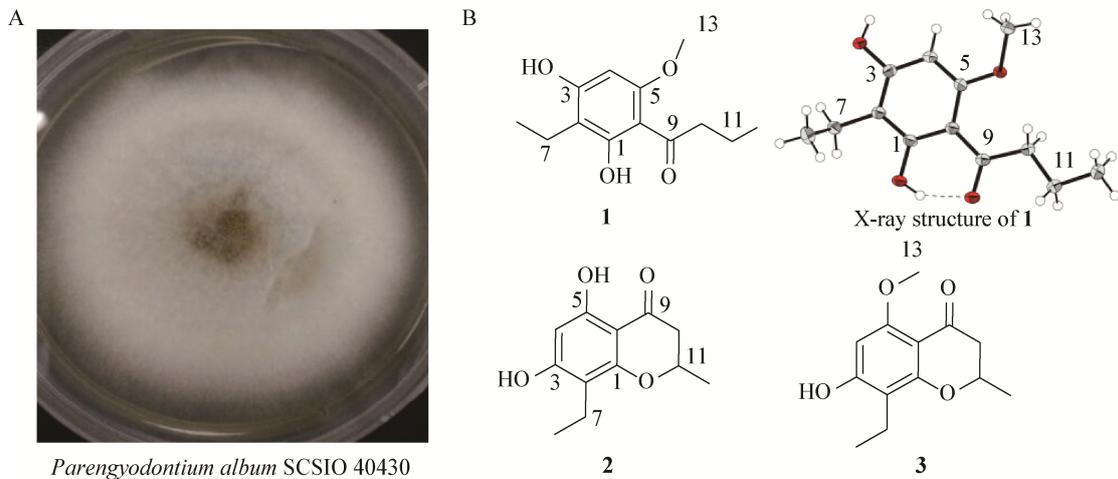


图 1 *P. album* SCSIO 40430 菌落形态及化合物结构

Figure 1 Colony morphology of *P. album* SCSIO 40430 and structure of compounds 1–3

注: A: 菌株 *P. album* SCSIO 40430; B: 化合物 1–3 的化学结构及化合物 1 的单晶结构。

Note: A: *P. album* SCSIO 40430; B: Structure of compounds 1–3 and the X-ray structure of compound 1.

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

真菌试剂盒, Omega Bio-Tek 公司; 氘代试剂 Methonal- d_4 , 剑桥 CIL (同位素标准品)公司; 色谱纯乙腈, 安徽时联公司; 其他试剂均为国产分析纯。核磁共振仪 Bruker AV-500, 布鲁克光谱仪器公司; 电喷雾质谱 ESI-MS (Maxis quadrupole-time-of-flight mass spectrometer), 布鲁克道尔顿公司; 高效液相色谱仪, 安捷伦科技公司; 中压制备层析系统, 上海利穗生物化工科技有限公司; 硅胶薄层板, 烟台江友硅胶开发有限公司; Sephadex LH-20, 通用电气医疗集团公司; 反相填料(YMC-Pack ODS-A, 50 μm , 12 nm), YMC 公司。

1.2 菌株分离

Parengyodontium album SCSIO 40430 分离自南海海域的叶状蔷薇珊瑚。菌种分离方法参考文献[16], 菌种保存于中国科学院南海海洋研究所海洋微生物菌种中心。

1.3 菌种鉴定

Parengyodontium album SCSIO 40430 鉴定方法参考文献[17]。采用真菌试剂盒提取 DNA, 用琼脂

糖凝胶电泳检测, 设计引物 ITS1 (5'-TCCGTAGGT GAACCTGCGG-3')和 ITS4 (5'-TCCTCCGCTTATT GATATGC-3'), 以 ITS1 和 ITS4 为引物构成的 PCR 反应体系对目的 DNA 片段进行扩增^[16], 经琼脂糖凝胶电泳后回收、测序。最后将得到的 DNA 序列在 NCBI 数据库检索, 构建系统进化树。

1.4 菌株的发酵培养

种子培养与发酵培养采用 PDB 培养基: 马铃薯葡萄糖水 24 g, 海盐 3%, pH 7.0–7.3, 6×10^4 Pa 灭菌 30 min, 冷却备用。

挑取培养皿上的真菌单克隆菌落, 接种到种子培养基中(50 mL/250 mL), 28 $^{\circ}\text{C}$ 、200 r/min 振荡培养 5 d, 制得种子液; 将种子液以 5%的接种量(体积百分比)接种于发酵培养基中(200 mL/1 000 mL), 28 $^{\circ}\text{C}$ 、200 r/min 振荡培养 14 d, 获得发酵液, 共 10 L。

1.5 发酵产物的提取与分离

收集发酵液, 菌丝体用 1 L 丙酮在室温下浸提 3 次, 合并提取液, 减压回收丙酮, 经蒸馏浓缩后用丁酮萃取得到浸膏 A; 水相用丁酮萃取, 丁酮层经蒸馏浓缩后得到浸膏 B。合并 A 和 B 后得到粗浸膏(15.0 g)。将粗浸膏用硅胶柱(300–400 目)层析,

用氯仿/甲醇作为洗脱剂,从体积比 100:0-0:100 进行梯度洗脱,得馏分 Fr.1-5。Fr.3 (1.08 g)用硅胶柱(100-200 目)层析,用石油醚/乙酸乙酯作为洗脱剂,从体积比 100:0-0:100 进行梯度洗脱,得 Fr.3-1-Fr.3-10。Fr.3-2 (18.1 mg)用高效液相色谱制备(Phenomenex C18 柱, 5 μm , 150 mm \times 4.6 mm)得化合物 **1** (6.01 mg)和化合物 **2** (8.08 mg); Fr.3-5 (20.02 mg)过 LH-20 凝胶柱(2.5 cm \times 100 cm),以氯仿/甲醇体积比 1:1 作为流动相洗脱,得 Fr.3-5-A-F, Fr.3-5-B (6.01 mg)用高效液相色谱制备(Phenomenex C18 柱, 5 μm , 150 mm \times 4.6 mm)得化合物 **3** (2.01 mg)。

1.6 活性评价

用纸片法粗测化合物 **1-3** 对 8 株指示菌[粪链球菌(*Enterococcus faecalis* ATCC 29212)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus* ATCC 29213)、大肠杆菌(*Escherichia coli* ATCC 25922)、弧菌(XSBZ14)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin resistant *S. aureus* ATCC 43300)、苏云金芽孢杆菌(*B. thuringiensis* SCSIO BT01)和鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii* ATCC 19606)]的生长抑制活性,以万古霉素(Vancomycin)作为阳性对照,以二甲基亚砜(DMSO)作为阴性对照。采用微量肉汤稀释法测定化合物 **1-3** 的最小抑菌浓度(MIC)。每个样品重复 3 次。指示菌中包含 MRSA ATCC 43300 和 *A. baumannii* ATCC 19606,在二级生物安全实验室的无菌超净台上进行 8 种指示菌的接种培养和抗菌活性的实验操作。

用 DMSO 作为溶剂,将化合物 **1-3** 配置浓度为 2.56 mg/mL 的母液,于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用。将 MH 液体培养基加入 96 孔板中,在第 1 列中每孔加入 200 μL ,第 2 列中加入 100 μL ,第 3 列每孔加入 195 μL ,剩余每列加入 100 μL ,然后在第 3 列加入化合物母液 5 μL ,吹吸混匀,再从第 3 列吸取 100 μL 液体置于第 4 列,吹吸混匀,以此类推,依次往下稀释到第 12 列,最后一列取 100 μL 液体弃去。按照同样的方法分别加入 DMSO 和万古霉素作

为对照组。

用无菌的 MH 液体培养基将培养好的菌液稀释 1 000 倍,除第 1 列外每孔加 100 μL ,使化合物的终浓度分别为 64.0、32.0、16.0、8.0、4.0、2.0、1.0、0.5、0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。以上实验每组做 3 个平行。37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 16-20 h 后,用酶标仪测定菌液浓度(OD_{600} 值),依据菌株在含有不同浓度化合物孔中的生长情况,判断能够有效抑制菌株生长的化合物最小浓度值,即为 MIC (Minimum inhibitory concentration)值。

2 结果与分析

2.1 菌属鉴定

PDA 固体培养基上 28 $^{\circ}\text{C}$ 培养 15 d,菌落直径 20 mm-65 mm,菌落中间有紧密的产孢簇,初期乳白色,后期转为米黄色至黄褐色,反面浅腊黄色(图 1A)。将测序后的结果送 GenBank 数据库做 BLAST 比对,经检索菌株 SCSIO 40430 的 18S rRNA 基因与 *Parengyodontium album* 高度相似(100%)。构建菌株 SCSIO 40430 的 Neighbor-Joining (N-J)进化树(图 2)。

2.2 结构鉴定

化合物 **1** 白色晶体(甲醇、水),HRESI-MS (+) 显示其准分子离子峰为 m/z 239.128 6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (cal 239.127 8),推测其分子式为 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 。根据 ^1H NMR 谱中 δ 5.98 (1H, s) 1 个质子信号以及 ^{13}C NMR 谱中 δ_{C} 91.2-166.7 的芳香碳信号(图 3, 图 4),推测化合物 **1** 的结构中存在 1 个多取代苯环结构。根据 ^1H 谱中 δ_{H} 1.01 (3H, t, $J=7.5$), δ_{H} 1.08 (3H, t, $J=7.5$), δ_{H} 3.86 (3H, s) 推测化合物 **1** 的结构中存在着 2 个甲基和 1 个甲氧基。将以上数据与参考文献[13]对比,确定化合物 **1** 为 Deoxyphomalone。化合物 **1** 通过 X-ray 单晶衍射进一步确证了其结构(图 1B, CCDC 1831134)。其波谱数据如下: HRESIMS (+) m/z 239.128 6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ : 5.98 (1H, s, H-4), 3.86 (3H, s, H-13), 2.97 (2H, t, $J=7.5$, H-10), 2.59 (2H, q, $J=7.5$, H-7), 1.71 (2H, m, H-11), 1.08 (3H, t, $J=7.5$, H-8), 1.01 (3H, t,

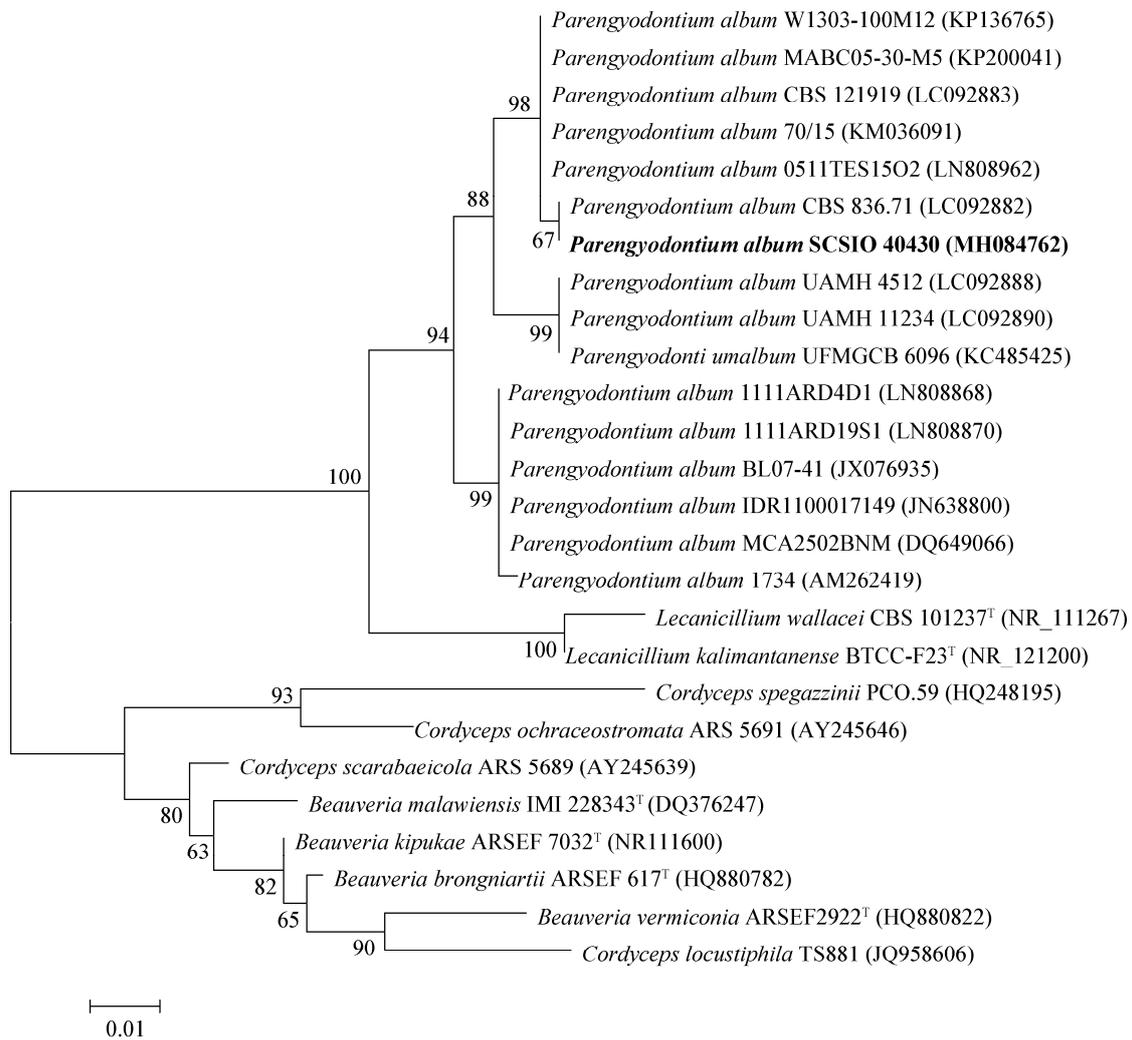


图2 菌株 SCSIO 40430 的 Neighbor-Joining 进化树

Figure 2 Neighbor-Joining tree of strain of SCSIO 40430

注: 分支上数字表示树形可信度; 括号内为 GenBank 登录号; 黑体为实验菌株; 刻度 0.01 表示序列偏差值。

Note: The branches indicate the reliabilities. GenBank accession numbers are in the parenthesis. The boldfaces are tested strains. The scale bar represents 0.01 substitutions per nucleotide position.

$J=7.5$, H-12)。 ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ : 165.7 (C, C-1), 111.4 (C, C-2), 163.6 (C, C-3), 91.2 (CH, C-4), 162.6 (C, C-5), 105.8 (C, C-6), 16.4 (CH_2 , C-7), 14.4 (CH_3 , C-8), 207.0 (C, C-9), 47.2 (CH_2 , C-10), 19.6 (CH_2 , C-11), 13.8 (CH_3 , C-12), 55.8 (CH_3 , C-13)。

化合物 **2** 白色粉末, HRESI-MS (+) 显示其准分子离子峰为 m/z 223.096 2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (cal 223.097 3), 推测其分子式为 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ 。根据 ^1H NMR 谱中 δ 5.79

(1H, s) 1 个质子信号以及 ^{13}C NMR 谱中 δ_{C} 93.7–164.3 的芳香碳信号(图 3, 图 4), 推测化合物 **2** 的结构中存在 1 个多取代苯环结构。根据 ^1H 谱中 δ_{H} 0.96 (3H, t, $J=7.5$), δ_{H} 1.34 (3H, t, $J=7.5$) 推测化合物 **2** 的结构中存在着 2 个甲基。将以上数据与参考文献 [13-14] 对比, 确定化合物 **2** 为 2-Ethyl-3,5-dihydroxy-11-methylchroman-9-one。其波谱数据如下: HRESIMS (+) m/z 223.096 2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。 ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ : 5.79 (1H,

s, H-4), 4.40 (1H, m, H-11), 2.58 (2H, m, H-10), 2.42 (2H, m, H-7), 1.34 (3H, d, $J=6.0$, H-12), 0.96 (3H, t, $J=7.5$, H-8)。 ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ : 164.3 (C, C-1), 110.4 (C, C-2), 161.0 (C, C-3), 93.7 (CH, C-4), 160.9 (C, C-5), 101.5 (C, C-6), 14.5 (CH_2 , C-7), 12.4 (CH_3 , C-8), 198.5 (C, C-9), 42.7 (CH_2 , C-10), 73.7 (CH_2 , C-11), 19.5 (CH_3 , C-12)。

化合物 **3** 白色粉末, HRESI-MS (+) 显示其准分子离子峰为 m/z 237.112 4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (cal 237.112 1), 推测其分子式为 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 。根据 ^1H NMR 谱中 δ 6.10

(1H, s) 1 个质子信号以及 ^{13}C NMR 谱中 δ_{C} 93.3–164.2 的芳香碳信号(图 3, 图 4), 推测化合物 **3** 的结构中存在 1 个多取代苯环结构。根据 ^1H 谱中 δ_{H} 1.08 (3H, t, $J=7.5$), δ_{H} 1.49 (3H, t, $J=7.5$), δ_{H} 3.80 (3H, s) 推测化合物 **3** 的结构中存在着 2 个甲基和 1 个甲氧基。将以上数据与参考文献[15]相对比, 确定化合物 **3** 为 2-Ethyl-3-hydroxy-5-methoxy-11-methylchroman-9-one。其波谱数据如下: HRESIMS (+) m/z 237.112 4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ : 6.10 (1H, s, H-4), 4.51 (1H, m, H-11), 3.80 (3H, s, H-13), 2.59 (2H, m, H-10),

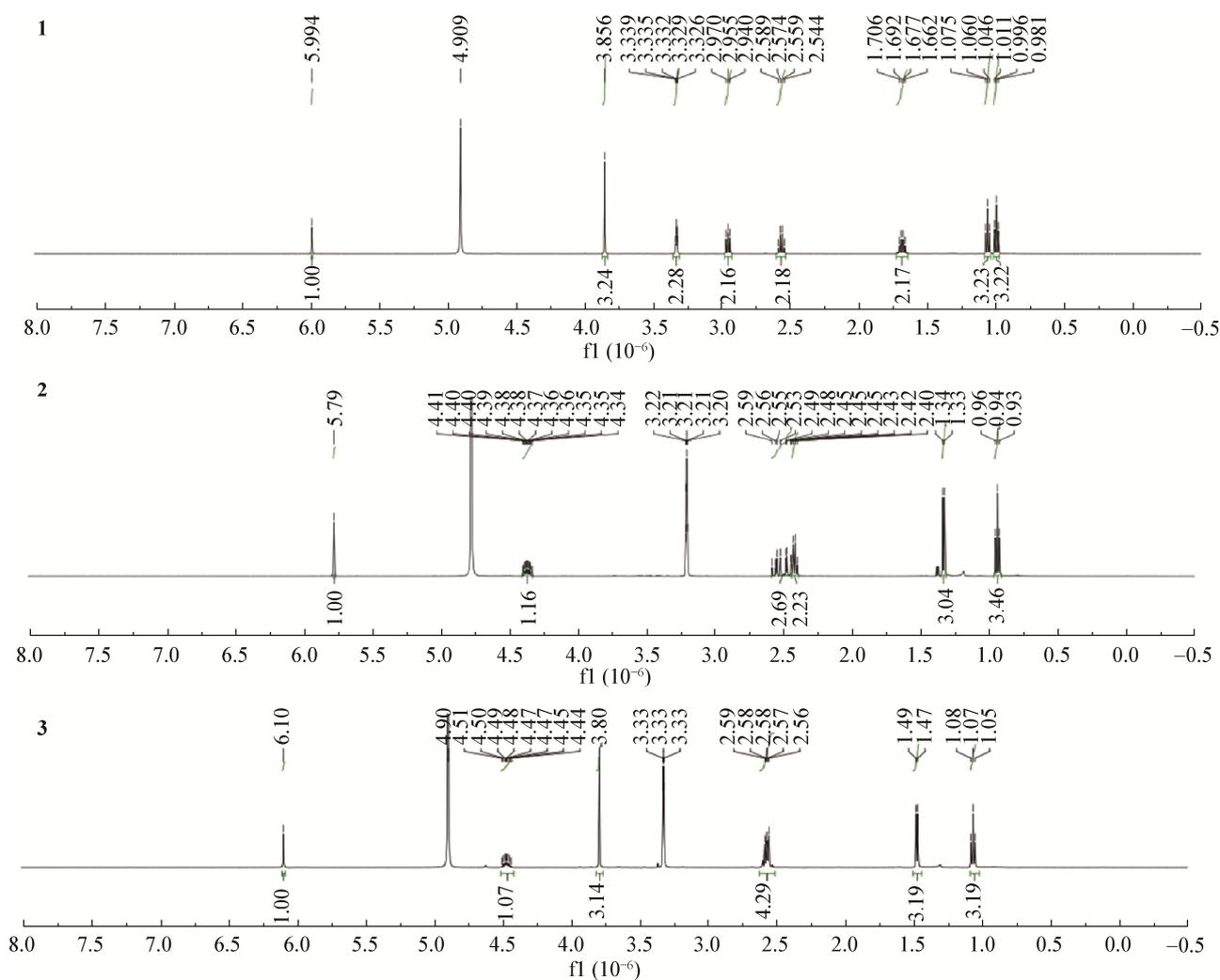
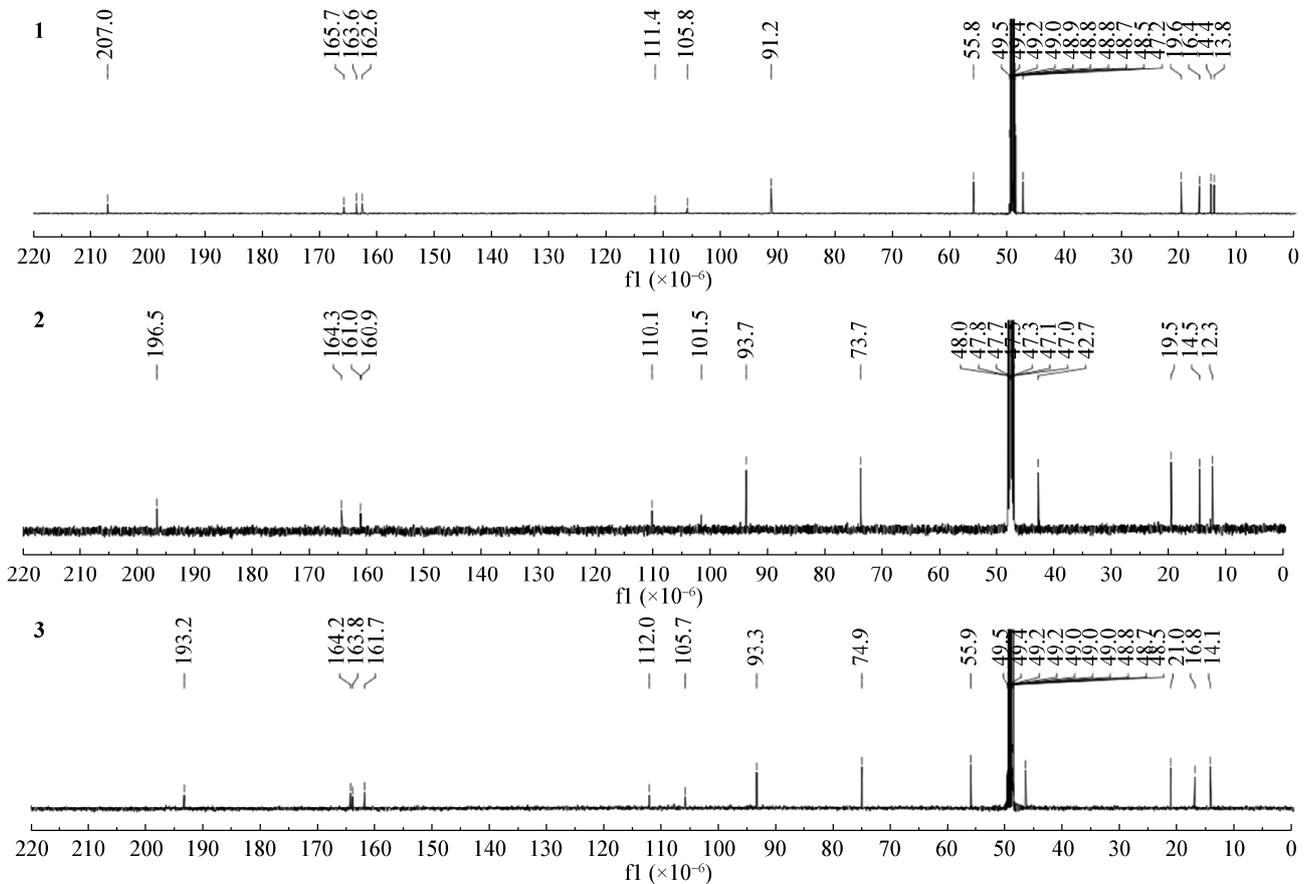


图 3 化合物 1、2 和 3 的 ^1H NMR 谱(Methonal- d_4 , 500 MHz)

Figure 3 ^1H NMR (Methonal- d_4 , 500 MHz) spectra of compounds 1, 2 and 3

图4 化合物1、2和3的 ^{13}C NMR谱(Methonal- d_4 , 125 MHz)Figure 4 ^{13}C NMR (Methonal- d_4 , 125 MHz) spectra of compounds 1, 2 and 3

2.57 (2H, m, H-7), 1.49 (3H, t, $J=6.0$, H-12), 1.08 (3H, t, $J=7.5$, H-8)。 ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ : 164.2 (C, C-1), 112.0 (C, C-2), 163.8 (C, C-3), 93.3 (CH, C-4), 161.7 (C, C-5), 105.7 (C, C-6), 16.8 (CH_2 , C-7), 14.1 (CH_3 , C-8), 193.2 (C, C-9), 46.4 (CH_2 , C-10), 74.9 (CH_2 , C-11), 21.0 (CH_3 , C-12), 55.9 (CH_3 , C-13)。

2.3 抑菌活性

按照 1.6 中的实验方法测定化合物 1-3 抑菌活性(表 1), 化合物 1 和 3 对所测的指示菌无明显抑制活性, 化合物 2 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin resistant *S. aureus* ATCC 43300)、苏云金芽孢杆菌(*B. thuringiensis* SCSIO BT01)有较好的生长抑制活性, 其最小抑菌浓度 MIC 均为 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

3 讨论与结论

1972 年, 化合物 3 首次从 *Phoma pigmentiura* 发酵液中被分离得到, 结构确定为 4-乙基-5-羟基-3-甲氧基-11-甲基苯并二氢吡喃-9-酮, 之后在 1992 年通过全合成对该结构进行修正, 修正为 2-乙基-3-羟基-5-甲氧基-11-甲基苯并二氢吡喃-9-酮^[15]。在

表 1 化合物 1-3 的抑菌活性(MIC, $\mu\text{g}/\text{mL}$)Table 1 Antibacterial activity of compounds (MIC, $\mu\text{g}/\text{mL}$)

Sample and drugs	MRSA (43300)	<i>B. thuringiensis</i>
1	>128.0	>128.0
2	16.0	16.0
3	>128.0	>128.0
万古霉素 Vancomycin ^a	0.5	1.0

注: ^a: 万古霉素为阳性对照。

Note: ^a: Vancomycin is positive control.

1994年,化合物1和2首次从真菌 *Photna etheridgei* sp. 发酵液中被分离得到^[13], 之后在2017年, 从红树林来源的真菌 *Aspergillus* sp. SCSIO 41002 中再次分离获得^[14]。化合物1对 *Phellinus tremulae* 有生长抑制作用^[13]。在抑菌活性实验中, 我们发现化合物2对 MRSA 有较好的抑制活性, 对其结构优化、改造, 或许可以发展成为抗 MRSA 的先导化合物。珊瑚礁生态系统是热带海洋中重要的生态系统, 它为多样、庞大的海底生物提供了生存资源。同时, 珊瑚进行拒捕食、防附着、克生、抗微生物等化学防御。珊瑚共附生微生物可能参与了宿主的化学生态学防御^[18-19]。 *Parengyodontium album* SCSIO 40430 分离自叶状蔷薇珊瑚, 其较好的抑菌活性(化合物2)为珊瑚的化学防御提供了支持, 也为更好地保护珊瑚礁生态系统提供了线索。

REFERENCES

- [1] Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014[J]. *Journal of Natural Products*, 2016, 79(3): 629-661
- [2] Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, et al. Marine natural products[J]. *Natural Product Reports*, 2015, 32(2): 116-211
- [3] Blunt JW, Carroll AR, Copp BR, et al. Marine natural products[J]. *Natural Product Reports*, 2018, 35(1): 8-53
- [4] Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, et al. Marine natural products[J]. *Natural Product Reports*, 2014, 31(2): 160-258
- [5] Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, et al. Marine natural products[J]. *Natural Product Reports*, 2016, 33(3): 382-431
- [6] Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA, et al. Marine natural products[J]. *Natural Product Reports*, 2017, 34(3): 235-294
- [7] Cueto M, Jensen PR, Fenical W. Aspergilloxide, a novel sesterterpene epoxide from a marine-derived fungus of the genus *Aspergillus*[J]. *Organic Letters*, 2002, 4(9): 1583-1585
- [8] Khalil ZG, Huang XC, Raju R, et al. Shornephine a: structure, chemical stability, and p-glycoprotein inhibitory properties of a rare diketomorpholine from an australian marine-derived *Aspergillus* sp.[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79(18): 8700-8705
- [9] Li Y, Wu CM, Liu D, et al. Chartarolactams A-P, phenylspirodrimanones from the sponge-associated fungus *Stachybotrys chartarum* with antihyperlipidemic activities[J]. *Journal of Natural Products*, 2014, 77(1): 138-147
- [10] Meng LH, Li XM, Liu Y, et al. Penicibilaenes A and B, sesquiterpenes with a tricyclo[6.3.1.0^{1,5}]dodecane skeleton from the marine isolate of *Penicillium bilaiae* MA-267[J]. *Organic Letters*, 2014, 16(23): 6052-6055
- [11] Jia YL, Wei MY, Chen HY, et al. (+)- and (-)-pestaloxazine a, a pair of antiviral enantiomeric alkaloid dimers with a symmetric spiro[oxazinane-piperazinedione] skeleton from *Pestalotiopsis* sp.[J]. *Organic Letters*, 2015, 17(17): 4216-4219
- [12] Tsang CC, Chan JFW, Pong WM, et al. Cutaneous hyalohyphomycosis due to *Parengyodontium album* gen. et comb. nov.[J]. *Medical Mycology*, 2016, 54(7): 699-713
- [13] Ayer WA, Jimenez LD. Phomalone, an antifungal metabolite of *Phoma etheridgei*[J]. *Canadian Journal of Chemistry*, 1994, 72(11): 2326-2332
- [14] Yang B, Tao HM, Qin XC, et al. Aspergone, a new chromanone derivative from fungus *Aspergillus* sp. SCSIO41002 derived of mangrove soil sample[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2017, 70(6): 788-790
- [15] Chandler IM, McIntyre CR, Simpson TJ. Structural revision and synthesis of LL-D253a and related chromanone fungal metabolites[J]. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1992(18): 2271-2284
- [16] Zhang XY, Tang GL, Xu XY, et al. Insights into deep-sea sediment fungal communities from the east indian ocean using targeted environmental sequencing combined with traditional cultivation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109118
- [17] Zhang XY, Bao J, Wang GH, et al. Diversity and antimicrobial activity of culturable fungi isolated from six species of the South China Sea gorgonians[J]. *Microbial Ecology*, 2012, 64(3): 617-627
- [18] Tan RX, Zou WX. Endophytes: a rich source of functional metabolites[J]. *Natural Product Reports*, 2001, 18(4): 448-459
- [19] Rosenberg E, Koren O, Reshef L, et al. The role of microorganisms in coral health, disease and evolution[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2007, 5(5): 355-362