

专论与综述

## 草原与荒漠植物内生真菌次生代谢产物研究进展

李露莹<sup>1</sup> 宋波<sup>1</sup> 陈娟<sup>1</sup> 孙炳达<sup>2</sup> 张桂山<sup>3</sup> 邓晖<sup>3</sup> 丁刚<sup>1\*</sup>

(1. 中草药物质基础与资源利用教育部重点实验室 中国医学科学院药用植物研究所 北京 100193)

(2. 中国普通微生物菌种保藏管理中心 中国科学院微生物研究所 北京 100101)

(3. 微生物资源收集与保藏农业部重点实验室 中国农业科学院区域化研究所 北京 100081)

**摘要:** 草原与荒漠植物内生真菌是一类特殊生境真菌类群, 由于其独特的生存与生态环境, 该类真菌在进化的过程中产生出具有不同生态与生物功能的次生代谢产物。相对于其他植物内生真菌而言, 该类真菌化学研究相对薄弱与零散, 但是目前仍然从这类特殊生境真菌类群中发现了大量结构新颖、活性独特并具有不同化学生态与生物功能的次生代谢产物。本文主要从化学结构角度综述近年来从草原与荒漠植物内生真菌中分离的次生代谢产物(生物碱、聚酮、酚酸、萜类、环肽等 5 类结构)、药理活性(抗病毒, 免疫调节, 促进骨髓增殖, 细胞毒及 Hsp90 抑制剂活性等)与化学生态功能活性(杀虫、拒食与动物神经毒活性等), 拟为该类特殊生境真菌类群次生代谢产物进一步开发提供研究基础与理论依据, 同时对该领域研究存在的问题进行分析与探讨并提出展望。

**关键词:** 植物内生真菌, 草原植物, 荒漠植物, 化学结构, 药理活性

## Advance on secondary metabolites of grassland and desert plants endophytic fungi

LI Lu-Ying<sup>1</sup> SONG Bo<sup>1</sup> CHEN Amanda-Juan<sup>1</sup> SUN Bing-Da<sup>2</sup> ZHANG Gui-Shan<sup>3</sup>  
DENG Hui<sup>3</sup> DING Gang<sup>1\*</sup>

(1. Key Laboratory of Bioactive Substances and Resources Utilization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China)

(2. China General Microbiological Culture Collection Center, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

(3. Key Laboratory of Microbial Resources Collection and Preservation, Ministry of Agriculture, Institute of Agricultural Resources and Regional Planning, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China)

**Abstract:** Endophytic fungi from desert and grassland areas are an ecologically important, though poorly studied, class of fungi in terms of chemistry with potentially and vitally ecological or

**Foundation items:** National Key Research and Development Program of China (2017YFD0201402); National Natural Science Foundation of China (31570340)

\*Corresponding author: Tel: 86-10-57833281; E-mail: gding@implad.ac.cn

**Received:** August 25, 2017; **Accepted:** December 07, 2017; **Published online** (www.cnki.net): January 10, 2018

**基金项目:** 国家重点研发计划(2017YFD0201402); 国家自然科学基金(31570340)

\*通信作者: Tel: 86-10-57833281; E-mail: gding@implad.ac.cn

**收稿日期:** 2017-08-25; **接受日期:** 2017-12-07; **网络首发日期**(www.cnki.net): 2018-01-10

biological roles. Though limited secondary metabolites isolated up to date compared with those of other fungi, there still are many secondary metabolites with novel structure features and potentially biological activities purified from this member of special fungi. In this paper, the different types of secondary metabolites isolated from endophytic fungi inhabiting in grassland and desert plants were reviewed from the perspectives of structural types (alkaloids, polyketides, phenolic acids, terpenoids and cyclic peptides), pharmacological activities (antiviral, immunoregulation, promotion of bone marrow proliferation, cytotoxicity and Hsp90 inhibitor activity) and ecological roles (insecticidal, antifeedant and animal neurotoxic activity). This review might provide a solid foundation for further chemical and biological investigation of this special family of endophytic fungi. Finally, the existing problems in this field are analyzed and discussed, and the prospect is also put forward.

**Keywords:** Plant endophytic fungi, Grassland plants, Desert plants, Chemical structures, Pharmacological activities

真菌物种在漫长进化演变过程中,其生物多样性远远超过了除昆虫以外的其他生物体,遍布世界每一个角落。真菌除能形成不同的繁殖体(菌丝、孢子和菌核等)以适应不同的生物与非生物环境,更重要的是在其生命繁衍过程中进化出一套独特的化学防御手段——真菌次生代谢产物(Fungal secondary metabolites, FSMs)。植物内生真菌(Plant endophytic fungi)是指生活在宿主植物不同组织或器官中的真菌,同时也包括那些在其生活史中的某一阶段营表面生活的腐生真菌以及对宿主暂时没有伤害的潜伏性病原真菌和菌根真菌,由于其长期与宿主协同进化,二者之间形成了互惠共生的关系<sup>[1-2]</sup>。研究表明植物内生真菌由于其独特的生存环境,进化出特殊的生存策略,已逐步成为活性天然产物新的重要来源<sup>[3-7]</sup>。目前从植物内生真菌中分离出大量结构新颖、活性显著的次生代谢产物,主要包括聚酮类(Polyketides)、生物碱类(Alkaloids)、萜类(Terpenes)、环肽类(Cyclic peptides)、苯丙素(Phenylpropanoids)、醌类(Quinones)、脂类(Lipids)、酚类(Phenols)、有机酸类(Organic acids)、甾体类(Steroids)、香豆素类(Coumarins)等,其活性主要包括抗肿瘤(Cytotoxicity)、抗病原菌(Anti-pathogens)、调节植物生长(Regulating plant growth)、抗氧化(Antioxidant)、抗疟(Antimalarial)、抑制血管生成(Inhibiting angiogenesis)、杀虫(Insecticidal)、植物毒性活性(Phytotoxins)等<sup>[8-13]</sup>。

随着对植物内生真菌次生代谢产物的不断深入研究,从普通生境来源的植物内生真菌中寻找结构新颖、活性显著的化合物的概率越来越难。草原区域植物由于经常受到食草动物侵食,在植物内生真菌、宿主植物与食草动物三者长期协同或竞争的生命进化过程中,此环境中的植物内生真菌往往能产生特殊结构和具有重要生态功能的次生代谢产物(如疯草小花棘豆内生真菌 *Undifilum oxytropis* 产生对草食动物具有神经毒活性的苦马豆素)<sup>[14-20]</sup>;荒漠地区由于光照强、温差大、水分少、营养缺乏等独特的生态环境孕育出独特的生态植物群落,生活在该类特殊生境植物中的内生真菌由于其宿主环境的独特性(适应其生物与非生物因素影响),往往产生结构新颖、活性显著的次生代谢产物。

本文通过查阅相关文献并结合本实验室研究进展,总结与归纳了目前从草原与荒漠植物内生真菌中分离得到的次生代谢产物的化学结构类型与不同的生物活性、生态功能,拟为该类特殊生境真菌类群次生代谢产物的深入挖掘提供理论依据和研究基础,同时对该领域研究的现存问题进行分析与探讨,并提出展望。

## 1 植物内生真菌次生代谢物化学结构与生物活性

### 1.1 生物碱

苦马豆素(Swainsonine, 图 1, 1)是从草原植物疯草内生真菌中发现的一类吲哚里西啶类(Indolizidine)

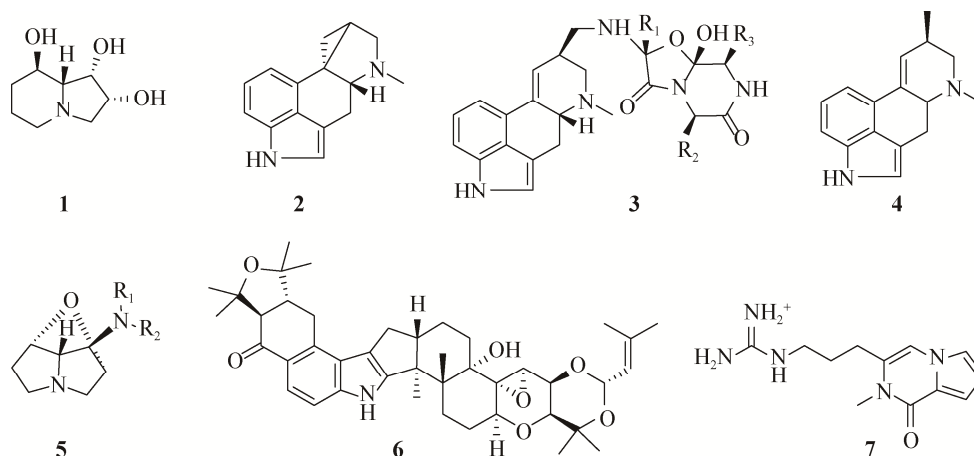


图 1 化合物 1-7 的结构

Figure 1 Structures of compounds 1-7

Note: 1: Swainsonine; 2: Cycloclavine; 3: Ergopeptides; 4: Ergine; 5: Loline alkaloids; 6: Lolitrem B; 7: Peramine.

生物碱。1979 年澳大利亚学者 Colegate 基于活性跟踪方法首次从灰苦马豆(*Swainsona canescens*)中分离获得 SW<sup>[16]</sup>。随后, 美国学者 Molyneux 等<sup>[17]</sup>从斑莠黄芩(*Astragalus lentiginosus*), 中国学者曹光荣等<sup>[18]</sup>从黄花棘豆(*Oxytropis ochrocephala*)中也分离提取到了苦马豆素。2003 年以 Braun 为代表的国内外科学家相继从“疯草”中分离获得产苦马豆素的内生真菌波状芽管蠕孢属内生真菌(*Undifilum oxytropis*)<sup>[19-20]</sup>。目前大量的研究表明苦马豆素来源于植物内生真菌, 而不是其宿主植物<sup>[14,21]</sup>。苦马豆素具有多种显著药理活性, (1) 抗癌作用: 苦马豆素为  $\alpha$ -甘露糖苷酶抑制剂, 可以阻断高尔基寡糖加工过程, 从而抑制恶性肿瘤细胞寡糖的合成; 能阻止人肿瘤细胞浸润细胞外基质, 抑制这些细胞 IV 型胶原酶的表达, 从而阻止肿瘤细胞在体内的浸润转移, 降低肿瘤细胞的侵袭能力, 可以抑制人的黑色素瘤、结肠癌、胃癌和肺癌细胞以及体外和体内 C6 胶质瘤细胞的生长<sup>[22-24]</sup>; (2) 抗病毒作用: 苦马豆素可抑制内质网中  $\alpha$ -甘露糖苷酶的活性从而导致内质网功能丧失, 阻止了 HPIV3 表面蛋白血凝素(神经氨酸酶)和融合蛋白的表达, 降低病毒侵染细胞的能力, 从而达到抗病毒的效果<sup>[25-28]</sup>; (3) 免疫调节作用: 体外药理活性研究表明苦马豆素可以增强小

鼠自然杀伤细胞(NK)的活性, 增强淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)的活性, 增强人类大颗粒淋巴细胞对 NK-结肠癌细胞的毒性及激活组织巨噬细胞的作用<sup>[29-33]</sup>; (4) 促进骨髓增殖作用: 苦马豆素能有效降低致死性辐射或高剂量化疗所造成的骨髓抑制作用及随后发生的嗜中性白细胞减少症<sup>[34]</sup>。此外, 苦马豆素(图 1, 1)是黄芪属(*Astragalus*)、棘豆属(*Oxytropis*)与苦马豆属(*Swainsonia*)中的有毒植物(疯草, *Locoweeds*)的主要毒性成分, 能引起动物出现典型神经症状和广泛空泡变性, 对牲口具有强烈神经毒性<sup>[14-15]</sup>。

苦马豆素的生物活性显著, 引起了科学家对其人工合成的极大兴趣。在有机合成方面, 有机合成工作者以不饱和吡啶里西啶环、二环内酰胺化合物、环烯胺化合物和吡喃酮等 4 种化合物作为合成苦马豆素的关键中间体共设计了 40 余条合成路线<sup>[34]</sup>, 但化学合成存在合成路线复杂, 合成产物纯度差等多方面问题使其很难应用到生产中<sup>[34-35]</sup>。研究发现除了疯草植物内生真菌波状芽管蠕孢属菌(*Undifilum oxytropis*)之外, 许多其它病原菌如豆类丝核菌(*Rhizoctonia leguminicola*)和金龟子绿僵菌(*Metarhizium anisopliae*)均可以产生苦马豆素。但苦马豆素在植物与微生物发酵物中的含量很低, 而有

机合成又涉及到诸多方面问题, 因此, 对于苦马豆素的生物合成途径研究及如何通过生物合成途径的改造提高其产量一直都是目前研究热点<sup>[35-38]</sup>。目前由于苦马豆素中间体及目标化合物结构中没有合适的生色团, 同时极性大, 分离与纯化工作极度困难, 以致其价格居高不下, 进一步限制了其生物活性、构效关系等诸多方面的深入研究。本实验室前期总结了从 1973–2017 年苦马豆素生物合成途径的研究结果, 目前正采用不同分离手段获得其关键中间体, 同时基于基因组学、生物信息学与化学等研究其生物合成基因簇, 构建其完整的生物合成途径, 拟提高苦马豆素的产量<sup>[39]</sup>。

草原区域的禾本科植物内生真菌主要产生 4 类生物碱: 麦角碱(Ergot alkaloids)、黑麦碱(Loline alkaloids)、吲哚二萜类生物碱(Indole-diterpenes)及波胺(Peramine)。

麦角碱主要有以下几类: 棒麦角素类(Clavines), 其代表化合物为 Cycloclavine (图 1, 2); 麦角肽碱类(Ergopeptines), 其代表化合物为 Ergopeptines (图 1, 3); 简单酰胺类麦角酸类, 其代表化合物为 Ergine (图 1, 4)。麦角碱具有收缩血管、收缩肌肉、干扰中枢神经系统及生殖系统功能等多方面作用<sup>[40-42]</sup>。其作用原理为麦角碱可作为单酰胺神经递质受体的激动剂或者拮抗剂, 从而影响哺乳动物的健康及繁殖能力, 延缓昆虫的生长发育, 增加其死亡率, 并且对线虫也具有一定的杀伤作用, 最终保护其宿主免受捕食者的攻击<sup>[43]</sup>。

黑麦角碱(图 1, 5)是一类氨基吡咯烷类生物碱, 根据 N 原子上两取代基的不同, 目前共发现 6 种类生物碱。研究表明该类生物碱具有显著的杀虫活性, 其对蚜虫的毒性作用与尼古丁毒性相当<sup>[44]</sup>。

吲哚二萜类生物碱可分为 3 类: Lolitrems、Janthitrems 及其它吲哚二萜类。其中 Lolitrems 对哺乳动物具有显著的震颤活性, 作用最强的化合物 Lolitrem B (图 1, 6)是导致羊躁狂病的主要原因<sup>[45]</sup>。Janthitrems 及其它吲哚二萜类对哺乳动物的震颤活性明显减弱但具有显著的杀虫活性<sup>[46]</sup>。

波胺(图 1, 7)与以上 3 类生物碱结构及功能具有显著的不同。首先, 到目前为止波胺类化合物仅发现一种化合物而非一类化合物; 其次, 波胺的生成与一种多功能酶相关而不像其它 3 类生物碱的生成源于复杂的生物合成途径<sup>[47]</sup>; 此外波胺能溶于水, 以一种流动的存在方式遍布整个宿主体内, 使得该生物碱可以脱离内生真菌所在组织从而发挥活性作用<sup>[48]</sup>, 波胺对多种昆虫具有显著的拒食作用<sup>[49]</sup>。

综上所述, 4 种类型的生物碱均对昆虫具有不同程度的毒性作用; 除波胺以外的其余 3 类生物碱均对哺乳动物具有毒性<sup>[50]</sup>。

荒漠植物内生真菌中分离出多种类型的生物碱类化合物。2004 年 He 等从 *Ambrosia ambrosoides* 的根围内生真菌 *Aspergillus terreus* 中分离出 2 个生物碱 *N*-acetylazonalemin (图 2, 8)和 Terrequinone A (图 2, 9), 其中 Terrequinone A (图 2, 9)对人的非小细胞肺癌细胞 NCI-H460、乳腺癌细胞 MCF-7、中枢神经胶质瘤细胞 SF-268 及胰腺癌细胞 MIA Pa Ca-2 具有显著抑制作用<sup>[51]</sup>。Zhou 等从 *Ericameria laricifolia* 的根围内生真菌 *Aspergillus flavipes* 中分离得到 7 个细胞松弛素类生物碱, 其中包括 3 个新化合物 Aspochalasin I (图 2, 10)、Aspochalasin J (图 2, 11)和 Aspochalasin K (图 2, 12)及 4 个已知化合物 Aspochalasin C–E (图 2, 13–15)和 TMC-169 (图 2, 16), 这 7 个化合物对人的乳腺癌细胞 MCF-7、中枢神经系统癌细胞 SF-268 和非小细胞肺癌细胞 NCI-H460 具有弱的抑制活性<sup>[52]</sup>。Zhan 等从植物 *Ephedra fasciculata* 的内生真菌 *Fusarium oxysporum* 中分离出(-)-Oxysporidinone (图 2, 17), (-)-4,6'-Anhydrooxysporidinone (图 2, 18)和 (-)-6-Deoxyoxysporidinone (图 2, 19) 3 个生物碱<sup>[53]</sup>, 这 3 个化合物对非小细胞肺癌细胞 NCI-H460、胰腺癌细胞 MIA Pa Ca-2、乳腺癌细胞 MCF-7 和中枢神经系统癌细胞 SF-268 并无细胞毒活性。Bashyal 等从 *Rumex hymenosepalus* 的内生真菌 *Fusarium tricinctum* 中分离出 NG-391 (图 2, 20)和 NG-393

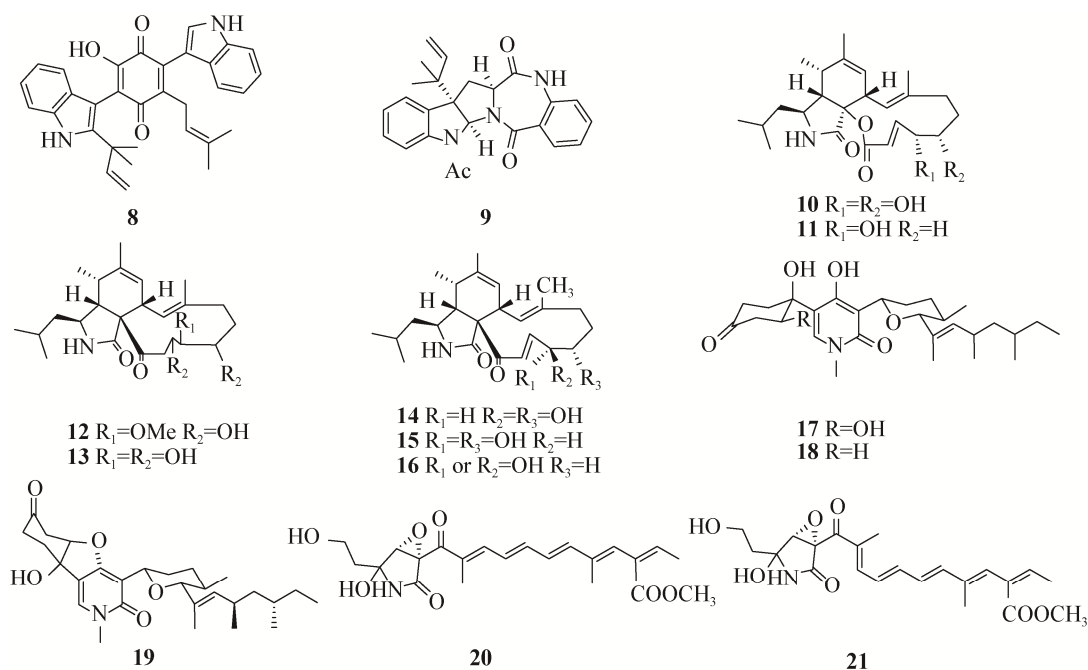


图2 化合物8-21的结构

Figure 2 Structures of compounds 8-21

Note: 8: *N*-acetylaszonalemin; 9: Terrequinone A; 10: Aspochalasin I; 11: Aspochalasin J; 12: Aspochalasin K; 13-15: Aspochalasin C-E; 16: TMC-169; 17: (-)-Oxysporidinone; 18: (-)-4,6'-Anhydrooxysporidinone; 19: (-)-6-Deoxyoxysporidinone; 20: NG-391; 21: NG-393.

(图2, 21) 2个生物碱<sup>[54]</sup>, 这两个化合物并无细胞毒活性及抗菌活性。

## 1.2 聚酮类

### 1.2.1 口山酮类

目前 Wijeratne 等从荒漠植物内生真菌中共分离出5个口山酮类化合物。Globosuxanthone A (图3, 22)是从索诺兰沙漠仙人掌属植物 *Opuntia leptocaulis* 的内生真菌 *Chaetomium globosum* 中分离得到的氧杂蒽醌类化合物<sup>[55]</sup>, 该化合物对人的非小细胞肺癌细胞 NCI-H460、乳腺癌细胞 MCF-7、中枢神经系统癌细胞 SF-268、前列腺癌细胞 PC-3、

前列腺癌细胞 PC-3M、前列腺癌细胞 LNCaP 和前列腺癌细胞 DU-145 这7株肿瘤细胞均显示出很强的细胞毒活性。研究发现该化合物的药理活性机制为破坏肿瘤细胞周期, 使细胞周期停滞在 G2/M 或 S 期, 最终导致肿瘤细胞凋亡<sup>[55]</sup>。与此同时 Wijeratne 等也从该菌株中分离得到其他4种并无细胞毒活性的氧杂口山酮类化合物, 分别为 Globosuxanthone B (图3, 23)、Globosuxanthone C (图3, 24)、Globosuxanthone D (图3, 25)和 2-Hydroxyvertixanthone (图3, 26), 进一步丰富了口山酮类化合物的种类<sup>[55]</sup>。

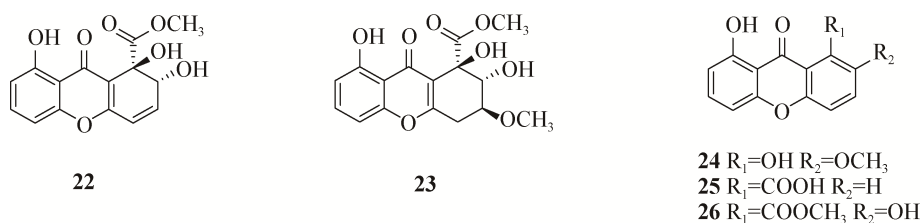


图3 化合物22-26的结构

Figure 3 Structures of compounds 22-26

Note: 22: Globosuxanthone A; 23: Globosuxanthone B; 24: Globosuxanthone C; 25: Globosuxanthone D; 26: 2-Hydroxyvertixanthone.

### 1.2.2 吡喃酮类

美国亚利桑拉州立大学的 Gunatilaka 博士课题组从索诺兰沙漠麻黄属植物 *Ephedra fasciculata* 的内生真菌 *Chaetomium globosum* 中分离得到 1 个吡喃酮类化合物 Trichodion (图 4, **27**)<sup>[56]</sup>。Zhan 等从 *Fallugia paradoxa* 的根围内生真菌 *Aspergillus tubingensis* 中分离得到 10 个吡喃酮类化合物 Asperpyrone D (图 4, **28**)、TMC-256A1 (图 4, **29**)、Rubrofusarin B (图 4, **30**)、Fonsecin B (图 4, **31**)、Fonsecin (图 4, **32**)、Fonsecinone A (图 4, **33**)、Asperpyrone A (图 4, **34**)、Aurasperone A (图 4, **35**)、Dianhydro-aurasperone C (图 4, **36**)和 Aurasperone E (图 4, **37**)。活性测试结果表明, 这 10 个化合物对

人的非小细胞肺癌细胞 NCI-H460、乳腺癌细胞 MCF-7、中枢神经胶质瘤细胞 SF-268、胰腺癌细胞 MIA Pa Ca-2 并无细胞毒活性<sup>[57]</sup>。Wijeratne 等从 *Opuntia leptocaulis* 的内生真菌 *Paraphaeosphaeria quadrisepata* 中分离得到 1 个色原酮类化合物 Aposphaerin C (图 4, **38**)<sup>[58]</sup>, 从 *Ephedra fasciculata* 的内生真菌 *Chaetomium chiversii* 中分离得到 3 个色原酮类化合物 Eugenetin (图 4, **39**)、6-Methoxymethyleugenin (图 4, **40**) 和 6-Hydroxymethyleugenin (图 4, **41**)<sup>[58]</sup>。本课题组前期从宁夏腾格里沙漠植物大白刺的内生真菌 *Phoma betae* 中分离得到 3 个吡喃酮类化合物 Spiciferone A (图 4, **42**)及两个类似物(图 4, **43-44**)<sup>[59]</sup>(未发表)。

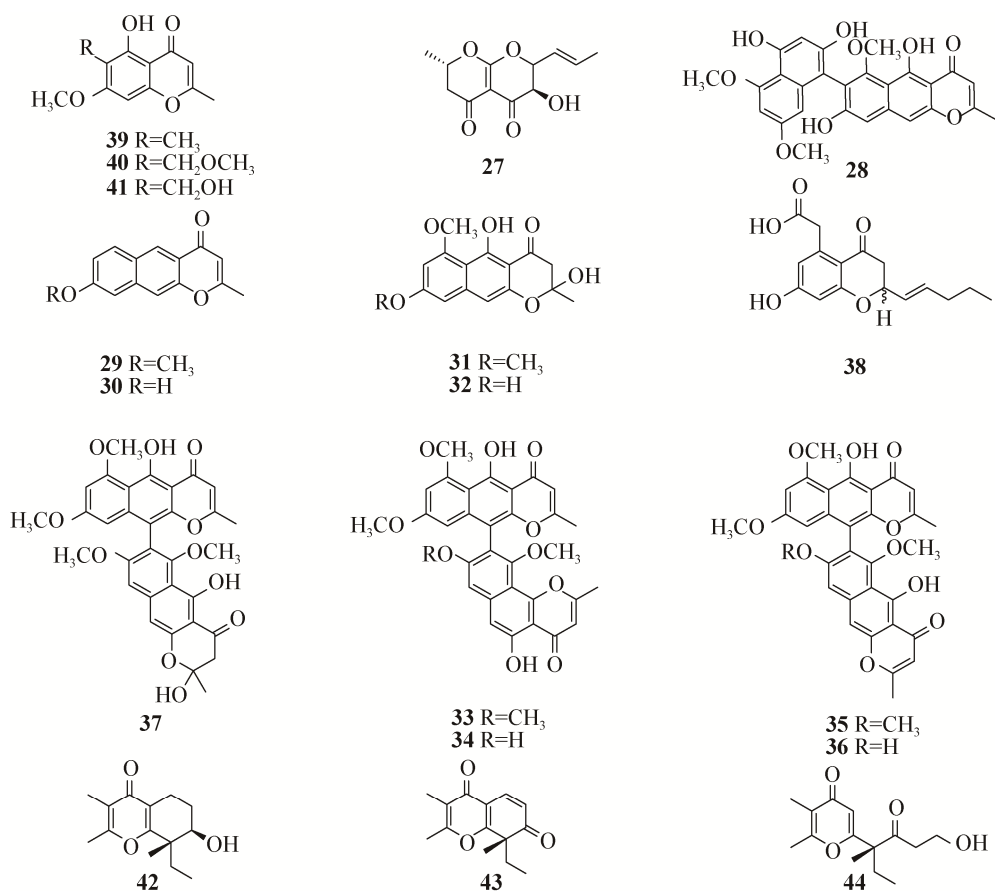


图 4 化合物 27-44 的结构

Figure 4 Structures of compounds 27-44

Note: **27**: Trichodion; **28**: Asperpyrone D; **29**: TMC-256A1; **30**: Rubrofusarin B; **31**: Fonsecin B; **32**: Fonsecin; **33**: Fonsecinone A; **34**: Asperpyrone A; **35**: Aurasperone A; **36**: Dianhydro-aurasperone C; **37**: Aurasperone E; **38**: Aposphaerin C; **39**: Eugenetin; **40**: 6-Methoxymethyleugenin; **41**: 6-Hydroxymethyleugenin; **42**: Spiciferone A; **43-44**: Spiciferone A analogs.

### 1.2.3 内酯类

He 等从索诺兰沙漠 1 株未鉴定植物 *Brickellia* sp. 的根围内生真菌 *Aspegillus terreus* 中分离得到 3 个酯类化合物 Dehydrocurvularin (图 5, 45)、11-Methoxycurvularin (图 5, 46) 和 11-Hydroxycurvularin (图 5, 47), 其中 11-Hydroxycurvularin 对人的非小细胞肺癌细胞 NCI-H460、乳腺癌细胞 MCF-7、中枢神经胶质瘤细胞 SF-268 和胰腺癌细胞 MIA Pa Ca-2 具有选择性抑制作用<sup>[51,60]</sup>。该课题组从索诺兰沙漠植物 *Larrea tridentata* 的根围内生真菌 *Aspergillus wentii* 中分离得到的化合物 Penicillic acid (图 5, 51) 对上述 4 种癌细胞系也具有选择性抑制作用<sup>[51]</sup>。此外, He 等从索诺兰沙漠植物 *Anicasanthus thurberi* 的根围内生真菌 *Aspergillus cervinus* 中分离得到并无细胞毒活性的酯类化合物 Dihydropenicillic acid (图 5, 48)<sup>[51]</sup>。Paranagama 等从 2 株索诺兰沙漠植物内生真菌 *Chaetomium chiversii* 和 *Paraphaeosphaeria quadrisepata* 中分离出 2 个酯类化合物 Radicicol (图 5, 49) 和 Monocillin I (图 5, 50)<sup>[61]</sup>。Wijeratne 等从索诺兰沙漠仙人掌属植物 *Opuntia leptocaulis* 和黄麻属植物 *Ephedra fasciculata* 的共生真菌 *Paraphaeosphaeria quadrisepata* 和 *Chaetomium chiversii* 中发现 7 个内酯类化合物 Paraphaeosphaerins A-C (图 5, 52–54)、Chaetochiversins A (图 5, 55)、Chaetochiversins B (图 5, 56)、Monocillin I (图 5, 57) 和 Radicicol (图 5, 58)<sup>[58]</sup>。Turbyville 等发现化合物 Monocillin I (图 5, 57) 和 Radicicol (图 5, 58) 对 Hsp90 具有一定的抑制作用<sup>[62]</sup>。本实验室前期从哈巴湖沙漠植物沙蒿的内生真菌 *Trematosphaeria terricola* 分离得到 2 个内酯类化合物 Phomapyrone B (图 5, 59) 和 Phomapyrone C (图 5, 60) (待发表); 此外, 本课题组分别从荒漠植物雾冰藜 2 株内生真菌 *Chaetosphaeronema hispidulur* 和 *Paraphoma chrysanthemicola* 分离得到化合物 (R)-O-methyl lasiodiplodin (图 5, 61)、(R)-2,4-dihydroxy-7-methyl-7,8,9,10,11,12-hexahydro-

6-oxa-benzocyclodecen-5-one (图 5, 62)<sup>[63]</sup> (待发表) 和 7 个酯类化合物 1-isopropyl-1,4,6,7-tetramethyl-3-methylene-2,3-dihydro-1H-indene (图 5, 63)、1-(4-hydroxy-6-methoxy-1,7-dimethyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl) ethyl acetate (图 5, 64)、(R)-3,4-dihydro-4,8-dihydroxy-6-methoxy-4,5-dimethyl-3-methyleneisochromen-1-one (图 5, 65)、(R)-3-acetyl-7-hydroxy-5-methoxy-3,4-dimethylisobenzofuran-1(3H)-one (图 5, 66)、(R)-3,4-dihydro-4,6,8-trihydroxy-4,5-dimethyl-3-methylene-Isochromen-1-one (图 5, 67)、(R)-7-hydroxy-3-((S)-1-hydroxyethyl)-5-methoxy-3,4-dimethylisobenzofuran-1(3H)-one (图 5, 68)、4,8-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-6-methoxy-4,5-dimethylisochroman-1-one (图 5, 69), 根据其结构特征推测了化合物 63–69 可能的生物合成途径 (图 6)。其中化合物 63、65–68 对植物病原真菌 *Alternaria solani* 无抑制活性, 化合物 63、65–69 对人的肝癌细胞 HepG2、乳腺癌细胞 MCF-7、宫颈癌细胞 Hela 无细胞毒活性<sup>[64]</sup>。

### 1.2.4 萘醌类

目前, 从荒漠植物内生真菌中共分离得到 7 个萘醌类化合物 (图 7, 70–76)<sup>[53,55,65]</sup>。其中 He 等从索诺兰沙漠圆柱掌属植物 *Cylindropuntia echinocarpus* 的内生真菌 *Fusarium oxysporum* CECIS 中分离出化合物 Bikaverin (图 7, 70), 该化合物对人的胰腺癌细胞 MIA Pa Ca-2、非小细胞肺癌细胞 NCI-H46, 乳腺癌细胞 MCF-7 和中枢神经胶质瘤细胞 SF-268 具有很强的细胞毒性<sup>[53]</sup>, 其余 6 个醌类化合物无显著活性。

### 1.2.5 其它聚酮类

除上述的 4 种聚酮类结构, 研究人员还从荒漠植物内生真菌中发现了环己酮、呋喃酮等结构。Bashyal 等从索诺兰沙漠植物 *Quercus emoryi* 的内生真菌 *Alternaria tenuissima* QUE1Se 中分离得到 4 个聚酮类化合物 Altertoxins V (77)、I (图 8, 78)、II (图 8, 79) 和 III (图 8, 80), 经体外 HIV-1 病毒抑制活性测试表明这 4 个化合物可以完全抑制 HIV-1 病毒的复制<sup>[65]</sup>。此外 He 等分别从 *Ambrosia ambrosoides*



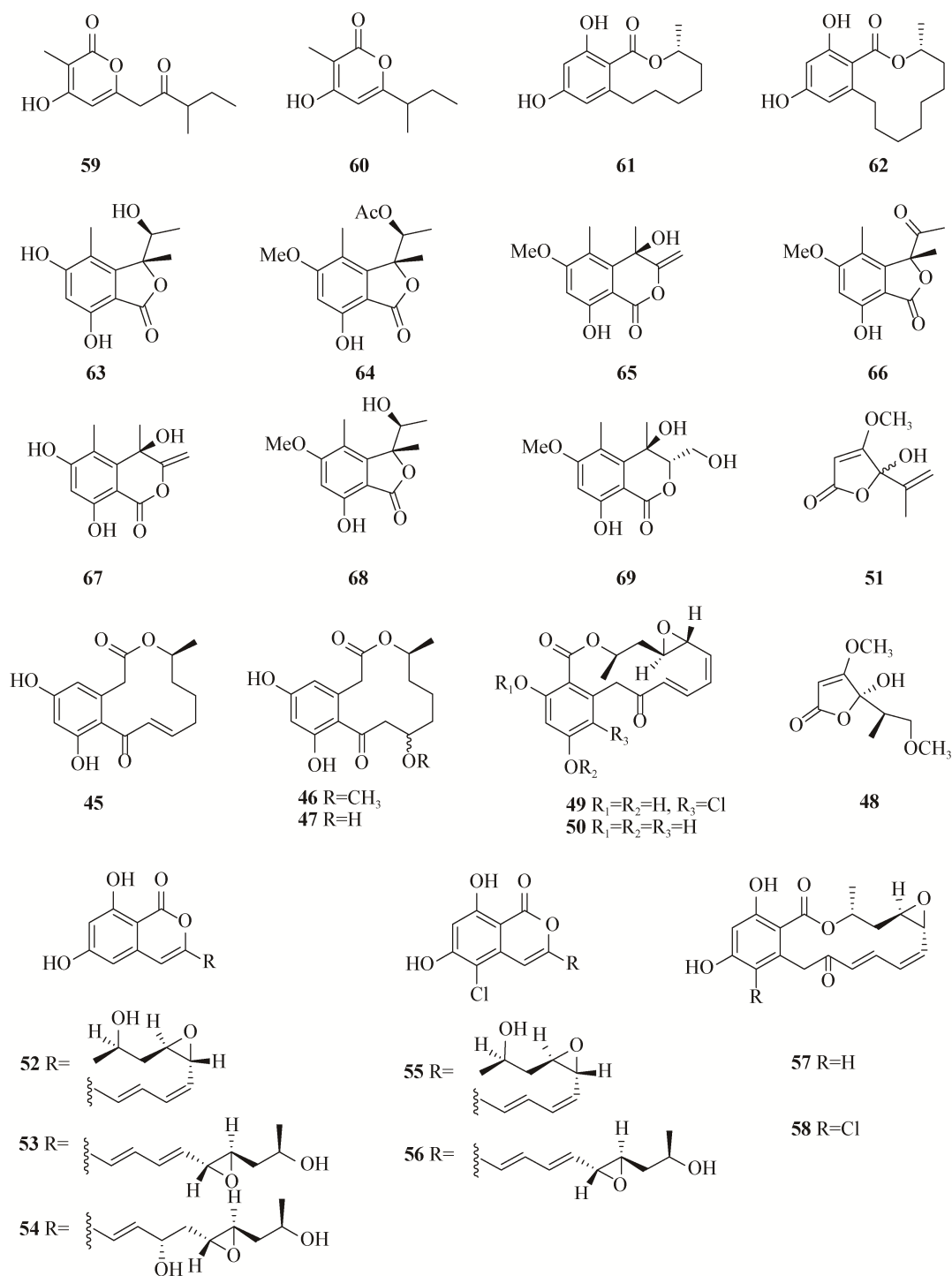


图5 化合物45-69的结构

Figure 5 Structures of compounds 45-69

Note: 45: Dehydrocurvularin; 46: 11-Methoxycurvularin; 47: 11-Hydroxycurvularin; 48: Dihydropenicillic acid; 49: Radicol; 50: Monocillin I; 51: Penicillic acid; 52-54: Paraphaeosphaerins A-C; 55: Chaetochiversins A; 56: Chaetochiversins B; 57: Monocillin I; 58: Radicol; 59: Phomapyrone B; 60: Phomapyrone C; 61: (*R*)-*O*-methylasiodiplodin; 62: (*R*)-2,4-dihydroxy-7-methyl-7,8,9,10,11,12-hexahydro-6-oxa-benzocyclodecen-5-one; 63-69: Ester compounds.



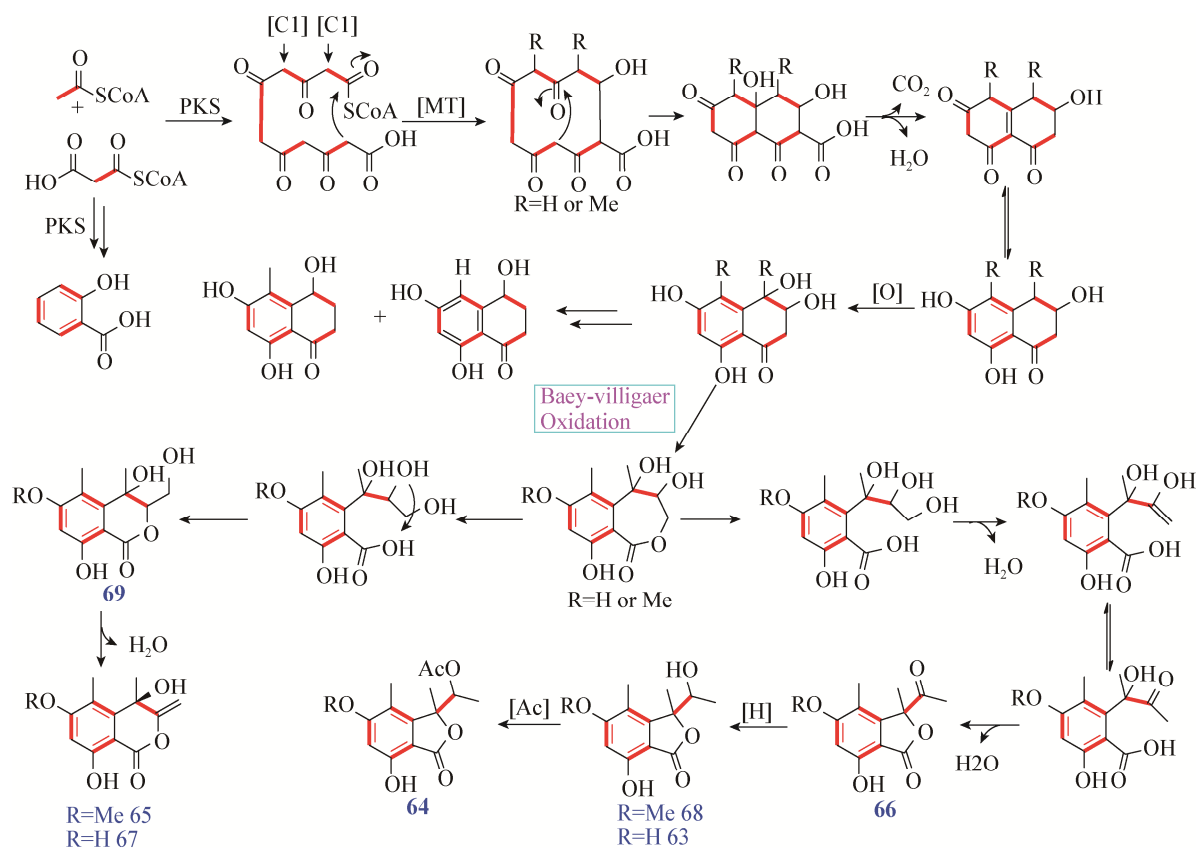


图 6 化合物 63–69 的生物合成途径

Figure 6 The possible biosynthetic pathway of compounds 63–69

的根围内生真菌 *Aspergillus terreus* 中分离得到 1 个呋喃酮类化合物 Terrefuranone (图 8, **81**), 从 *Anicasanthus thurberi* 的根围内生真菌 *Aspergillus cervinus* 中分离得到 1 个环己酮类化合物 4*R*\*,5*S*\*-dihydroxy-3-methoxy-5-methylcyclohex-2-enone (图 8, **82**)<sup>[51]</sup>, 该化合物无细胞毒活性。Zhan 等从植物 *Fallugia paradoxa* 的根围内生真菌 *Aspergillus tubingensis* 中分离得到 1 个酮类化合物 Asperpyrone C (图 8, **83**), 该化合物具有抑制

HIV-1 整合酶的活性<sup>[57]</sup>。Bashyal 等从植物 *Quercus emoryi* 的内生真菌 *Alternaria tenuissima* QUE1Se 中分离得到 1 个聚酮类化合物 VI (图 8, **84**)<sup>[65]</sup>, 该化合物无抑制 HIV-1 病毒复制的活性。

### 1.3 酚类

目前 Bashyal 等从荒漠植物内生真菌中发现 5 个酚酸类化合物 Globosumone A–C (图 9, **85–87**), Orsellinic acid (图 9, **88**)和 Orcinol (图 9, **89**)。体外活性测试结果表明 Globosumone A 与 Globosumone

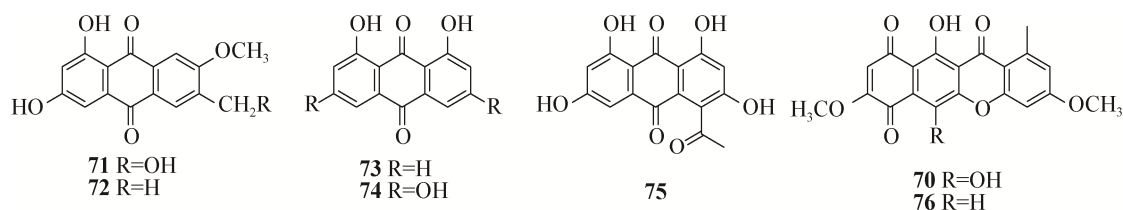


图 7 化合物 70–76 的结构

Figure 7 Structures of compounds 70–76

Note: 70: Bikaverin; 71–76: Anthraquinones.

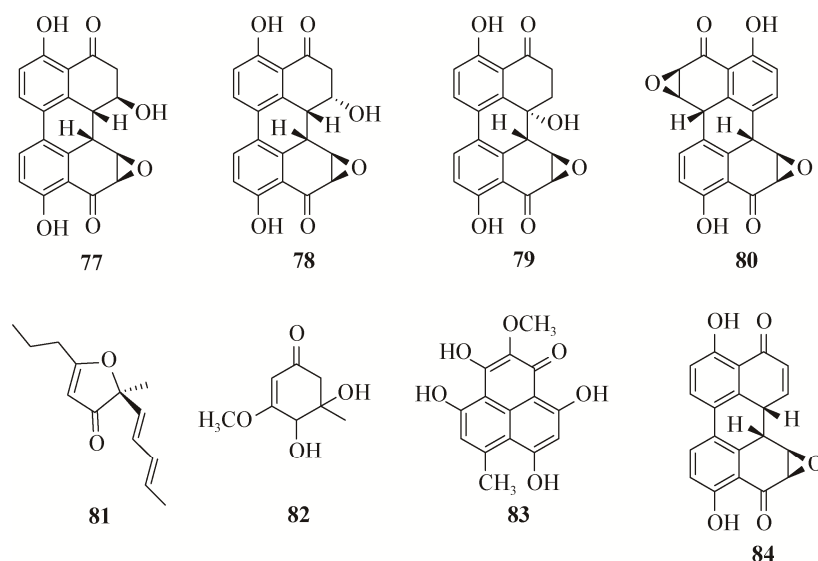


图 8 化合物 77-84 的结构

Figure 8 Structures of compounds 77-84

Note: 77: Alttoxins V; 78-80: Alttoxins I-III; 81: Terrefuranone; 82: 4*R*\*, 5*S*\*-dihydroxy-3-methoxy-5-methylcyclohex-2-enone; 83: Asperpyrone C; 84: Polyketides VI.

B 对人的乳腺癌细胞 MCF-7、中枢神经系统癌细胞 SF-268 和非小细胞肺癌细胞 NCI-H460 具有中等抑制活性<sup>[56]</sup>。本实验室从腾格里沙漠植物沙蒿的内生真菌 *Embellisia chlamydospora* 中发现 3 个酚类化合物 Barceloneic acid A (图 9, 90)、Barceloneic lactone (图 9, 91) 和 2'-*O*-methyl-barceloneate (图 9, 92)<sup>[66]</sup>, 其中化合物 Barceloneic lactone 和 2'-*O*-methyl-barceloneate 具有显著的抑制拟南芥种子根生长的活性<sup>[67]</sup>。

## 1.4 萜类

### 1.4.1 倍半萜

Wijeratne 等从索诺兰沙漠植物 *Opuntia versicolor* 的根内生真菌 *Aspergillus terreus* 中分离得到 4 个倍半萜类化合物 (+)-5,6-Dihydro-6-methoxyterrecyclic acid A (图 10, 93)、(+)-5,6-Dihydro-6-hydroxyterrecyclic acid A (图 10, 94)、(+)-Terrecyclic acid A (图 10, 95) 和 (-)-Quadron (图 10, 96)。活性测结果表明这 4 个化合物对人的非小细胞肺癌细胞 NCI-H460、乳腺

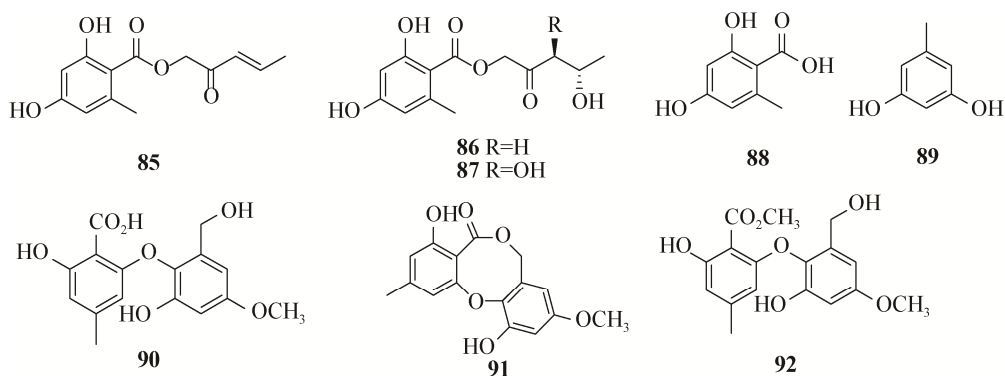


图 9 化合物 85-92 的结构

Figure 9 Structures of compounds 85-92

Note: 85-87: Globosumone A-C; 88: Orsellinic acid; 89: Orcinol; 90: Barceloneic acid A; 91: Barceloneic lactone; 92: 2'-*O*-methyl-barceloneate.

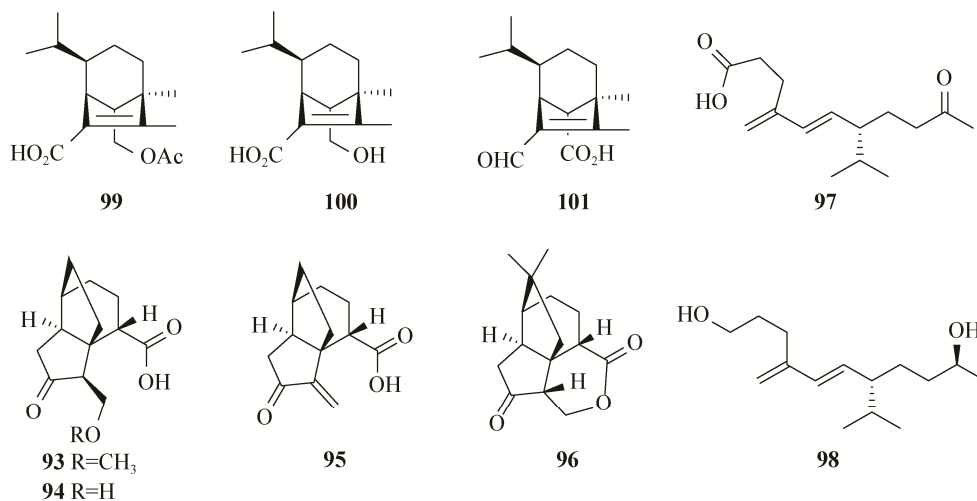


图 10 化合物 93–101 的结构

Figure 10 Structures of compounds 93–101

Note: **93**: (+)-5,6-Dihydro-6-methoxyterrecyclic acid A; **94**: (+)-5,6-dihydro-6-hydroxyterrecyclic acid A; **95**: Terrecyclic acid A; **96**: (-)-Quadrone; **97**: Tricinonoic acid; **98**: Tricindiol; **99**: Acetylated helminthosporic acid; **100**: Helminthosporic acid; **101**: Helminthosporal acid.

癌细胞 MCF-7、中枢神经胶质瘤细胞 SF-268 均显示中等抑制活性<sup>[68]</sup>。Bashyal 等从索诺兰沙漠植物 *Rumes hymenosepalus* 的根组织内生真菌 *Fusarium tricinctum* 中分离得到 2 个新的不规则倍半萜类化合物 Tricinonoic acid (图 10, **97**)和 Tricindiol (图 10, **98**)<sup>[54]</sup>, 该类化合物并无细胞毒活性及抗菌活性。本实验室从哈巴湖荒漠植物猪毛菜内生真菌 *Cochliobolus satives* 中分离得到 3 个倍半萜类化合物 Acetylated helminthosporic acid (图 10, **99**)、Helminthosporic acid (图 10, **100**)和 Helminthosporal acid (图 10, **101**)<sup>[69]</sup>(待发表), 其中化合物 **100** 对人

的肝癌细胞 HepG2、乳腺癌细胞 MCF-7、宫颈癌细胞 Hela 具有中等抑制活性。该结果进一步丰富了倍半萜类化合物的类型。

#### 1.4.2 倍半萜醌类

Wijeratne 等从荒漠植物内生真菌中共发现 6 个倍半萜醌类化合物。Tauranin (图 11, **103**)是从索诺兰沙漠植物 *Platycladus orientalis* 的内生真菌 *Phyllosticta spinarum* 中分离得到的倍半萜醌类化合物, 对非小细胞肺癌细胞 NCI-H460、乳腺癌细胞 MCF-7、中枢神经胶质瘤细胞 SF-268、前列腺癌细胞 PC-3M 和胰腺癌细胞 MIA Pa Ca-2 均具有一定的抑制活性, IC<sub>50</sub> 值

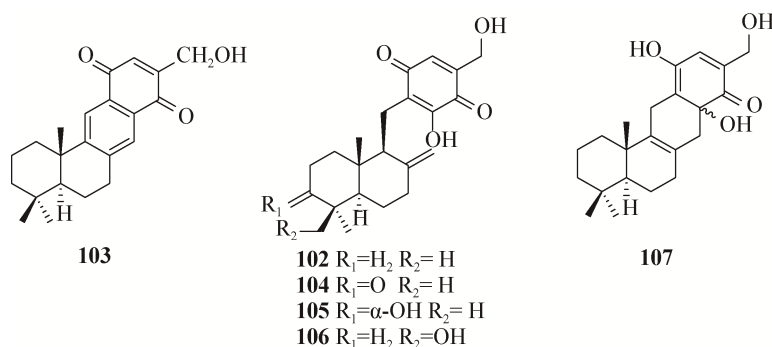


图 11 化合物 102–107 的结构

Figure 11 Structures of compounds 102–107

Note: **102**: (+)-(5*S*,10*S*)-4'-hydroxymethylcyclozaronone; **103**: Tauranin; **104**: 3-Ketotauranin; **105**: 3α-Hydroxytauranin; **106**: 12-Hydroxytauranin; **107**: Phyllospinarone.

分别为 4.3、1.5、1.8、3.5 和 2.8  $\mu\text{mol/L}$ 。此外从该菌株中还分离出其它 5 个倍半萜醌类化合物, 分别为 (+)-(5*S*,10*S*)-4'-hydroxymethylcyclozonarone (图 11, **102**)、3-Ketotauranin (图 11, **104**)、3 $\alpha$ -Hydroxytauranin (图 11, **105**)、12-Hydroxytauranin (图 11, **106**)和 Phyllospinarone (图 11, **107**), 该类化合物均无细胞毒活性<sup>[70]</sup>。

### 1.5 环肽类

Zhan 等从荒漠植物内生真菌中共分离得到 2 个肽类化合物, 分别为从荒漠植物 *Ephedra fasciculata* 的内生真菌 *Fusarium oxysporum* 中分离得到的 Beauvericin (图 12, **108**)<sup>[53]</sup>及从荒漠植物 *Fallugia paradoxa* 的内生真菌 *Aspergillus tubingensis* 中分离得到的 Malformin A1 (图 12, **109**)<sup>[57]</sup>。这 2 个化合物均具有细胞毒活性, 其中 Malformin A1 (图 12, **109**)的细胞毒活性显著, 表现为对人的非小细胞肺癌细胞 NCI-H460、乳腺癌细胞 MCF-7、中枢神经胶质瘤细胞 SF-268、胰腺癌细胞 MIA Pa Ca-2、人胚胎肺成纤维细胞 WI-38 均具有很强的抑制作用。

## 2 总结与展望

草原与荒漠植物内生真菌生存环境特殊, 化学研究相对少, 目前已经逐步成为结构新颖活性化合物发现的一个新宝库。随着仪器设备升级换代、分离和检测技术快速更新, 目前很容易分离得到植物

内生真菌中产生的微量成分, 并在短时间内解析其结构包括其绝对构型, 解决了植物内生真菌产生的次生代谢产物是什么的问题; 同时随着大范围学科交叉, 如基因组学、生物信息学、分子遗传学等多个学科介入到真菌次生代谢产物方面的研究, 能解决这些次生代谢产物是如何从基因到蛋白, 到最后目标化合物的问题。但是植物内生真菌为什么产生这些次生代谢产物, 以及次生代谢产物潜在的化学生态或生物功能是什么等这些问题仍然没有完全阐释清楚。中国北方地域辽阔, 横跨沙漠、荒漠与草原等多种自然地理生态环境, 孕育出独特的植物类群, 由于不同的自然环境与植被类型, 从而形成独特的植物内生真菌类群和随之产生不同结构类型与生态功能的次生代谢产物。本实验室最近启动了中国北方草原与荒漠地区植物内生真菌次生代谢产物方面的研究, 从国内宁夏、甘肃、青海和新疆等省份的草原和荒漠地区收集大量植物内生真菌, 初步对几株内生真菌进行了次生代谢产物结构与功能方面研究, 从中发现大量结构新颖与活性显著的次生代谢产物(部分结果已发表)<sup>[64,67,71]</sup>。笔者认为未来中国北方草原与荒漠植物内生真菌次生代谢产物的研究应注重 3 个发展方向(图 13): (1) 不同生境植物内生真菌的收集与次生代谢产物结构研究。收集中国北方草原与荒漠植物内生真菌, 特别是具有垂直传播特性的内生真菌, 构建内生真菌

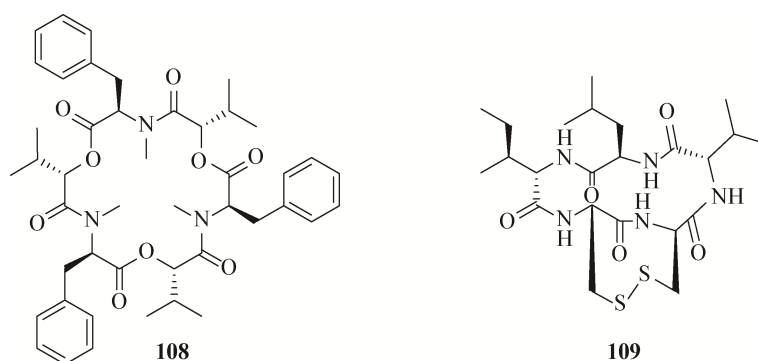


图 12 化合物 108–109 的结构

Figure 12 Structures of compounds 108–109

Note: **108**: Beauvericin; **109**: Malformin A1.

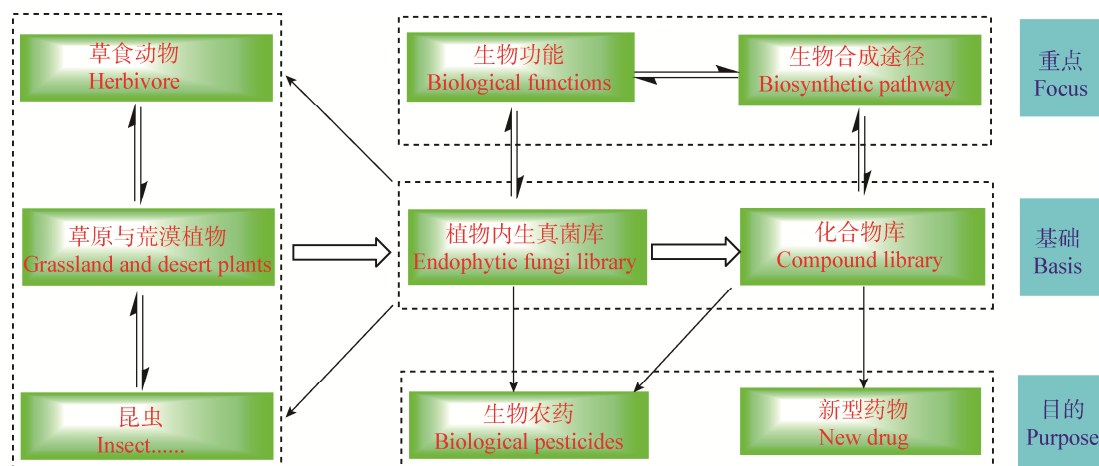


图 13 草原与荒漠植物内生真菌次生代谢产物研究示意图

Figure 13 Diagram of secondary metabolites investigation of endophytic fungi from grass land and desert plants

库；并对其进行系统的化学研究，获得不同结构类型化合物，构建内生真菌化合物库。内生真菌库与化合物库的构建将为后续工作提供重要的研究基础。(2) 阐明重要内生真菌次生代谢产物的生态或生物功能。垂直传播的植物内生真菌主要靠种子进行传播，如禾本科植物内生真菌与“疯草”植物内生真菌等，该类植物内生真菌与宿主植物之间相互作用密切，能产生一些具有重要生态或生物学功能的次生代谢产物，而阐明这些化合物的生态或生物功能必将为新型生物农药或新药研发提供重要前体化合物。(3) 具有重要生态或生物功能内生真菌次生代谢产物生物合成途径与合成生物学研究。基于基因组学、生物信息学、分子遗传学与化学等多个学科，阐明具有重要生态或生物功能内生真菌次生代谢产物生物合成途径，通过合成生物手段下调(有害化合物)或上调(有用化合物)植物内生真菌中目标次生代谢产物的含量(“减毒增效”)。这三者之间植物内生真菌库与化合物库的构建是基础，生态与生物功能，生物合成途径的研究是重点，最终的目的是为新型生物农药与新型药物研发提供重要研究基础(图 13)。

## REFERENCES

- [1] Zhang HW, Song YC, Tan RX. Biology and chemistry of endophytes[J]. Natural Product Reports, 2006, 23(5): 753-771
- [2] Ding G, Song YC, Chen JR, et al. Chaetoglobosin U, a cytochalasan alkaloid from endophytic *Chaetomium globosum* IFB-E019[J]. Journal of Natural Products, 2006, 69(2): 302-304
- [3] Tan RX, Zou WX. Endophytes: a rich source of functional metabolites[J]. Natural Product Reports, 2001, 18(4): 448-459
- [4] Ma YM, Li Y, Liu JY, et al. Anti-*Helicobacter pylori* metabolites from *Rhizoctonia* sp. Cy064, an endophytic fungus in *Cynodon dactylon*[J]. Fitoterapia, 2004, 75(5): 451-456
- [5] Gunatilaka AAL. Natural products from plant-associated microorganisms: distribution, structural diversity, bioactivity, and implications of their occurrence[J]. Journal of Natural Products, 2006, 69(3): 509-526
- [6] Macias-Rubalcava ML, Sánchez-Fernández RE. Secondary metabolites of endophytic *Xylaria* species with potential applications in medicine and agriculture[J]. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 2017, 33(1): 15
- [7] Martinez-Klimova E, Rodríguez-Peña K, Sánchez S. Endophytes as sources of antibiotics[J]. Biochemical Pharmacology, 2017, 134: 1-17
- [8] Zhao J, Shan T, Mou Y, et al. Plant-derived bioactive compounds produced by endophytic fungi[J]. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2011, 11(2): 159-168
- [9] Mousa WK, Raizada MN. The diversity of anti-microbial secondary metabolites produced by fungal endophytes: an interdisciplinary perspective[J]. Frontiers in Microbiology, 2013, 4: 65
- [10] Pusztahelyi T, Holb IJ, Pócsi I. Secondary metabolites in fungus-plant interactions[J]. Frontiers in Plant Science, 2015, 6: 573
- [11] Shen Y, Xu QL, Cheng P, et al. Aromatic polyketides from a caterpillar associated *Alternaria* sp.[J]. Tetrahedron Letters, 2017, 58(31): 3069-3072
- [12] Wu HM, Lin LP, Xu QL, et al. Nodupetide, a potent insecticide and antimicrobial from *Nodulisporium* sp. associated with *Riptortus pedestris*[J]. Tetrahedron Letters, 2017, 58(7): 663-665
- [13] Tian J, Lai DW, Zhou LG. Secondary metabolites from *Acremonium fungi*: diverse structures and bioactivities[J]. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2017, 17(7): 603-632
- [14] Cook D, Gardner DR, Pfister JA. Swainsonine-containing plants and their relationship to endophytic fungi[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(30): 7326-7334
- [15] Cook D, Gardner DR, Roper JM, et al. Fungicide treatment and

- clipping of *Oxytropis sericea* does not disrupt swainsonine concentrations[J]. *Toxicon*, 2016, 122: 26-30
- [16] Colegate SM, Dorling PR, Huxtable CR. A spectroscopic investigation of swainsonine: an  $\alpha$ -mannosidase inhibitor isolated from *Swainsona canescens*[J]. *Australian Journal of Chemistry*, 1979, 32(10): 2257-2264
- [17] Molyneux RJ, James LF. Loco intoxication: indolizidine alkaloids of spotted locoweed (*Astragalus lentiginosus*)[J]. *Science*, 1982, 216(4542): 190-191
- [18] Cao GR, Li SJ, Duan DX, et al. The isolation and identification of toxic components from *Oxytropis ochrocephala*[J]. *Acta Universitatis Septentrionalis Occidentis, Agriculture*, 1989, 17(3): 1-8 (in Chinese)  
曹光荣, 李绍君, 段得贤, 等. 黄花棘豆有毒成分的分离与鉴定[J]. *西北农业大学学报*, 1989, 17(3): 1-8
- [19] Wang Q, Nagao H, Li YL, et al. *Embellisia oxytropis*, a new species isolated from *Oxytropis kansuensis* in China[J]. *Mycotaxon*, 2006, 95: 255-260
- [20] Braun K, Romero J, Liddell C, et al. Production of swainsonine by fungal endophytes of locoweed[J]. *Mycological Research*, 2003, 107: 980-988
- [21] Yang GD, Gao R, Wang Y, et al. Determination of swainsonine in the endophytic *Undifilum* fungi by high-performance liquid chromatography with evaporative light-scattering detector[J]. *Toxicon*, 2012, 60(1): 44-49
- [22] Santos FM, Latorre AO, Hueza IM, et al. Increased antitumor efficacy by the combined administration of swainsonine and cisplatin *in vivo*[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(12): 1096-1101
- [23] Shi Y, Li M, Xu F. A review of the research on the components of swainsonine in swainsonine[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 1999, 22(1): 47-49 (in Chinese)  
石勇, 李梅, 徐峰. 疯草毒性成分苦马豆素的研究概况[J]. *中草药*, 1999, 22(1): 47-49
- [24] Li ZC, Huang Y, Dong F, et al. Swainsonine promotes apoptosis in human oesophageal squamous cell carcinoma cells *in vitro* and *in vivo* through activation of mitochondrial pathway[J]. *Journal of Biosciences*, 2012, 37(S1): 1005-1016
- [25] Sunkara PS, Bowlin TL, Liu PS, et al. Antiretroviral activity of castanospermine and deoxynojirimycin, specific inhibitors of glycoprotein processing[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1987, 148(1): 206-210
- [26] Molyneux RJ, Roitman JN, Dunnheim G, et al. 6-Epicastanospermine, a novel indolizidine alkaloid that inhibits  $\alpha$ -glucosidase[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1986, 251(2): 450-457
- [27] Tan GT, Pezzuto JM, Kinghorn AD, et al. Evaluation of natural products as inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase[J]. *Journal of Natural Products*, 1991, 54(1): 143-154
- [28] Huang X, Liang JP, Gao XD, et al. Research advance on sources, pharmacological effects and detection methods of swainsonine[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2016, 47(6): 1075-1085 (in Chinese)  
黄鑫, 梁剑平, 高旭东, 等. 苦马豆素的来源、药理作用及检测方法研究进展[J]. *畜牧兽医学报*, 2016, 47(6): 1075-1085
- [29] Humphries MJ, Matsumoto K, White SL, et al. Augmentation of murine natural killer cell activity by swainsonine, a new antimetastatic immunomodulator[J]. *Cancer Research*, 1988, 48(6): 1410-1415
- [30] Bowlin TL, McKown BJ, Kang MS, et al. Potentiation of human lymphokine-activated killer cell activity by swainsonine, an inhibitor of glycoprotein processing[J]. *Cancer Research*, 1989, 49(15): 4109-4113
- [31] Yagita M, Saksela E. Swainsonine, an inhibitor of glycoprotein processing, enhances cytotoxicity of large granular lymphocytes[J]. *Scandinavian Journal of Immunology*, 1990, 31(3): 275-282
- [32] Das PC, Roberts JD, White SL, et al. Activation of resident tissue-specific macrophages by swainsonine[J]. *Oncology Research*, 1995, 7(9): 425-433
- [33] Hueza IM, Górniak SL. The immunomodulatory effects of *Ipomoea carnea* in rats vary depending on life stage[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2011, 30(10): 1690-1700
- [34] Ye SJ, Liu JL, Huang WP. Progress in the synthesis of anticancer natural product swainsonine[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 2009, 29(5): 689-695 (in Chinese)  
叶思杰, 刘建利, 黄伟平. 抗癌天然产物苦马豆素的合成研究进展[J]. *有机化学*, 2009, 29(5): 689-695
- [35] Bai XN, Yu YT, Zhao QM, et al. Advances in biosynthesis of swainsonine[J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2016, 37(5): 92-98 (in Chinese)  
白晓南, 余永涛, 赵清梅, 等. 苦马豆素生物合成研究进展[J]. *动物医学进展*, 2016, 37(5): 92-98
- [36] Zhang LL, Yu YT, He SH, et al. Influence of different factors on swainsonine production in fungal endophyte from locoweed[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2015, 46(1): 163-173 (in Chinese)  
张蕾蕾, 余永涛, 何生虎, 等. 不同因素对疯草内生真菌合成苦马豆素的影响[J]. *畜牧兽医学报*, 2015, 46(1): 163-173
- [37] Chen JP, Zhao BY, Lu H, et al. The fermentation condition optimization of swainsonine-producing endophyte *Aspergillus ustus*[J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2013, 33(3): 423-427 (in Chinese)  
陈基萍, 赵宝玉, 路浩, 等. 产苦马豆素菌株 *Aspergillus ustus* 发酵工艺研究[J]. *中国兽医学报*, 2013, 33(3): 423-427
- [38] Ma Y, Lu H, Zhao BY, et al. Screening and identification of swainsonine-secreting fungal[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2010, 41(5): 621-629 (in Chinese)  
马尧, 路浩, 赵宝玉, 等. 产苦马豆素真菌的筛选与鉴定[J]. *畜牧兽医学报*, 2010, 41(5): 621-629
- [39] Tan XM, Chen AJ, Wu B, et al. Advance of swainsonine biosynthesis[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2017, 29: 417-422
- [40] Haarmann T, Rolke Y, Giesbert S, et al. Ergot: from witchcraft to biotechnology[J]. *Molecular Plant Pathology*, 2009, 10(4): 563-577
- [41] Schiff Jr PL. Ergot and its alkaloids[J]. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 2006, 70(5): 98
- [42] Jakubczyk D, Cheng JZ, O'Connor SE. Biosynthesis of the ergot alkaloids[J]. *Natural Product Reports*, 2014, 31(10): 1328-1338
- [43] He HX, Zhu P, Yue DC. The type, pharmacological activity and clinical application of ergot alkaloids[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 1992, 27(4): 198-200 (in Chinese)  
何惠霞, 朱平, 岳德超. 麦角碱的类型、药理活性及临床应用[J]. *中国药理学杂志*, 1992, 27(4): 198-200



- [44] Riedell WE, Kieckhefer RE, Petroski RJ, et al. Naturally-occurring and synthetic loline alkaloid derivatives: insect feeding behavior modification and toxicity[J]. *Journal of Entomological Science*, 1991, 26(1): 122-129
- [45] Gallagher RT, Campbell AG, Hawkes AD, et al. Ryegrass staggers: the presence of lolitrem neurotoxins in perennial ryegrass seed[J]. *New Zealand Veterinary Journal*, 1982, 30(11): 183-184
- [46] Gloer JB. Antiinsectan natural products from fungal sclerotia[J]. *Accounts of Chemical Research*, 1995, 28(8): 343-350
- [47] Tanaka A, Tapper BA, Popay A, et al. A symbiosis expressed non-ribosomal peptide synthetase from a mutualistic fungal endophyte of perennial ryegrass confers protection to the symbiotum from insect herbivory[J]. *Molecular Microbiology*, 2005, 57(4): 1036-1050
- [48] Koulman A, Lane GA, Christensen MJ, et al. Peramine and other fungal alkaloids are exuded in the guttation fluid of endophyte-infected grasses[J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(3): 355-360
- [49] Johnson MC, Dahlman DL, Siegel MR, et al. Insect feeding deterrents in endophyte-infected tall fescue[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1985, 49(3): 568-571
- [50] Panaccione DG, Beaulieu WT, Cook D. Bioactive alkaloids in vertically transmitted fungal endophytes[J]. *Functional Ecology*, 2014, 28(2): 299-314
- [51] He J, Wijeratne EMK, Bashyal BP, et al. Cytotoxic and other metabolites of *Aspergillus* inhabiting the rhizosphere of Sonoran desert plants[J]. *Journal of Natural Products*, 2004, 67(12): 1985-1991
- [52] Zhou GX, Wijeratne EMK, Bigelow D, et al. Aspochalasins I, J, and K: three new cytotoxic cytochalasins of *Aspergillus flavipes* from the rhizosphere of *Ericameria laricifolia* of the Sonoran desert[J]. *Journal of Natural Products*, 2004, 67(3): 328-332
- [53] Zhan JX, Burns AM, Liu MX, et al. Search for cell motility and angiogenesis inhibitors with potential anticancer activity: beauvericin and other constituents of two endophytic strains of *Fusarium oxysporum*[J]. *Journal of Natural Products*, 2007, 70(2): 227-232
- [54] Bashyal BP, Gunatilaka AAL. Tricinonoic acid and tricindiol, two new irregular sesquiterpenes from an endophytic strain of *Fusarium tricinctum*[J]. *Natural Product Research*, 2010, 24(4): 349-356
- [55] Wijeratne EMK, Turbyville TJ, Fritz A, et al. A new dihydroxanthone from a plant-associated strain of the fungus *Chaetomium globosum* demonstrates anticancer activity[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006, 14(23): 7917-7923
- [56] Bashyal BP, Wijeratne EMK, Faeth SH, et al. Globosumones A-C, cytotoxic orsellinic acid esters from the Sonoran desert endophytic fungus *Chaetomium globosum*[J]. *Journal of Natural Products*, 2005, 68(5): 724-728
- [57] Zhan JX, Gunaherath GMKB, Wijeratne EMK, et al. Asperpyrone D and other metabolites of the plant-associated fungal strain *Aspergillus tubingensis*[J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(3): 368-372
- [58] Wijeratne EMK, Paranagama PA, Gunatilaka AAL. Five new isocoumarins from Sonoran desert plant-associated fungal strains *Paraphaeosphaeria quadrisepata* and *Chaetomium chiversii*[J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(36): 8439-8446
- [59] Edrada RA, Wray V, Berg A, et al. Novel spiciferone derivatives from the fungus *Drechslera hawaiiensis* isolated from the marine sponge *Callyspongia aerizusa*[J]. *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of Biosciences*, 2000, 55(3/4): 218-221
- [60] Zhan J, Wijeratne EM, Seliga CJ, et al. A new anthraquinone and cytotoxic curvularins of a *Penicillium* sp. from the rhizosphere of *Fallugia paradoxa* of the Sonoran desert[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2004, 57(5): 341-344
- [61] Paranagama PA, Wijeratne EMK, Gunatilaka AAL. Uncovering biosynthetic potential of plant-associated fungi: effect of culture conditions on metabolite production by *Paraphaeosphaeria quadrisepata* and *Chaetomium chiversii*[J]. *Journal of Natural Products*, 2007, 70(12): 1939-1945
- [62] Turbyville TJ, Wijeratne EMK, Liu MX, et al. Search for Hsp90 inhibitors with potential anticancer activity: isolation and SAR studies of radicicol and monocillin I from two plant-associated fungi of the Sonoran desert[J]. *Journal of Natural Products*, 2006, 69(2): 178-184
- [63] Shen WY, Mao HQ, Huang Q, et al. Benzenediol lactones: a class of fungal metabolites with diverse structural features and biological activities[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 97: 747-777
- [64] Li LY, Sun BD, Zhang GS, et al. Polyketides with different post-modifications from desert endophytic fungus *Paraphoma* sp.[J]. *Natural Product Research*, 2017, 32(8), 939-943
- [65] Bashyal BP, Wellensiek BP, Ramakrishnan R, et al. Altertoxins with potent anti-HIV activity from *Alternaria tenuissima* QUE1Se, a fungal endophyte of *Quercus emoryi*[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2014, 22(21): 6112-6116
- [66] Overy DP, Larsen TO, Dalsgaard PW, et al. Andrastin A and barceloneic acid metabolites, protein farnesyl transferase inhibitors from *Penicillium albocoremium*: chemotaxonomic significance and pathological implications[J]. *Mycological Research*, 2005, 109(11): 1243-1249
- [67] Li LY, Zhang XY, Sun BD, et al. Phenolic acid analogs from the endophytic fungus *Embellisia chlamydospora* isolated from desert medicinal plant *Artemisia desertorum*[J]. *Mycosystema*, 2018, 37: 88-94
- [68] Wijeratne EMK, Turbyville TJ, Zhang ZG, et al. Cytotoxic constituents of *Aspergillus terreus* from the rhizosphere of *Opuntia versicolor* of the Sonoran desert[J]. *Journal of Natural Products*, 2003, 66(12): 1567-1573
- [69] Pena-Rodriguez LM, Armingeon NA, Chilton WS. Toxins from weed pathogens. I. Phytotoxins from a *Bipolaris* pathogen of Johnson grass[J]. *Journal of Natural Products*, 1988, 51(5): 821-828
- [70] Wijeratne EMK, Paranagama PA, Marron MT, et al. Sesquiterpene quinones and related metabolites from *Phyllosticta spinarum*, a fungal strain endophytic in *Platycladus orientalis* of the Sonoran desert[J]. *Journal of Natural Products*, 2008, 71(2): 218-222
- [71] Tan XM, Li LY, Sun LY, et al. Spiciferone analogs from an endophytic fungus *Phoma betae* collected from desert plants in West China[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2018. DOI: 10.1038/s41429-018-0037-z