



丁刚

博士, 研究员, 中国菌物学会终身会员, 中国菌物化学委员会委员, 北京天然药物专业委员会委员。主要从事互惠共生真菌源次级代谢产物结构和功能、生物合成与真菌毒素降解、结构鉴定与生物防治等方面的研究。已经在《Journal of Natural Products》《Organic Letters》《Chemical Communication》《Journal of Agriculture and Food Chemistry》《Phytochemistry》《ISME Journal》等杂志上发表论文 50 余篇; 在植物内生真菌代谢物方面的研究获教育部自然科学一等奖 1 项; 参与编著《天然有机化合物核磁共振碳谱集》。

一株特殊生境荒漠药用植物沙蓬内生真菌 *Rhinoctadiella similis* 中苯甲酸大环内酯化合物

李露莹¹ 王彦多¹ 刘振亮² 孙炳达³ 于猛¹ 牛树彬⁴ 丁刚¹

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 山东第一医科大学 (山东省医学科学院) 化学与制药工程学院 山东 泰安 271016

③ 中国科学院微生物研究所中国普通微生物菌种保藏管理中心 北京 100101

④ 北京城市大学生物医药学院 北京 450046

摘要: 从一株特殊生境荒漠药用植物沙蓬的内生真菌 *Rhinoctadiella similis* 中分离得到 4 个苯甲酸大环内酯化合物, 包括 2 个新化合物 rhinoctactones E (2) 和 F (1)、2 个已知化合物 8,9-dihydrogreensporone D (3) 和 8,9-dihydrogreensporone A (4)。基于高分辨质谱与核磁共振谱数据以及相关文献比对, 确定了新化合物与已知化合物的结构。化合物 1 和 2 是一对立体异构体, 在大环内酯环中并有一个呋喃环, 这种环系统在自然界比较稀少。化合物 1-4 对 3 株肿瘤细胞株和植物病原真菌没有抑制活性。本结果进一步丰富了该真菌的化学成分研究, 暗示特殊生境荒漠植物内生真菌具有产生结构新颖的次级代谢产物的潜力, 是发现新活性天然产物的一个新的重要宝库; 此外, 根据化合物的结构特征与生物活性结果, 本文还探讨了这些化合物潜在的生态学功能。

关键词: 特殊生境, 荒漠植物, 沙蓬, 内生真菌, *Rhinoctadiella similis*, 苯甲酸大环内酯

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程协同创新团队项目 (2017-I2M-4-004); 国家自然科学基金 (31570340); 天然药物生物活性物质和功能国家重点实验室开放基金 (GTZK201903)

Supported by CAMS Initiative for Innovative Medicine (2017-I2M-4-004), the National Natural Science Foundation of China (31570340), and National Key Laboratory of Bioactive Substances and Functions of Natural Drugs (GTZK201903).

✉ Corresponding author. E-mail: gding@implad.ac.cn

△ Contributed equally to this article.

ORCID: DING Gang (0000-0002-7297-116X)

Received: 2019-06-05, accepted: 2019-07-02

[引用本文] 李露莹, 王彦多, 刘振亮, 孙炳达, 于猛, 牛树彬, 丁刚, 2020. 一株特殊生境荒漠药用植物沙蓬内生真菌 *Rhino­cladiella similis* 中苯甲酸大环内酯化合物. 菌物学报, 39(3): 589-598

Li LY, Wang YD, Liu ZL, Sun BD, Yu M, Niu SB, Ding G, 2020. Resorcylic acid analogs from the desert plant endophytic fungus *Rhino­cladiella similis*. Mycosystema, 39(3): 589-598

Resorcylic acid analogs from the desert plant endophytic fungus *Rhino­cladiella similis*

LI Lu-Ying¹ WANG Yan-Duo¹ LIU Zhen-Liang² SUN Bing-Da³ YU Meng¹ NIU Shu-Bin⁴
DING Gang¹

①Key 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

②College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Tai'an, Shandong 271016, China

③China General Microbiological Culture Collection Center, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

④School of Biological Medicine, Beijing City University, Beijing 450046, China

Abstract: Four resorcylic acid lactones (**1–4**) including two new analogs rhinoclactones E (**2**) and F (**1**), and two known ones 8,9-dihydrogreensporone D (**3**) and 8,9-dihydrogreensporone A (**4**) were isolated from the endophytic fungus *Rhino­cladiella similis* collected from desert plant *Agriophyllum squarrosum*. The structures of the two new compounds (**1** and **2**) were determined on the basis of HRESI-MS and NMR data in comparison with the data of literatures. Compounds **1** and **2** are a pair of stereo-isomers with a unique furan ring fused in the macrolide ring, which are rare in nature. Compounds **1–4** showed no inhibitory effects against three cancer cell lines and plant pathogens. The results imply that endophytic fungi inhabiting desert plants have potential to produce secondary metabolites with novel structures, and are one of vital resources for natural product discovery. Based on the structural features and biological effects, the possible ecological role of these compounds (**1–4**) was suggested.

Key words: special bioenvironment, desert plant, *Agriophyllum squarrosum*, endophytic fungi, *Rhino­cladiella similis*, resorcylic acid lactones

大量研究表明天然产物特别是新颖骨架小分子依旧是药物（农药）活性分子的重要源泉（Newman & Cragg 2016; 王开梅等 2018）。随着分析与制备技术的更新与发展,核磁共振与单晶技术的普及以及天然产物数据库信息检索的便捷,发现、分离与结构解析微量成分（发现新结构概率高）已经变得相对容易。然而规模化

学筛选微生物资源,从中发现新颖结构特别是新骨架化合物的概率逐渐降低。为解决上述天然产物新颖结构发现的瓶颈问题,目前微生物天然产物发现研究主要向两大方向发展: 1) 基于不同方法激活沉默基因簇。微生物在普通培养条件下,绝大部分基因簇沉默或低表达,其代谢潜力往往被低估。因此,大量未知(新)化合物未被

发现。针对上述问题,科研界引入多种方法包括采用不同培养基(加入诱导剂如化学表观试剂 DNA 甲基化酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、共培养等)、过量表达全局调控因子(LaeA)、过量表达专一调控因子、分子表观调控、异源表达等方法激活沉默基因簇(one strain, many compounds)来挖掘新颖结构化合物(Bergmann *et al.* 2007; Rutledge & Challis 2015; Jiang *et al.* 2016; Wang *et al.* 2017; 王开梅等 2018); 2) 从特殊生境微生物资源中发现新结构化合物。在过去几十年间,由于对普通生境来源的微生物进行了大规模化学筛选,从中发现新颖结构化合物的概率越来越低。随着新技术与设备的更新换代,目前已可以从特殊生境中获得一些微生物资源,譬如深海微生物(Fan *et al.* 2018; Huang *et al.* 2018; Liu *et al.* 2018; Tortorella *et al.* 2018; 曾奇等 2018)、极地与冰川微生物(丁壮等 2014; Tian *et al.* 2017; Kim *et al.* 2018; Robertson *et al.* 2018; Yu *et al.* 2018a, 2018b)、荒漠(植物内生)微生物(He *et al.* 2004; Zhou *et al.* 2004; Bashyal *et al.* 2005; Turbyville *et al.* 2006; Zhan *et al.* 2007; Wijeratne *et al.* 2008; Bashyal & Gunatilaka 2010; Tan *et al.* 2018; Song *et al.* 2019)、厌氧微生物(Lincke *et al.* 2010; Behnken & Hertweck 2012; Li *et al.* 2012; Pidot *et al.* 2014; Maja *et al.* 2018; Li *et al.* 2019a)、昆虫共生微生物(Wang *et al.* 2015; Kang *et al.* 2016; Um *et al.* 2016; Beemelmans *et al.* 2017; Wyche *et al.* 2017; Ethan *et al.* 2018; Guo *et al.* 2018)与肠道菌群等(Donia & Fischbach 2015; Zipperer *et al.* 2016; Mousa *et al.* 2017),从这些特殊生境微生物中,已发现大量结构新颖与活性显著的次级代谢产物,有些已经成为药物(农药)先导分子。

荒漠植物由于生存环境特殊(荒漠地域温差大、紫外照射强、水分少、盐碱高与寡营养等环境),内生真菌从宿主植物所获得营养和生存空

间很少,物种内部或种间的竞争更加激烈,同时与宿主植物之间的相互作用或对抗也更加紧密或激烈,极有可能产生结构独特与具有不同化学生态、生物活性或信息交流功能的次级代谢产物。目前,针对这类特殊生境来源真菌的化学研究相对薄弱。国外主要是亚利桑那大学 Gunatilaka 教授团队对索诺兰沙漠植物内生真菌的次级代谢产物进行研究(李露莹等 2018a, 2018b)。本课题组于 2017 年在国内首先启动特殊生境荒漠植物内生真菌化学成分研究,初步从该特殊生境微生物中分离得到一系列结构新颖与活性显著的次级代谢产物。前期从 1 株植物沙蓬的内生真菌 *Rhinochadiella similis* 的固体发酵物中发现一系列苯甲酸大环内酯类化合物(Li *et al.* 2019)。为进一步深入挖掘该内生真菌代谢潜力,从该菌株固体发酵物中获得 4 个类似物(1-4),包括 2 个稀少的苯甲酸大环内酯环并呋喃环的新颖结构(1 和 2)(图 1)。本文主要报道化合物的分离、结构解析;此外,基于化合物结构特征以及活性评价结果推测其可能的化学生态功能。

1 材料与方法

1.1 材料、试剂和仪器

1.1.1 供试菌株:植物内生菌 TL-1-3 由中国科学院微生物研究所菌种保藏中心孙炳达博士采集于中国宁夏腾格里沙漠植物沙蓬,经形态学及核糖体 RNA 的 ITS 序列分析鉴定为 *Rhinochadiella similis*, GenBank 登录号为 No. MF511725。菌种保存在中国医学科学院药用植物研究所天然药物化学中心。

1.1.2 试剂:色谱甲醇(Fisher, 美国),石油醚、二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯等其他试剂(北京化学试剂公司),柱层析硅胶、薄层层析硅胶 GF254、薄层层析硅胶 HG/T2354-92(青岛海洋化工有限公司),Sephadex LH-20(Pharmacia Co. Ltd., 瑞典)。

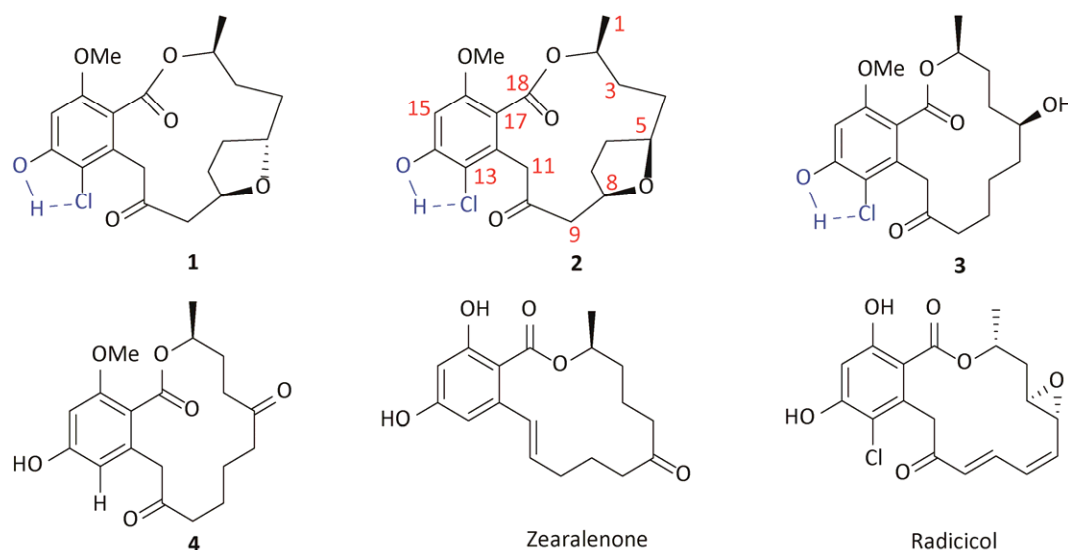


图1 化合物1-4、zearalenone和radicicol结构

Fig. 1 Structures of compounds 1-4, zearalenone and radicicol.

1.1.3 仪器：Perkin-Elmer 241 旋光仪（美国）；Beckman Coulter DU 800 紫外光谱仪（美国）；Shimadzu FTIR-8400S 红外光谱仪（日本）；Bruker AM600 核磁共振仪（德国）；LTQ Orbitrap XL spectrometer 质谱仪（Thermo scientific, 美国）；YMC ODS-C18 色谱柱（250mm×10mm, 5μm, 日本）；Lumtech K-501 半制备液相色谱仪（德国）；HDL 超净工作台（哈尔滨东联电子技术）；DHP-9012 型电热恒温培养箱（上海一恒科技有限公司）。

1.2 方法

1.2.1 菌株的发酵：植物内生菌 *Rhinoctadiella similis* 的发酵采用大米作为培养基。具体发酵过程为：每 500mL 的三角瓶加入 60g 大米和 80mL 蒸馏水，121℃ 灭菌 30min，冷却备用；真菌 *Rhinoctadiella similis* 在 PDA 平板上生长 5d，划成小块，在超净台中用接菌刀接种到大米培养基中，菌株共接种 40 瓶，在 25℃ 下静置培养 40d。

1.2.2 化合物的提取分离和纯化：发酵结束后，将乙酸乙酯分别倒入已经发酵好的培养瓶中，搅

拌均匀，并浸泡提取 24h，一共提取 3 次，减压回收溶剂后，得到粗提物 3.7g。取乙酸乙酯粗提物，经过常压硅胶柱色谱分离，石油醚-丙酮梯度洗脱（50:1-1:1），TLC 检测合并，共得到 9 个馏分 Fr.1-Fr.9。馏分 Fr.5（124mg，石油醚:丙酮=10:1）经半制备液相（甲醇:水=55:45，2mL/min，210nm）等度分离纯化得到化合物 4（ t_R 15.2min，9mg）和 1（ t_R 16min，1.2mg）。Fr.6（233mg，石油醚:丙酮=5:1）经硅胶柱层析分离，石油醚-丙酮梯度洗脱（6:1），TLC 检测合并，共得到 5 个馏分 Fr.6.1-Fr.6.5；Fr.6.2（90mg）经半制备液相（甲醇:水=55:45，2mL/min，210nm）等度分离纯化得到化合物 2（ t_R 15.3min，10.7mg）。Fr.8（86mg，石油醚:丙酮=2:1）经半制备液相（甲醇:水=50:50，2mL/min，210nm）等度分离纯化得到化合物 3（ t_R 14.9min，2.6mg）。

2 结果与分析

高分辨质谱确定 Rhinoclactone F（2）的分子式为 $C_{19}H_{23}ClO_6$ （理论值 m/z 405.1084 $[M+Na]^+$ ，计算值 405.1081），比 Rhinoclactone A 多一个氧，

少两个氢原子, 暗示多一个不饱和度, 表明化合物 **2** 结构中可能多了 1 个连氧的环 (Zhang *et al.* 2018)。氢谱、碳谱和 HMQC 相关谱揭示化合物 **2** 中含有 2 个甲基 (1 个双峰脂肪链上甲基, 1 个甲氧基), 6 个亚甲基, 3 个连氧的亚甲基, 6 个双键碳 (其中 2 个连有质子), 2 个羰基碳 (1 个为酮羰基, 1 个为酯羰基)。 ^1H ^1H -COSY 相关谱建立起一个孤立的自旋体系 (C1-C2-C3-C4-C5-C6-C7-C8-C9), 剩余部分主要通过 HMBC 相关谱进行连接。HMBC 相关谱中, H-7 与 C-13、C-14、C-16 和 C-17 有相关, -CH₂-11 与 C-12、C-13、C-17 有相关, 16-OCH₃ 与 C-16 相关, 以及 H-15 与 C-18 有远程相关, 证实化合物 **2** 中含有一个 5 取代的苯甲酸酯片段; 基于化学位移值与参考文献暗示 C-13 位连有一个 Cl 原子, C-14 位连有一个羟基, C-16 位连有一个甲氧基 (HMBC 相关分析); H-2 与酯羰基 C-18 有 HMBC 相关点, CH₂-11 与 CH₂-9

都和酮羰基 C-9 有相关, 证实化合物与 Rhinoclactone A 含有相同的结构片段 (Li *et al.* 2019); 分析 C-5 和 C-8 的 NMR 化学位移值, 表明这 2 个碳上都连有氧原子, 结合化合物 **2** 的分子式与不饱和度, C-5、C-6、C-7 和 C-8 应该与一个氧原子形成一个呋喃环; 在 HMBC 相关谱中, H-8 对 C-5 有相关点, 进一步支持以上推论 (图 2)。至此, 基于上述分析确定了化合物 **2** 的平面结构。

化合物 Rhinoclactone E (**1**) 的高分辨质谱和 NMR 谱图解析出其平面结构与化合物 **2** 相同 (互为立体异构体) (图 2)。考虑到化合物 **1**、**2** 与 Rhinoclactone A (绝对构型已经通过单晶确定) 来源于同一菌株, 具有相同的生物合成途径, 因此, 这两个化合物的 C-2 手性推测为 *S* 构型。仔细分析化合物 **1** 和 **2** 的 NMR 数据特别是耦合常数发现, CH₂-9 的化学位移值与耦合常数几乎

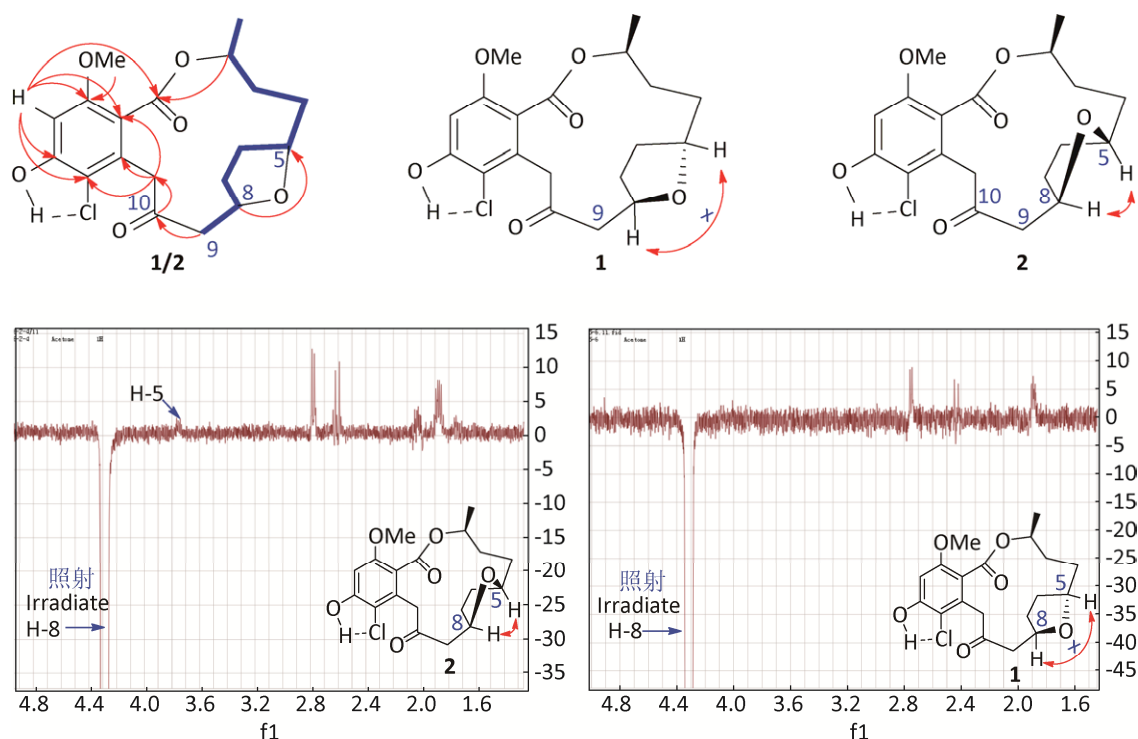


图 2 化合物 **1** 和 **2** 的 ^1H ^1H -COSY、HMBC 和 NOED 相关图

Fig. 2 ^1H ^1H -COSY, HMBC and NOED diagrams of compounds **1** and **2**.

完全相同,暗示 C-8 位的手性一致;在 NOED 谱中,照射化合物 **2** 的 H-8 信号, H-5 信号有小的增益,而照射化合物 **1** 的 H-8 信号, H-5 信号没有增益,表明化合物 **2** 中 H-5 和 H-8 在呋喃环的同侧,化合物 **1** 中这两个质子方向相反,因此确定了化合物 **1** 和 **2** 的相对构型(图 2)。在前期研究中,本课题组通过 Mosher 反应确定了化合物 Rhinoclactone E 结构 C-8 的手性为 *R* 构型。考虑到化合物 **1** 和 **2** 在 CH₂-9 的化学位移值与耦合常数几乎与 Rhinoclactone E 的完全一致,且具有相同的生物合成途径,因此,推测两个化合物中 C-8 的手性也为 *R*,而 C-5 在化合物 **2** 和 **1** 的构型分别为 *R* 和 *S*(图 3)(Li *et al.* 2019b)。化合物 **1**、**2** 与 Greensporone F 具有相同的平面结构,但是 C-5 和 C-8 的构型不同(El-Elmat *et al.* 2014)。

对化合物(**1-4**)进行了肿瘤细胞株 HCT116、MCF7、Hela 和植物病原真菌活性抑制实验评价,上述化合物不表现出细胞毒活性和抗菌活性。由

于化合物的量有限,没有进行其他活性测试。

热休克蛋白(heat-shock protein 90, HSP90)是 ATP 酶/激酶的分子伴侣,广泛存在于不同细胞中,其抑制剂常用于抗肿瘤药物的研究(Winssinger *et al.* 2009)。Radicicol(图 4)对 HSP90 具有强的抑制作用,构效关系表明:14-OH、16-OH 和 18-C=O 是重要活性基团,参与了 HSP90 中不同氨基酸位点的氢键的形成,从而具有抑制肿瘤细胞的作用(Winssinger *et al.* 2009)。化合物(**1-4**)的骨架结构与 radicol 非常相似,而这 4 个化合物包括我们前期报道的类似物对不同肿瘤细胞没有抑制作用,可能是由于化合物(**1-4**)中 16-OH 被甲基化,无法与 HSP90 紧密结合,从而失去抑制肿瘤细胞的作用。真菌毒素玉米赤霉烯酮(zearelenone)具有强的雌激素活性,对动物具有一定毒素,构效关系表明其结构中的 14-OH 与 16-OH 也是非常重要的活性基团(Shier *et al.* 2001)。化合物(**1-4**)与玉米赤霉烯酮结构也非常相似,但是缺少

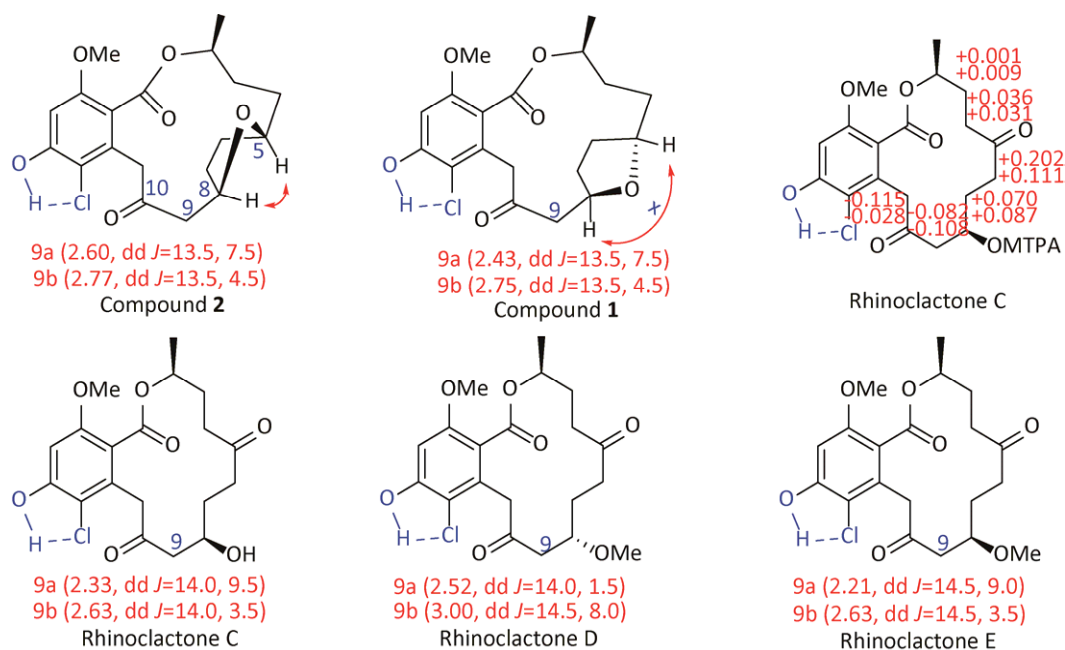


图 3 化合物 **1**、**2** 和 rhinoclactones C-E 结构

Fig. 3 Structures of compounds **1**, **2** and rhinoclactones C-E.

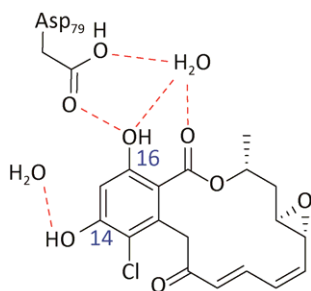


图 4 Radicol 热休克蛋白 90 作用位点

Fig. 4 Radicol heat shock protein 90 action site.

16-OH (16-OMe), 是否暗示该羟基为活性基因, 这还有待于进一步的实验验证。此外, 化合物 (1-4) 中的 13 碳上连有一个 Cl 原子, 这在陆地微生物的次级代谢产物中比较少见。那么该内生真菌 *Rhinochadiella similis* 为什么要进化产生 16-OMe 和 13 碳连有 Cl 原子 (无细胞毒活性和抑制植物病原真菌活性) 的苯甲酸内酯类化合物呢? 基于化合物 (1-4) 的结构特征、活性测试结果与文献报道, 我们推测: 1) 在该株真菌适应性进化的过程中, 首先进化产生具有毒活性的 16-OH 苯甲酸内酯类似物 (可能是微量成分, 是否存在还需要进一步深入挖掘); 2) 为适应植物的内生环境, 该真菌通过基因水平转移或定向进化获得甲氧基化基因, 催化 16-OH 形成对宿主植物低毒或无毒的 16-OMe 苯甲酸内酯类, 这样宿主植物减少对真菌的排斥反应, 进而有利于其在植物体内生长 (目前已经分离到含 16-OMe, 不含 Cl 原子的前体类似物); 3) 由于宿主植物为荒漠植物沙蓬, 生长在一定盐碱胁迫的环境, 为进一步帮助宿主植物适应这些胁迫环境, 该内生真菌通过基因水平转移或定向进化获得卤化酶, 将盐中的 Cl 离子催化在 16-OMe 苯甲酸内酯类结构上, 从而降低了盐碱对宿主植物的胁迫, 帮助宿主植物渡过一些不良的逆境 (秦媛 2017; 王晓瑜等 2018)。以上只是基于该内生真菌产生的次级代谢产物结构特征、生物活性与宿主植物生存环境推测的植物内生真菌-宿主植物-生存环境之间可能的相互关系, 其具体生态功

能还需进一步的实验证明。

总之, 本研究从 1 株特殊生境荒漠药用植物沙蓬的内生真菌 *Rhinochadiella similis* 中分离得到 4 个苯甲酸大环内酯化合物, 包括 2 个新结构化合物, 进一步丰富了该真菌的化学成分研究, 暗示特殊生境荒漠植物内生真菌能产生一些具有某种生态或生物功能的新颖结构的潜力, 是天然产物研究的一个新的重要资源。

致谢: 感谢中国医学科学院药用植物研究所邢晓科研究员在撰写化合物潜在生态功能方面给予的帮助。

REFERENCES

- Bashyal BP, Gunatilaka AAL, 2010. Tricinonoic acid and tricindiol, two new irregular sesquiterpenes from an endophytic strain of *Fusarium tricinctum*. *Natural Product Research*, 24(4): 349-356
- Bashyal BP, Wijeratne EMK, Faeth SH, Gunatilaka AAL, 2005. Globosumones A-C, cytotoxic orsellinic acid esters from the Sonoran desert endophytic fungus *Chaetomium globosum*. *Journal of Natural Products*, 68(5): 724-728
- Beemelmans C, Ramadhar TR, Kim KH, Klassen JL, Cao S, Wyche TP, Hou YP, Poulsen M, Bugni TS, Currie CR, Jon C, 2017. Macrotermycins A-D, glycosylated macrolactams from a termite-associated *Amycolatopsis* sp. M39. *Organic Letters*, 19(5): 1000-1003
- Behnken S, Hertweck C, 2012. Anaerobic bacteria as producers of antibiotics. *Applied Microbiology Biotechnology*, 96(1): 61-67
- Bergmann S, Schumann J, Scherlach K, Lang C, Brakhage AA, Hertweck C, 2007. Genomics-driven discovery of PKS-NRPS hybrid metabolites from *Aspergillus nidulans*. *Nature Chemical Biology*, 3(4): 213-217
- Ding Z, Li DH, Gu QQ, Zhu TJ, 2014. Research progress of polar microorganisms secondary metabolites and their bioactivities. *Chinese Journal of Antibiotics*, 39(1): 6-13 (in Chinese)
- Donia MS, Fischbach MA, 2015. Small molecules from the human microbiota. *Science*, 349(6246): 1254766
- El-Elimat T, Raja HA, Day CS, Chen W, Swanson SM, Oberlies NH, 2014. Greensporones: resorcylic acid lactones from

- an aquatic *Halenospora* sp. *Journal of Natural Products*, 77: 2088-2098
- Ethan BVA, Cameron RC, Jon C, 2018. Defense contracts: molecular protection in insect-microbe symbioses. *Chemical Society Reviews*, 47(5): 1638-1651
- Fan YQ, Wang C, Wang LP, Chairoungdua A, Piyachaturawat P, Fu P, Zhu WM, 2018. New ansamycins from the deep-sea-derived bacterium *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164. *Marine Drugs*, 16(8): 282
- Guo ZK, Wang R, Chen FX, Liu TM, 2018. Streptoxamine, an unprecedented benzoisindole-deferoxamine hybrid from the locust-derived *Streptomyces* sp. HKHCa2. *Fitoterapia*, 127: 25-28
- He J, Wigeratne EMK, Bashyal BP, Zhan JX, Seliga CJ, Liu MX, Pierson EE, Pierson LLS, VanEtten HD, Gunatilaka AAL, 2004. Cytotoxic and other metabolites of *Aspergillus* inhabiting the rhizosphere of Sonoran desert plants. *Journal of Natural Products*, 67(12): 1985-1991
- Huang ZH, Nong XH, Liang X, Qi SH, 2018. New tetramic acid derivatives from the deep-sea-derived fungus, *Cladosporium* sp. SCSIO z0025. *Tetrahedron*, 74(21): 2620-2626
- Jiang T, Wang MH, Li L, Si JG, Song B, Zhou C, Yu M, Wang XW, Zhang YG, Ding G, Zou ZM, 2016. Overexpression of the global regulator LaeA in *Chaetomium globosum* leads to the biosynthesis of chaetoglobosin Z. *Journal of Natural Products*, 79(10): 2487-2494
- Kang HR, Lee D, Benndorf R, Jung WH, Beemelmans C, Kang KS, Kim KH, 2016. Termisoflavones A-C, isoflavonoid glycosides from termite-associated *Streptomyces* sp. RB1. *Journal of Natural Products*, 79(12): 3072-3078
- Kim D, Lee EJ, Lee J, Leutou AS, Shin YH, Choi B, Hwang JS, Hahn D, Choi H, Chin J, Cho SJ, Hong YD, Ko YD, Seong CN, Maloney KN, Oh DC, Yang I, Hwang H, Nam SJ, 2018. Antartin, a cytotoxic zizaane-type sesquiterpenoid from a *Streptomyces* sp. isolated from an Antarctic marine sediment. *Marine Drugs*, 16(4): 130-139
- Li JS, Barber CC, Zhang W, 2019a. Natural products from anaerobes. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 46(3): 375-383
- Li LY, Song B, Chen J, Sun BD, Zhang GS, Deng H, Ding G, 2018a. Advance on secondary metabolites of grassland and desert plants endophytic fungi. *Microbiology China*, 45(5): 1146-1160 (in Chinese)
- Li LY, Zhang XY, Tan XM, Sun BD, Wu B, Yu M, Zhang T, Zhang YG, Ding G, 2019b. Rhinoclactones AE, resorcylic acid analogs from desert plant endophytic fungus *Rhinochadiella similis*. *Molecules*, 24(7): 1405-1414
- Li LY, Zhang XY, Sun BD, Deng H, Zou ZM, Ding G, 2018b. Phenolic acid analogs from the endophytic fungus *Embellisia chlamydospora* isolated from desert medicinal plant *Artemisia desertorum*. *Mycosystema*, 37(1): 88-94 (in Chinese)
- Li XQ, Guo W, Ding J, 2012. Mycangial fungus benefits the development of a leaf-rolling weevil, *Euopschinesis*. *Journal of Insect Physiology*, 58(6): 867-873
- Lincke T, Behnken S, Ishida K, Roth M, Herweck C, 2010. Closthioamide: an unprecedented polythioamide antibiotic from the strictly anaerobic bacterium *Clostridium cellulolyticum*. *Angewandte Chemie International Edition*, 122(11): 2055-2057
- Liu QM, Xie CL, Gao YY, Liu B, Lin WX, Liu H, Cao MJ, Su WJ, Yang XW, Liu GM, 2018. Deep-sea-derived butyrolactone I suppresses ovalbumin-induced anaphylaxis by regulating mast cell function in a murine model. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 66(22): 5581-5592
- Maja R, Luka R, Guo HJ, Keiff F, Dieker G, Goris T, Beemelmans C, 2018. Biosynthesis, synthesis and activities of barnesin A, a NRPS-PKS hybrid produced by an anaerobic *Epsilonproteo* bacterium. *ACS Chemical Biology*, 13(8): 1990-1995
- Mousa WK, Athar B, Merwin NJ, Magarvey NA, 2017. Antibiotics and specialized metabolites from the human microbiota. *Natural Product Reports*, 34(11): 392-428
- Newman DJ, Cragg GM, 2016. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*, 79(3): 629-661
- Pidot S, Ishida K, Cyrulies M, Hertweck C, 2014. Discovery of clostrubin, an exceptional polyphenolic polyketide antibiotic from a strictly anaerobic bacterium. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(30): 7856-7859
- Qin Y, 2017. Plant-associated microbiota from saline areas and its potential phytobeneficial effects. Master Thesis,

- Chinese Academy of Forestry, Beijing. 1-13 (in Chinese)
- Robertson AW, McCarville NG, MacIntyre LW, Correa H, Haltli B, Marchbank DH, Kerr RG, 2018. Isolation of imaqobactin, an amphiphilic siderophore from the Arctic marine bacterium *Variovorax* species RKJM285. *Journal of Natural Products*, 81(4): 858-865
- Rutledge PJ, Challis GL, 2015. Discovery of microbial natural products by activation of silent biosynthetic gene clusters. *Nature Reviews Microbiology*, 13(8): 509-523
- Shier WT, Shier AC, Xie W, Mirocha CJ, 2001. Structure-activity relationships for human estrogenic activity in zearalenone mycotoxins. *Toxicon*, 39: 1435-1438
- Song B, Li LY, Shang H, Liu Y, Yu M, Ding G, Zou ZM, 2019. Trematosphones A and B, two unique dimeric structures from the desert plant endophytic fungus *Trematosphaeria terricola*. *Organic Letters*, 21(7): 2139-2142
- Tan XM, Li LY, Sun LY, Sun BD, Niu SB, Wang MH, Zhang XY, Sun WS, Zhang GS, Deng H, Xing XK, Zou ZM, Ding G, 2018. Spiciferone analogs from an endophytic fungus *Phoma betae* collected from desert plants in West China. *Journal of Antibiotics*, 71(6): 613-617
- Tian Y, Li YL, Zhao FC, 2017. Secondary metabolites from polar organisms. *Marine Drugs*, 15(3): 28-57
- Tortorella E, Tedesco P, Esposito FP, January GG, Fani R, Jaspars M, Pascale DD, 2018. Antibiotics from deep-sea microorganisms: current discoveries and perspectives. *Marine Drugs*, 16(10): 355-370
- Turbyville TJ, Wijeratne EMK, Liu MX, Burns AM, Seliga CJ, Luevano LA, David CL, Faeth SH, Whitesell L, Gunatilaka AAL, 2006. 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. *Journal of Natural Products*, 69(2): 178-184
- Um S, Bach DH, Shin B, Ahn CH, Kim SH, Bang HS, Oh KB, Lee SK, Shin J, Oh DC, 2016. Naphthoquinone-oxindole alkaloids, coprisidins A and B, from a gut-associated bacterium in the dung beetle, *Copristripartitus*. *Organic Letters*, 18(22): 5792-5795
- Wang KM, Zhang ZG, Liu XY, Min Y, Wan ZY, 2018. Advances of techniques in bioprospecting microbial pesticide resources. *Biotic Resources*, 40(4): 293-300 (in Chinese)
- Wang L, Feng Y, Tian J, Xiang M, Sun J, Ding J, Yin WB, Stadler M, Che Y, Liu X, 2015. Farming of a defensive fungal mutualist by an attelabid weevil. *ISME Journal*, 9(8): 1793-1801
- Wang MH, Jiang T, Ding G, Niu SB, Wang XW, Yu M, Gu YC, Zhang QB, Chen JH, Jia HM, Zou ZM, 2017. Molecular epigenetic approach activates silent gene cluster producing dimeric bis-spiro-azaphilonehms in *Chaetomium globosum* CBS148.51. *Journal of Antibiotics*, 70(6): 801-804 (in Chinese)
- Wang XY, Guo YE, Feng X, Shi Y, Duan TY, 2018. Effect of arbuscular mycorrhiza and a grass endophyte on the drought tolerance of perennial ryegrass. *Pratacultural Science*, 35(2): 380-390 (in Chinese)
- Wijeratne EMK, Paranagama PA, Marron MT, Gunatilaka MK, Arnold AE, Gunatilaka AAL, 2008. Sesquiterpene quinones and related metabolites from *Phyllosticta spinarum*, a fungal strain endophytic in *Platycladus orientalis* of the Sonoran desert. *Journal of Natural Products*, 71(2): 218-222
- Winssinger N, Fontaine J, Barluenga S, 2009. Hsp90 Inhibition with resorcylic acid lactones (RALs). *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 9: 1419-1435
- Wyche TP, Ruzzini AC, Beemelmans C, Wyche TP, Ruzzini AC, Beemelmans C, Kim KH, Klassen JL, Cao S, Michael PL, Tim SB, Currie CR, Jon C, 2017. Linear peptides are the major products of a biosynthetic pathway that encodes for cyclic depsipeptides. *Organic Letters*, 19(7): 1772-1775
- Yu HB, Jiao H, Zhu YP, Zhang JP, Lu XL, Liu XY, 2018a. Bioactive metabolites from the Arctic fungus *Nectria* sp. B-13. *Journal of Asian Natural Products Research*, 18: 1-9
- Yu HB, Wang XL, Xu WH, Zhang YX, Qian YS, Zhang JP, Lu XL, Liu XY, 2018b. Eutypellenoids A-C, new pimarane diterpenes from the Arctic fungus *Eutypella* sp. D-1. *Marine Drugs*, 16(8): 284-293
- Zeng Q, Zhong WM, Wang FZ, 2018. Secondary metabolites isolated from deep-sea-derived fungi. *Natural Product Research and Development*, 30(3): 501-514 (in Chinese)
- Zhang XY, Liu ZL, Sun BD, Niu SB, Wang MH, Tan XM, Zou ZM,

- Ding G, 2018. Bioactive resorcylic acid lactones with different ring systems from desert plant endophytic fungus *Chaetosphaeronema hispidulum*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(34): 8976-8982
- Zhan J, Burns AM, Liu MX, Faeth SH, Gunatilaka AAL, 2007. Search for cell motility and angiogenesis inhibitors with potential anticancer activity: beauvericin and other constituents of two endophytic strains of *Fusarium oxysporum*. *Journal of Natural Products*, 70(2): 227-232
- Zhou GX, Wijeratne EMK, Bigelow D, Pierson LLS, VanEtten HD, Gunatilaka AAL, 2004. Aspochalasins I, J, and K: three new cytotoxic cytochalasins of *Aspergillus flavipes* from the rhizosphere of *Ericameria laricifolia* of the Sonoran desert. *Journal of Natural Products*, 67(3): 328-332
- Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, Berscheid A, Janel D, Weidenmayer C, Burian M, Schilling NA, Slavetinsky C, Marschal M, Willmann M, Kalbacher H, Schitteck B, Brotz-Oesterhelt H, Grond S, Peschel A, Krismer B, 2016. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature*, 535(7631): 511-520
- [附中文参考文献]
- 丁壮, 李德海, 顾谦群, 朱天娇, 2014. 极地微生物次级代谢产物及其活性研究进展. *中国抗生素杂志*, 39(1): 6-13
- 李露莹, 宋波, 陈娟, 孙炳达, 张桂山, 邓晖, 丁刚, 2018a. 草原与荒漠植物内生真菌次生代谢产物研究进展. *微生物学通报*, 45(5): 1146-1160
- 李露莹, 张晓燕, 孙炳达, 邓晖, 邹忠梅, 丁刚, 2018b. 沙漠药用植物沙蒿内生真菌 *Embellisia chlamydospora* 中酚酸类化合物研究. *菌物学报*, 37(1): 88-94
- 秦媛, 2017. 盐碱地植物共生微生物资源及功能初步研究. 中国林业科学研究院硕士论文, 北京. 1-13
- 王开梅, 张志刚, 刘晓艳, 闵勇, 万中义, 2018. 微生物农药资源挖掘技术研究进展. *生物资源*, 40(4): 293-300
- 王晓瑜, 郭艳娥, 冯希, 施颖, 段廷玉, 2018. AM 真菌与禾草内生真菌对黑麦草抗旱性的影响. *草业科学*, 35(2): 380-390
- 曾奇, 仲伟茂, 王发左, 2018. 深海来源真菌次级代谢产物研究进展. *天然产物研究与开发*, 30(3): 501-514

(本文责编: 王敏)