

DOI:10.14188/j.ajsh.2022.04.004

篮状菌属微生物次级代谢产物研究进展

陈仲巍[†], 林凤娇[†], 陈彬彬, 陈巧莉, 洪璇^{*}

(厦门医学院 海洋生物医药资源福建省高校工程研究中心, 福建 厦门 361023)

摘要: 天然产物的主要来源之一是微生物, 不同于其他的生物资源, 真菌菌种相对容易选育和保藏、适应力较强, 可通过大规模发酵获取产物, 更具有利于自然资源的可持续发展性和利用价值。篮状菌(*Talaromyces* sp.) 及其次级代谢产物在天然色素上的研究受到科学家的青睐, 同时在食品、环境、农业和医药等方面发挥了重要作用, 尤其是海洋来源的篮状菌及其次级代谢物表现出显著的生物活性, 例如杀虫、抗肿瘤、抗菌、抗病毒等。近来研究表明, 篮状菌次级代谢产物根据生物合成的方式可以分为六大类: 萜类(terpenes)、生物碱类(fumiquinazolines)、聚酮类(polyketides)、聚酯类(lactones)、醌类(quinones)和甾体类(steroids), 这些活性物质对促进药物的先导物质挖掘与开发具有重要意义。本文通过对文献和资料的查阅, 总结了近年来篮状菌及其次级代谢物的研究开发进展, 希望为后续研究和应用提供参考。

关键词: 篮状菌属; 次级代谢产物; 研究进展

中图分类号: Q93

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2022)04-0362-08

Advance of studies on secondary metabolites of the genus *Talaromyces*

CHEN Zhongwei[†], LIN Fengjiao[†], CHEN Binbin, CHEN Qiaoli, HONG Xuan^{*}

(Fujian Engineering Research Center of Universities and Colleges of Marine Biopharmaceutical Resources, Xiamen Medical College, Xiamen 361023, Fujian, China)

Abstract: One of the main sources of natural products is microorganisms. Different from other biological resources, fungi are relatively easy to breed and preserve and have strong adaptability. Fungal products can be obtained through large-scale fermentation, which is more conducive to the sustainable development and utilization value of natural resources. The research of *Talaromyces* sp. and its secondary metabolites in natural pigments is favored by scientists. At the same time, it plays an important role in food, environment, agriculture, medicine and so on. In particular, *Talaromyces* sp. and its secondary metabolites from marine sources show significant biological activities, such as insecticide, anti-tumor, antibacterial, antiviral and so on. Recent studies have shown that the secondary metabolites can be divided into six categories according to the biosynthesis mode: terpenes, fumiquinazolines, polyketides, lactones, quinones and steroids. These active substances are of great significance to promote the mining and development of drug lead substances. This paper summarizes the research and development progress of *Talaromyces* sp. and its secondary metabolites in recent years, hoping to provide reference for subsequent research and application.

Key words: *Talaromyces*; secondary metabolite; research progress

收稿日期: 2022-04-05 修回日期: 2022-06-09 接受日期: 2022-08-12

作者简介: 陈仲巍(1982-), 男, 高级实验师, 从事生物工程方向研究, E-mail: czw@xmmc.edu.cn; 林凤娇(2001-), 女, 本科, 从事生物制药方向研究, E-mail: 1004937997@qq.com。† 对本文有同等贡献, 为共同第一作者

* 通讯联系人: 洪璇(1983-), 女, 博士, 副教授, 主要从事微生物发酵技术、天然产物分离纯化方面的研究。E-mail: hx@xmmc.edu.cn

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目(202112631005); 厦门市教育科学“十三五”规划课题(编号1926)

引用格式: 陈仲巍, 林凤娇, 陈彬彬, 等. 篮状菌属微生物次级代谢产物研究进展[J]. 生物资源, 2022, 44(4): 362-369.

Chen Z W, Lin F J, Chen B B, et al. Advance of studies on secondary metabolites of the genus *Talaromyces* [J]. Biotic Resources, 2022, 44(4): 362-369.

1 篮状菌属简介

篮状菌属(*Talaromyces*)隶属于真菌界(Fungi)子囊菌亚门(Ascomycotina)不整子囊纲(Plectomycetes)散囊菌目(Eurotiales)发菌科(Trichocomaceae)。篮状菌主要的形态特征为菌丝相互缠绕而成,且其子囊为裸壳状,多呈现明艳的黄色或橙色。其原基常由胀大而歪曲的或者漩涡形、棒子形的菌丝组成。子囊常常单个或成串地产生,呈现土星形。子囊孢子为单细胞,呈椭圆球形或土星形,常无序排列在子囊内部^[1]。根据现有研究发现,篮状菌微生物主要有几大来源:植物、土壤、海洋和人类活动所及的植物叶际和根际。研究表明,篮状菌微生物及其代谢产物因具有抗菌、抗真菌、抗肿瘤活性^[2~4]、生物防治和产生酶活等作用,广泛应用于食品、环境、农业和医药中。如在食品方面,发酵茶叶中的绳状篮状菌(*Talaromyces funiculosus*)可以产生淀粉酶、蛋白酶、纤维素酶等消化酶来改善茶叶的口感和品质^[5],紫红篮状菌(*Talaromyces purpureogenus*)CFRM02产生的水溶性色素被证明是安全的,可用于食物的着色^[6];在环境方面,黄色篮状菌(*Talaromyces flavus*) S1可以把污泥包裹成球状,形成稳定的真菌污泥颗粒来减少污泥中的含水量,用于生物脱水从而减轻废水处理负担^[7];在农业方面,黄色篮状菌 SH16 对磷酸钙有较强的溶解活性,利用这一特点,可以将其生产为生物肥料,提高土壤对磷的利用^[8];在医药方面,从印度洋南海岸海洋沉积物中分离得到黄色篮状菌 SP5,对其进行初步的生物活性研究,发现其具有细胞毒和抗菌等多种活性^[9]。

由上可知,篮状菌在许多方面发挥着重要的作用,在医药方面尤为亮眼。篮状菌普遍存在于陆地和海洋生态系统中,可以形成多种类型的次级代谢产物,且具有抗菌、抗肿瘤、抗病毒等良好活性。因此利用篮状菌开发新型药物未来可期。此外,篮状菌具有生长周期较短、可人工大量培养、不受季节限制等特点,更有利于科学研究和生产,因此受到很多科学家的青睐。

2 篮状菌所产的天然色素特性和其潜在应用

有不少研究表明,篮状菌具有较大的生产色素的潜力,例如暗玫瑰篮状菌(*Talaromyces atroroseus*)和白双轮篮状菌(*Talaromyces albobiverticillius*)的某些菌株能产生大量黄色的丝红素类色素和红色的红曲红色素而完全不产生真菌毒素,因此暗玫瑰篮状菌和白双轮篮状菌或许在未来可以用于食

用色素的工业化生产^[2]。此外,其生产的色素被证明具有广泛的生物学特征,例如抗氧化特性、抗菌活性等,有望在食品、制药、保健品和纺织业等领域进行应用^[10]。

2.1 抗氧化特性

红曲霉生产的色素具有抗氧化特性,由于篮状菌产生的色素与红曲霉生产的色素相似,由此可以认为此类色素也具有类似的特性。科学家们通过不同技术发现篮状菌产生的色素具有自由基清除能力、清除过氧化氢能力、铁还原抗氧化能力和金属螯合活性,并且通过其总酚含量的测定发现其与自由基清除能力呈正相关,由此可以证明篮状菌产生的色素具有抗氧化特性^[11~13]。根据此特性,篮状菌产生的色素有望在食品、制药和保健品行业广泛应用。

2.2 抗菌特性

通过研究紫红篮状菌 CFRM02 发现其产生的色素对食源性病原体(革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌)具有抗菌活性^[14]。从艾米斯托克篮状菌(*Talaromyces amestolkiae*)发现其产生的色素在金黄色葡萄球菌和大肠杆菌测试浓度下仅对革兰氏阳性菌具有抑制作用^[15]。以上研究结果意味着在食品加工中具有一定的价值,例如开发用于延长食品保质期的新包装。此外,还可以用于研发具有抗菌性能的织物。

2.3 毒性评价

篮状菌产生的色素能否成功应用取决于其特性是否符合欧盟和FDA的规定,从而将其用于新的食品成分。有学者研究了由细疣篮状菌(*Talaromyces verruculosus*) KX268678 产生的色素毒性,并对其进行了盐水虾致死率测定,得出该色素毒性水平可以忽略不计的结论^[16]。通过评估紫红篮状菌 CFRM02 产生的色素对卤虫的毒性,发现在 1 000 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下死亡率小于 50%,因此认为这种色素是无毒的。近期,还将其在大鼠上进行了毒性评估此色素的急性和亚急性毒性,报告称这些色素在单次给药和不同剂量给药 28 天后是安全的^[17]。使用相同的色素给羊毛进行染色并从中获得色素提取物和浸出液对产红色素的篮状菌(*Talaromyces australis*) NR147131 进行毒性评估。实验表明色素提取物在染色羊毛所需浓度下是安全的,并且从基质中释放的浸出液显示出可以忽略不计的毒性。通过这些毒性研究为篮状菌产生的色素在食品上作为天然食品着色剂和纺织工业未来的应用和商业化铺平了道路^[18]。

3 篮状菌的药用生物活性物质研究进展

由于篮状菌在各个方面发挥着重要的作用,目前已经引起了很多科研人员的注意。篮状菌次级代谢产物根据生物合成的方式可以分为六大类:萜类(terpenes)、生物碱类(fumiquinazolines)、聚酮类(polyketides)、聚酯类(lactones)、醌类(quinones)、甾体类(steroids)。

3.1 萜类

篮状菌次生萜类代谢产物因其抗菌作用和杀虫作用而得到人们的广泛关注。从篮状菌 CMB-TU011 发酵物中分离得到二萜糖苷粪壳菌素 sor-dain,此物质可以作为真菌蛋白合成延伸因子且具有潜在的抗菌活性^[19]。从篮状菌 YO-2 提取物中分离得到 2 个已知萜类(或半萜类)化合物 chrodrimanin A 与 chrodrimanin B 和一种新型的杂萜化合物 chrodrimanin C,其中显示出杀桑蚕(silkworm)活性的是化合物 chrodrimanin B,它的 LD₅₀ 值为 10 μg/g^[20]。从篮状菌 YO-2 提取物中还分离得了 4 个新的萜类化合物 chrodrimanin D~G 以及一种已知化合物 chrodrimanin H,其中化合物 chrodrimanin D、chrodrimanin E 和 chrodrimanin F 有杀死桑蚕的生物活性,化合物 chrodrimanin D、chrodrimanin E 和 chrodrimanin F 所对应的半数致死量 LD₅₀ 的值分别为 20、10 和 50 μg/g^[21]。

除此之外,研究发现某些萜类代谢产物还具有较好的抗炎活性。从湛江红树林中采集得到海洋红树林秋水草的健康叶片中分离得到一株艾米斯托克篮状菌 YX1,经发酵后,首次在篮状菌分离得到 4 个新的杂萜 amestolkolide A~D,其中 amestolkolide A 和 amestolkolide B 经研究发现具有较好的抗炎活性,IC₅₀ 值为 (30±1.2) 和 (1.6±0.1) μmol/L^[22]。

篮状菌次生萜类代谢产物的作用主要表现在抗菌活性、杀虫活性和抗炎活性,为开发抗菌和药物的先导化合物提供了一定的研究基础,也为防治虫害提供了一定的依据。

3.2 生物碱类

篮状菌的次生代谢产物中,生物碱含量较多,以含氮有机物的杂环类衍生物居多,体现出抗线虫生长功能、抑菌作用以及细胞毒性作用。

从嗜热篮状菌(*Talaromyces thermophilus*)发酵液中分离得到两个生物碱 talathermophilin A~B,这两个化合物表现出杀线虫毒性,对应的生长抑制率为 38% 和 44%^[23]。从一种海藻内生真菌发酵物中分离得到 4 个已知生物碱 Z-roquefortine C、viridi-

catol、penitrem A、penijanthe A 并发现这 4 个化合物对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)有显著的抑制作用,它们的半抑制浓度 IC₅₀ 值分别为 8.3、11.7、8.3、11.8 μg/mL^[24]。从海洋来源的朱黄篮状菌(*Talaromyces minioluteus*)中分离出 3 种具有细胞毒性作用的倍半萜烯生物碱化合物^[25]。

3.3 聚酮类

聚酮类化合物作为篮状菌的主要代谢产物,在研究过程中因被发现具有抑菌、抗肿瘤作用和对某些酶的抑制作用而备受关注。

从海绵中分离得到一株篮状菌,从其发酵物中分离得到 2 个新的草酚酮二聚体 talaromycesone A 和 talaromycesone B(化合物 1、2),1 个新的异戊烯基山酮 talaroxanthenone(化合物 3)和一个已知的二苯醚衍生物 AS-186c(化合物 4)。化合物 1、2、4 对人类致病菌金黄色葡萄球菌均表现出活性,IC₅₀ 值分别为 3.70、17.36、1.34 μmol/L,同时对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌表现出相近的活性;化合物 1、3、4 对乙酰胆碱酯酶具有抑制活性,IC₅₀ 值为 7.49、4.61 和 2.60 μmol/L,其中化合物 3 对乙酰胆碱酯酶的抑制活性是阳性对照石杉碱甲(IC₅₀=116 μmol/L)的七倍多,这一数值对研究新型药物很有价值;此外化合物 3、4 还表现出对磷酸二酯酶 PDE-4B2 有很好的抑制活性,IC₅₀ 值分别为 7.25、2.63 μmol/L^[26]。这些化合物在研究抗炎、抗感染、治疗神经系统的药物方面将有重要的推进作用。

从深海中分离得到的沃特曼篮状菌(*Talaromyces wortmannii*)同红树林中分离得到的青霉(*Penicillium variable*)共培养,得到的发酵物中分离到 4 个新的聚酮 penitalarin A、penitalarin B、penitalarin C 和 nafuredin B,其中 nafuredin B 对人类多种癌细胞具有抑制作用,如乳腺癌细胞、淋巴瘤细胞、宫颈癌细胞,半数抑制浓度 IC₅₀ 值为 1.2~9.8 μmol/L^[27]。这也为我们提供了共培养获得新化合物的新思路。

3.4 聚酯类

篮状菌属的次级代谢产物中还有聚酯类,其作用主要表现在产生一定的细胞毒性物质,对肿瘤细胞的正常生长有一定的抑制作用。另外,还对线虫有强效的杀死效果。

从一株嗜热篮状菌 YM3-4 的发酵物分离得到一系列 PKS-NRPS7 型新型骨架化合物,其中有 7 个新的含有十三元含内酰胺的麦内酯类型的化合物 talapolyester A~F,其中 talapolyester A、talapolyester B 对三种线虫具有强效杀灭作用^[28]。

通过分离,获得了一株沃特曼篮状菌,对其化

学成分进行研究,获得了4个全新的二十二元环三烯大环内酯类化合物 wortmannilactone A~D。化合物 wortmannilactone A~D 对人类的多种恶性肿瘤细胞(MDA-MB-231、HCT-5、HCT-115、K562和A549)都产生了一定的细胞毒活性(半数抑制浓度 IC_{50} 值范围为28.7~130.5 $\mu\text{mol/L}$)^[29],为发现抗肿瘤药物的先导化合物提供了新的方向。从黄色篮状菌发酵物中分到两个新的15G 256类聚酯化合物 talaployester G~H,并对其细胞毒性进行了测试,其中的环状结构表现出较强的抑制活性,而链状结构没有明显的抑制作用^[30],初步说明其细胞毒性可能与结构有关,未来可进行进一步探索。

3.5 醌类

篮状菌的醌类次级代谢产物因其表现出对乙型肝炎病毒活性抑制和对金黄色葡萄球菌的抗菌性,为研发潜在抗乙肝、抗菌药物提供了新的方向。

对篮状菌进行发酵分离得到2个新的醌类化合物 vanitaracin A 和 vanitaracin B,对两者进行抗乙型肝炎病毒(HepG2-hNTCP-C4)活性的检测,检测结果发现化合物 vanitaracin A 具有更强的抗乙型肝炎病毒活性,其 IC_{50} 为10.5 $\mu\text{mol/L}$ ^[31]。从沃特曼篮状菌萃取物中得到6个新型化合物,它们是两个相适应二聚物 flavomannin A 和 flavomannin B 以及两个新的不对称二聚物和两个新的混合二氢蒽蒽酮-蒽醌二聚物。研究结果证实,上述6种物质均对金黄色葡萄球菌产生生长抑制作用。另外,研究人员的报道也指出,其中某些物质的应急反应(SOS反应)机理会影响DNA和代谢物之间的结合,从而促进了抗霉药物的研发^[32]。

3.6 甾体类

将一株海绵内生真菌(*Talaromyces rachyspermus*) KUFA0021 发酵后得到新的甾体化合物 3-acety ergosterol 5, 8 endoperoxide^[33]。将沃特曼篮状菌发酵后分离纯化得到甾体化合物 secovironolide 和一个新的环氧化合物 epoxyvirone,这些化合物有较弱的单胺氧化酶(monoamine oxidase)活性抑制,但其抑制性较弱^[34]。

4 篮状菌属及其次级代谢产物研究技术路线

真菌及其次级代谢产物研究的技术路线一般是:菌种获得和保藏→菌种鉴定→菌种发酵培养→发酵产物提取→发酵产物的分离纯化→利用现代波谱技术对单体化合物进行结构解析^[35]。

4.1 菌种的获得和保藏

对于海洋来源微生物/非海洋来源的微生物可

以使用无菌海水/无菌水冲洗样品三遍后,在超净工作台中使用灭过菌的研钵将其磨碎至呈匀浆状态,并将其投放在无菌海水/无菌水中使用漩涡式振荡,制备样品原液。将原液浓度稀释后以不同浓度梯度涂布在培养基表面上,每梯度设置三个重复。在25℃的恒温条件培养,观察菌落形态并排除肉眼可见具有明显细菌特征的菌落后,再转接在PDA培养基上,记录其外观和数量特征并对其进行划线分离纯化,最终分离获得单菌落。获得的单菌落利用25%保种甘油进行保种,放置在超低温冷冻箱中,在-80℃下进行保存^[36]。

4.2 菌种鉴定

利用基因组抽提试剂盒提取菌株的基因组,得到的DNA使用ITS1和ITS4引物对其进行PCR后测序^[37],测序结果在NCBI中进行BLAST,鉴定真菌种属^[38]。

4.3 菌种的发酵培养

将长势良好的菌株于PDA培养基进行复苏,制备用于扩大培养的种子液,将培养好的种子液在适宜的培养基下进行扩大发酵^[39]。

4.4 发酵产物的提取

真菌发酵完成后,利用纱布将发酵后的液体进行过过滤,过滤后分成菌体和菌液,将菌体和菌液分别进行萃取。菌体利用95%的乙醇浸泡3~4次(每次6~7 d),再利用等体积的乙酸乙酯萃取3~4次获得有机相,通过旋蒸获得浸膏A;菌液直接用等体积的乙酸乙酯萃取3~4次,通过旋蒸获得浸膏B。将两者利用高效液相色谱进行分析,若薄层层析板条带展开情况与次级产物的高效液相出峰时间相差很小,则对其进行合并完成发酵粗提物的提取^[40]。

4.5 发酵产物的分离和纯化

4.5.1 薄层层析(TLC)

将上述粗提物用适当溶剂进行溶解,用毛细管吸取样品在薄层层析板上距离底端1 cm进行点样,注意控制每次点样的样品量直径要控制在2 mm左右,配制合适的展开剂并将点完样的硅胶板放入其中进行展开,待展开剂蔓延到距离硅胶板顶端约2 cm时,取出放入通风橱风干试剂;将风干后的硅胶板分别在254 nm和365 nm紫外波长下进行拍照记录、观察并比较各板展开条带的情况。

4.5.2 正向硅胶柱层析

将浓缩好的样品充分溶解于适当溶剂中,加入正向硅胶(100~200目)搅拌均匀,待溶剂挥发,拌好的样品呈沙状。在减压硅胶柱(50 mm×80 mm)中

加入一定的薄层层析硅胶,用真空泵将薄层层析硅胶抽实,柱高约8 cm,采用湿法上样,装好的柱硅胶表层保留小部分初始洗脱液,拌好的样品分次均匀地加入层析柱,使拌样硅胶均匀的平铺在装柱硅胶上,拌样硅胶装填完之后,再以同样的方法加入一层新的硅胶(200~300目)作为保护,拍打至表面平整,顶部加一层脱脂棉压实,以防加入溶剂冲散层析柱。加入洗脱液,打开阀门开关,开始收集洗脱液,洗脱剂可以为二氯甲烷-甲醇系统,采用不同浓度梯度的洗脱剂进行洗脱。收集洗脱液进行旋蒸浓缩,回收组分进行HPLC指纹图谱分析。通过HPLC图谱,对于不同馏分物质采用不同溶剂加以溶解得到浓缩的化合物^[41,42]。

4.5.3 凝胶柱层析

将填料所用的溶剂提前进行浸泡并过夜进行活化,选择合适的玻璃柱将活化好的填料悬浮装入玻璃柱中让填料进行自然沉降。装柱完成后,打开玻璃柱底端的活塞,让其中的溶剂流出,等层析柱顶端的液面和柱子保持一个平面时关闭活塞。将样品用合适的试剂进行溶解后,将样品沿着管壁缓慢加入层析

柱,打开活塞让样品流下完成上样。选择合适的溶剂对凝胶柱进行洗脱,用试管接收相应馏分直到样品全部从柱子底端流出,洗脱完毕。对馏分进行薄层色谱分析,并对分析结果相同的进行合并^[42]。

4.6 利用现代波谱技术进行结构鉴定

纯化后的发酵产物根据不同的溶解度分别用不同溶剂进行溶解,然后对其进行结构鉴定,利用核磁共振(NMR)、质谱(MS)、紫外光谱(UV)等现代波谱技术确定化合物结构,以下将对所涉及的现代波谱技术进行比较分析(表1)^[43~45]。由于这些技术都有各自的优点和局限性,为了能扩大发挥每种仪器的优势,常常将两种或三种仪器进行联用来分析样品,联用技术能够克服仪器单独使用的缺陷,最后将测试的数据与已报道的文献进行比对从而确定化合物结构^[46]。例如,现如今在天然化合物的结构鉴定中,应用较为突出的技术是液相色谱-核磁共振光谱-质谱联用技术(LC-NMR-MS),通过单独的LC进行分离后,MS对化合物进行快速扫描,提供初步结构信息,NMR作为辅助进行详细的结构解析,提供一种实时复合阵列分析模式^[47]。

表1 现代波谱技术的比较分析

Table 1 Comparative analysis of modern spectrum techniques

方法	产生	用途	优点	局限性
核磁共振(NMR) ^[43]	原子核能级跃迁	化学位移确定某质子所处的化学环境;峰的数目确定相邻基团的氢数;积分面积确定本身官能团所含的H数	核磁共振法能够保持样品的完整性,是一种非破坏性的检测手段;操作方法简单快速,测量精确,重复性高;样品无需添加溶剂,定量测定无需标样;测量结果受材料样本大小与外观色泽的影响较小,且不受操作员的技术和判断所影响。另外,利用该技术可在短时间内同时获得样品中多种组分的弛豫时间曲线图谱,从而能准确地对样品进行分析鉴定	要和其他波谱联合使用,验证其正确性,提供分子二、三级结构信息
质谱(MS) ^[44]	高速电子流轰击有机化合物的气态分子→m/e粒→在外加磁场的作用下→分离出不同的m/e粒子→MS图	结合分子的断裂过程的机理来拼凑化合物结构,确定分子量	质谱法是唯一可以确定分子质量的方法;可以对气体、液体、固体等进行分析,分析的范围比较广;可以测定化合物的分子量,推测分子式、结构式、号,各种型号存在的用途广;分析速度快,灵敏度高,样品用量小,只需要1 mg左右	质谱仪存在多种型号,局限性不同

续表				
方法	产生	用途	优点	局限性
紫外光谱 (UV) ^[45]	分子中最外层 电子跃迁	定性分析,确定样品中的主要基团,确定物质的类别	分析速度较快:原子发射光谱用于炼钢炉前的分析,可在1~2分钟内,同时给出二十多种元素的分析结果;操作简便:有些样品不经任何化学处理,即可直接进行光谱分析,采用计算机技术,有时只需按一下键盘即可自动进行分析、数据处理和打印出分析结果。不需纯样品:只需利用已知谱图,即可进行光谱定性分析。这是光谱分析一个十分突出的优点。可同时测定多种元素或化合物:省去复杂的分离操作;选择性好:可测定化学性质相近的元素和化合物;灵敏度高:可利用光谱法进行痕量分析。目前,相对灵敏度可达到千万分之一至十亿分之一,绝对灵敏度可达10 ⁻⁸ g~10 ⁻⁹ g。难样品损坏少,随着新技术的采用(如应用等离子体光源),定量分析的线性范围变宽,使高低含量不同的元素可同时测定。还可以进行微区分析	光谱定量分析建立在相对比较的基础上,必须有一套标准样品作为基准,而且要求标准样品的组成和结构状态应与被分析的样品基本一致,这常常比较困难

5 总结与展望

近几年,篮状菌次级代谢产物虽然已经具有一定的研究进展,但还没有能够应用到临床上的药物,对这些次级代谢产物的药理活性和临床应用的研究还任重而道远。随着计算机模拟计算、多肽固相合成等技术的不断突破^[48]、还有各种各样生物学技术的发展,例如:发酵技术的成熟、海洋生物的次级代谢产物的活性物质的提取、分离和纯化、高通量筛选方法的发展^[49],解决了生物活性物质含量较低的问题;药物修饰技术的发展也开始在海洋药物研究中进行应用。或许在未来我们可以利用这些技术探索出篮状菌活性物质的各种作用机理,可以为药物的研发提供先导物质,并研发出更高医用价值的靶向药物使其得以大规模生产,为人类的健康事业做出贡献。

参考文献

[1] Visagie C M, Jacobs K. Three new additions to the genus *Talaromyces* isolated from Atlantis sandveld fynbos soils [J]. Persoonia-Molecular Phylogeny and Evolution of Fungi, 2012, 28(1): 14-24.

[2] 孙剑秋, 阮永明, 金世宇, 等. 篮状菌属的重要性及其分类学研究概况[J]. 菌物研究, 2021, 19(2): 83-93.

Sun J Q, Ruan Y M, Jin S Y, *et al.* The importance of *Talaromyces* and its taxonomic studies [J]. J Fungal Res, 2021, 19(2): 83-93.

[3] 吕凤翊. 深海冷泉来源真菌构巢曲霉和绳状篮状菌次级代谢产物及其生物活性研究[D]. 青岛: 中国科学院大学(中国科学院海洋研究所), 2020.

Lü F Y. Secondary metabolites and bioactivities of deep

sea cold-spring-derived fungal strains *Aspergillus nidulans* and *Talaromyces funiculosus* [D]. Qingdao: Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, 2020.

[4] Rateb M E, Ebel R. Secondary metabolites of fungi from marine habitats [J]. Nat Prod Rep, 2011, 28(2): 290-344.

[5] Tang W, Huang Z, Wan Q, *et al.* The activities of digestive enzymes of fungi isolated from different fermented teas [J]. Chin J of Mic, 2019, 31(10): 1140-1146.

[6] Pandit S G, Puttananjaiah M H, Serva Peddha M, *et al.* Safety efficacy and chemical profiling of water-soluble *Talaromyces purpureogenus* CFRM02 pigment [J]. Food Chem, 2020, 310: 125869.

[7] Shi J S, Yang S, Yu L, *et al.* The pelletization characteristics of the filamentous fungi *Talaromyces flavus* S1 in sludge and the improvement for sludge dewatering [J]. Acta Sci Circumstantiae, 2017, 37(10): 3672-3678.

[8] 尹小嫚, 谈家金, 方爱琴. 一株黄蓝状菌(*Talaromyces flavus*)SH16解磷特性的测定[J]. 南京林业大学学报(自然科学版), 2017, 41(5): 169-174.

Yin X M, Tan J J, Fang A Q. The phosphate-solubilizing characteristics of a *Talaromyces flavus* strain SH16 [J]. Journal of Nanjing Forestry University Natural Sciences Edition, 2017, 41(5): 169-174.

[9] Anand B G, Thomas C K N, Prakash S. *In vitro* cytotoxicity and antimicrobial activity of *Talaromyces flavus* SP5 inhabited in the marine sediment of Southern Coast of India [J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(12): 913-921.

[10] Morales-Oyervides L, Ruiz-Sánchez J P, Oliveira J C, *et al.* Biotechnological approaches for the production of natural colorants by *Talaromyces/Penicillium*: a review

- [J]. *Biotechnol Adv*, 2020, 43: 107601.
- [11] Jin H J, Zhang X, Cao H, *et al.* Chemical composition, security and bio-activity of the red pigment from *Penicillium purpurogenum* Li-3 [J]. *Chem Biodivers*, 2018.
- [12] Kantifedaki A, Kachrimanidou V, Mallouchos A, *et al.* Orange processing waste valorisation for the production of bio-based pigments using the fungal strains *Monascus purpureus* and *Penicillium purpurogenum* [J]. *J Clean Prod*, 2018, 185: 882-890.
- [13] Saritha G P, Mohankumari H, Nanishankar V H, *et al.* Corrigendum to functional attributes of a new molecule-2-hydroxymethyl-benzoic acid 2'-hydroxy-tetradecyl ester isolated from *Talaromyces purpureogenus* CFRM02 [J]. *Food Chem*, 2018, 255: 89 - 96.
- [14] Sgpa C, Kpmra C, Mhp B, *et al.* *Cicer arietinum* (Bengal gram) husk as alternative for *Talaromyces purpureogenus* CFRM02 pigment production: bioactivities and identification [J]. *LWT*, 2019, 116:108499.
- [15] Zaccarim B R, Oliveira F D, Passarini M R Z, *et al.* Sequencing and phylogenetic analyses of *Talaromyces amestolkiae* from the Amazon, a producer of natural colorants [J]. *Biotechnol Prog*, 2018, 35(1): e2684.
- [16] Chadni Z, Rahaman M H, Jerin I, *et al.* Extraction and optimisation of red pigment production as secondary metabolites from *Talaromyces verruculosus* and its potential use in textile industries [J]. *Mycology*, 2017, 8(1): 1-10.
- [17] Sgpa D, Mhp B, Mspc D, *et al.* Safety efficacy and chemical profiling of water-soluble *Talaromyces purpureogenus* CFRM02 pigment [J]. *Food Chem*, 2020, 310: e2684.
- [18] Hernandez V A, Galleguillos F, Thibaut R, *et al.* Fungal dyes for textile applications: testing of industrial conditions for wool fabrics dyeing [J]. *J Text I*, 2019, 110 (1): 61-66.
- [19] Dewapriya P, Prasad P, Damodar R, *et al.* Talarolide A, a cyclic heptapeptide hydroxamate from an Australian marine tunicate-associated fungus, *Talaromyces* sp. (CMB-TU011) [J]. *Org Lett*, 2017, 19(8): 2046-2049.
- [20] Hayashi H, Oka Y, Kai K J, *et al.* A new meroterpenoid, chrodriamanin C, from YO-2 of *Talaromyces* sp. [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76(4): 745-748.
- [21] Hayashi H, Oka Y, Kai K, *et al.* New chrodriamanin congeners, chrodriamanins D-H, from YO-2 of *Talaromyces* sp. [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76(9): 1765-1768.
- [22] Chen S, Ding M, Liu W, *et al.* Anti-inflammatory meroterpenoids from the mangrove endophytic fungus *Talaromyces amestolkiae* YX1 [J]. *Phytochemistry*, 2018, 146: 8-15.
- [23] Chu Y S, Niu X M, Wang Y L, *et al.* Isolation of putative biosynthetic intermediates of prenylated indole alkaloids from a thermophilic fungus *Talaromyces thermophilus* [J]. *Org Lett*, 2010, 12(19): 4356-4359.
- [24] Yang H, Li F, Ji N Y. Alkaloids from an algiculous strain of *Talaromyces* sp. [J]. *Chin J Oceanol Limnol*, 2016, 34(2): 367-371.
- [25] Ngokpol S, Suwakulsiri W, Sureram S, *et al.* Drimane sesquiterpene-conjugated amino acids from a marine isolate of the fungus *Talaromyces minioluteus* (*Penicillium minioluteum*) [J]. *Mar Drugs*, 2015, 13(6): 3567-3580.
- [26] Wu B, Ohlendorf B, Oesker V, *et al.* Acetylcholinesterase inhibitors from a marine fungus *Talaromyces* sp. strain LF₄₅₈ [J]. *Mar Biotechnol N Y N Y*, 2015, 17(1): 110-119.
- [27] Zhang Z Z, He X Q, Zhang G J, *et al.* Inducing secondary metabolite production by combined culture of *Talaromyces aculeatus* and *Penicillium variable* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(12): 3167-3171.
- [28] Guo J P, Zhu C Y, Zhang C P, *et al.* Thermolides, potent nematocidal PKS-NRPS hybrid metabolites from thermophilic fungus *Talaromyces thermophilus* [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(50): 20306-20309.
- [29] Bashyal B P, Wijeratne E M K, Tillotson J, *et al.* Chlorinated dehydrocurvularins and alterperyleneperoxide A from *Alternaria* sp. AST0039, a fungal endophyte of *Astragalus lentiginosus* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(2): 427-433.
- [30] 何军伟, 高昊, 刘杏忠, 等. 湿地真菌 *Talaromyces flavus* 中 2 个新的聚酯类化合物 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(17): 3347-3351.
- He J W, Gao H, Liu X Z, *et al.* Two new polyesters from wetland soil-derived fungus *Talaromyces flavus* [J]. *China J Chin Mater Med*, 2015, 40(17): 3347 - 3351.
- [31] Matsunaga H, Kamisuki S, Kaneko M, *et al.* Isolation and structure of vanitaracin A, a novel anti-hepatitis B virus compound from *Talaromyces* sp. [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(19): 4325-4328.
- [32] He J W, Liang H X, Gao H, *et al.* Talaflavuterpenoid A, a new nardosinane-type sesquiterpene from *Talaromyces flavus* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(10): 1029-1034.
- [33] Kuml D, Dethoup T, Buttachon S, *et al.* Spiculisporic acid E, a new spiculisporic acid derivative and ergosterol derivatives from the marine-sponge associated fungus *Talaromyces trachyspermus* (KUFA 0021) [J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(8): 1147-1150.

- [34] Ding H E, Yang Z D, Sheng L, *et al.* Secovironolide, a novel furanosteroid scaffold with a five-membered B ring from the endophytic fungus *Talaromyces wortmannii* LGT-4 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56(48): 6754-6757.
- [35] 尚卓,王斌贵. 海洋真菌来源的抗菌活性物质研究:方法与进展[J]. *生命科学*, 2012, 24(9): 997-1011.
Shang Z, Wang B G. Method and advances in studies on antimicrobial substances of marine-derived fungi [J]. *Life Sci*, 2012, 24(9): 997-1011.
- [36] 杜晓娜,李璞,尹慧芳,等. 深圳大鹏湾六种珊瑚共附生真菌多样性研究[J]. *菌物学报*, 2019, 38(4): 461-470.
Du X N, Li P, Yin H F, *et al.* Diversity of fungi associated with six species of coral in Dapeng Bay, Shenzhen, Southern China [J]. *Mycosystema*, 2019, 38(4): 461-470.
- [37] 朱利平,黄惠莉. 产壳聚糖酶海洋真菌鉴定、寡营养培养基优化及廉价培养基研究[J]. *食品与发酵工业*, 2011, 37(5): 35-39.
Zhu L P, Huang H L. Identification, optimization of oligotrophic medium fermentation conditions of chitosanase-producing marine strain, and cheap medium research [J]. *Food Ferment Ind*, 2011, 37(5): 35-39.
- [38] 李基兴,李云秋. 海洋真菌 *Arthrimum* sp. 次级代谢产物的研究[J]. *华夏医学*, 2020, 33(1): 129-132.
Li J X, Li Y Q. Study of secondary metabolites from a marine fungus *Arthrimum* sp. [J]. *Acta Med Sin*, 2020, 33(1): 129-132.
- [39] 孙彩霞,唐旭利,李凯,等. 1株海洋来源真菌 *Aspergillus alabamensis* 次级代谢产物研究[J]. *中国海洋药物*, 2022, 41(1): 63-69.
Sun C X, Tang X L, Li K, *et al.* Study on the secondary metabolites of a marine fungus *Aspergillus alabamensis* [J]. *Chin J Mar Drugs*, 2022, 41(1): 63-69.
- [40] 李秀秀. 海洋真菌中抗病原弧菌菌株的筛选及 *P. chrysogenum* UJNBHMF0648 次级代谢产物的研究[D]. 济南: 济南大学, 2021.
Li X X. Screening of marine fungal strains resistant to pathogenic vibrio and study on secondary metabolites of *P. chrysogenum* UJNBHMF0648 [D]. Jinan: University of Jinan, 2021.
- [41] 周荣丽. 海洋厌氧细菌 SRB-22 菌株代谢产物研究[D]. 大连: 大连交通大学, 2008.
Zhou R L. Research on metabolites of marine anaerobic bacterium SRB-22 [D]. Dalian: Dalian Jiaotong University, 2008.
- [42] 林澈翔. 海洋来源真菌 *Aspergillus* sp. L1 抗 MRSA 活性次级代谢产物的研究[D]. 深圳: 深圳大学, 2019.
Lin C X. Study of secondary metabolites against MRSA activity in marine-derived fungi *Aspergillus* sp. L1 [D]. Shenzhen: Shenzhen University, 2019.
- [43] 韩斗升,张慧,曲霞,等. 浅析核磁共振的原理及应用[J]. *求医问药*, 2011, 9(7): 26-27.
Han D S, Zhang H, Qu X, *et al.* The principle and application of nuclear magnetic resonance [J]. *Seek Medical*, 2011, 9(7): 26-27.
- [44] 李明,李红梅,熊行创,等. 质谱动力学方法原理及应用[J]. *质谱学报*, 2012, 33(4): 202-207.
Li M, Li H M, Xiong X C, *et al.* Theory and application of mass spectrometric kinetic method [J]. *J Chinese Mass Spectrom*, 2012, 33(4): 202-207.
- [45] 张剑. 光谱分析仪器的基本原理及应用[J]. *现代食品*, 2021(5): 215-217.
Zhang J. Basic principle and application of spectral analysis instrument [J]. *Modern Food*, 2021(5): 215-217.
- [46] 曹云,侯宗敏,董存柱,等. 两种海洋真菌混合发酵的次级代谢产物及杀虫活性研究[J]. *农药学报*, 2022, 24(2): 423-428.
Cao Y, Hou Z M, Dong C Z, *et al.* Study on secondary metabolites and insecticidal activities of mixed fermentation of two marine fungi [J]. *Chin J Pestic Sci*, 2022, 24(2): 423-428.
- [47] 骆泽宇. 核磁共振-质谱联用技术在药学领域的应用进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(6): 807-809.
Luo Z Y. Progress in NMR-MS spectroscopy in pharmacy [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2007, 27(6): 807-809.
- [48] Luo Y, Zhang L, Barton K W, *et al.* Systematic identification of a panel of strong constitutive promoters from *Streptomyces albus* [J]. *ACS Synth Biol*, 2015, 4(9): 1001-1010.
- [49] 王鸿,沈丽丽,倪建良,等. 基于多模型生物活性定位谱高通量筛选技术的海洋真菌代谢产物研究[C]//中国化学会第9届天然有机化学学术会议论文集. 长春: 中国化学会, 2012: 241.
Wang H, Shen L L, Ni J L, *et al.* Metabolites of marine fungi based on high-throughput screening [C]//Proceedings of the 9th Academic Conference on Natural and Organic Chemistry of the Chinese Chemical Society. Changchun: Chinese Chemical Society, 2012: 241.

□

(编辑: 张丽红)