



专论与综述

真菌来源的药用天然产物

杜凤翔¹ 郭晓媚¹ 杨琳¹ 高书山^{*2}

1 北京联合大学生物化学工程学院 生物质资源化利用北京市重点实验室 北京 100023

2 中国科学院微生物研究所 北京 100101

摘要: 天然产物及其衍生物, 包括基于天然产物药效基团结构设计的化合物, 约占临床药物的 50% 以上。几个世纪以来, 真菌天然产物的药用价值闻名于世。无论从市场前景还是人道主义角度, 真菌来源的小分子药物都具有极高的应用价值。本篇综述总结了真菌天然产物在临床上的应用, 并以他汀类药物的研发历程揭示了真菌来源小分子是化学合成药物研发的重要灵感源泉。本篇综述涵盖了真菌来源的药物小分子, 包括天然药物、相关衍生物以及结构修饰药物。

关键词: 真菌, 天然产物, 药物

Natural medicinal products of fungal origin

DU Feng-Xiang¹ GUO Xiao-Mei¹ YANG Lin¹ GAO Shu-Shan^{*2}

1 Biochemical Engineering College, Beijing Union University, Beijing Key Laboratory of Biomass Waste Resource Utilization, Beijing 100023, China

2 Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Natural products and their derivatives, including the compounds designed based on the structure of natural product pharmacophores, account for more than 50% of approved drugs. The medicinal value of fungal natural products has been known for centuries, and millions of patients worldwide have been treated with fungal-derived small molecule drugs every year. Fungal-derived small molecule drugs are very valuable, both in terms of market prospects and humanitarian perspectives. This review summarizes the clinical application of fungal natural products, and the development of statins reveals that fungal-derived natural products are an important source of inspiration for drug synthesis in the 21st century. This review covers small molecules of fungal-derived drugs, including natural drugs, related derivatives, and structurally modified drugs.

Keywords: Fungal, Natural products, Pharmaceuticals

Foundation items: Premium Funding Project for Academic Human Resources Development in Beijing Union University; Practical Training Program Project for Beijing Higher Education Cross-trained High-level Students; Venus Research Training College Students Program; National Natural Science Foundation of China (31872614)

***Corresponding author:** Tel: 86-10-64806089; E-mail: gaoss@im.ac.cn

Received: 19-11-2018; **Accepted:** 02-04-2019; **Published online:** 30-05-2019

基金项目: 北京联合大学人才强校优选计划“百优计划”; 北京高等学校高水平人才交叉培养“实培计划”大学生科研训练计划深化项目; 启明星科研训练计划成果; 国家自然科学基金面上项目(31872614)

***通信作者:** Tel: 010-64806089; E-mail: gaoss@im.ac.cn

收稿日期: 2018-11-19; **接受日期:** 2019-04-02; **网络首发日期:** 2019-05-30

天然产物结构多样性与生物活性的广泛性使其在药物研发过程中有着举足轻重的地位,而我国每年在天然产物发现领域取得诸多原创性成果^[1]。在这些天然来源的小分子中,来源于真菌的化合物大都具有生物活性,使它们成为有害食品毒素、植物生长激素以及临床药物^[2]。全世界范围内大量患者接受了真菌来源小分子药物的治疗^[3]。真菌天然药物的全合成近年来进展迅速,而其药效基团部分可被作为模板,用来合成具有更高生物活性的全新分子^[4]。本篇综述总结了目前在临床应用上占据重要地位的真菌来源的药用天然产物以及相关的结构与活性优化历程。

1 真菌来源的药用小分子天然产物

1.1 红曲红

真菌天然的药用历史可以追溯到公元 800 年由中国人发现的红曲红(Monascus red; Monascus pigment)^[5]。这是由酵母发酵大米产生的一类天然产物混合物。它是我国传统的天然功能食用色素,也是目前世界上唯一的一种利用微生物发酵生产的天然功能食用色素。目前市场上销售的红曲红由红曲霉发酵获得,我国和日本是红曲红的主要生产国,而我国是红曲红的第一生产国。红曲红被证明具有多种生物活性,在国内它是一种重要的保健功能食品,可以用来缓解心血管疾病。对红曲红的化学分析要到 20 世纪晚期,研究结果显示它包含了一系列有机化合物,主要成分是结构多样的 Azaphilone 类衍生物(图 1, 化合物 1-6)^[6],其产品中的不同 Azaphilone 含量的不同决定红曲红产品的颜色。此外还包含他汀类天然产物,例如美伐他汀,这是第一个被美国 FDA 推荐到临床应用的降血脂类他汀药物。

1.2 裸盖菇素

历史上另一种著名真菌活性天然产物是裸盖菇素(图 1, 化合物 7),其产自高等真菌 *Psilocybe mexicana*,这是一种被中美洲阿兹台克印第安人在宗教仪式中运用的一种致幻剂,在全世界其他宗教

中也有应用^[7]。裸盖菇素曾经被评估用来缓解一些临床上晚期病症的痛苦^[8]。西方国家青年曾食用含此类毒素的蘑菇用于消遣,由于长期或过量服用此类物质会引起神经中毒,目前这类蘑菇在美国已被列为控制物品。

1.3 青霉素

青霉素(Penicillin G, 图 1, 化合物 8)是第一个真正意义上的抗生素,带动了抗生素家族的诞生。青霉素是一种 β -内酰胺类抗生素,分子中含有的青霉烷能破坏细菌的细胞壁并在细菌细胞的繁殖期杀灭细菌。1928 年弗莱明在一块长满葡萄球菌的平板上首次观察到了青霉素的抑菌作用,接下来的研究证明其产自 *Penicillium notatum*^[9]。自青霉素发现以来,大量的药物化学和发酵工程方面的研究工作极大地拓展了它的产量和临床应用,现今 *Penicillium notatum* 的青霉素产量相较于弗莱明发现时已经提高了 14 000 倍,达到了每升发酵可以产 70 g 产物^[10-11],同时数百个新的青霉素衍生物被制备和接受了活性测试,其中进入临床应用的有哌拉西林(Piperacillin)、氨苄西林(Ampicillin)、阿莫西林(Amoxicillin)、双氯西林(Dicloxacin)、氟氯西林(Flucloxacillin)、羧苄西林(Carbenicillin)和替卡西林(Ticarcillin)等。这些药物是半合成青霉素,在活性和抗菌谱方面与天然产物相比有较大提升和拓展。以阿莫西林(Amoxicillin)为例,它和放线菌来源的克拉维酸组成的复方抗生素 Augmentin[®]在临床上被用来防控、治疗人和动物的感染。这种复方抗生素的作用机制如下:克拉维酸通过抑制细菌产生的 β -内酰胺酶,从而保护阿莫西林(Amoxicillin)不被 β -内酰胺酶分解,达到克服细菌耐药性的问题,更好地发挥杀菌作用。

1.4 头孢菌素

头孢菌素是第二类 β -内酰胺类抗生素家族,其杀菌机制与青霉素相似,都是通过抑制细菌细胞壁合成来发挥药效。头孢菌素最早是由意大利科学家 Brotzu 从一株采集自撒丁岛海岸边的一个下水道出口的头孢霉菌属真菌(*Cephalosporium*

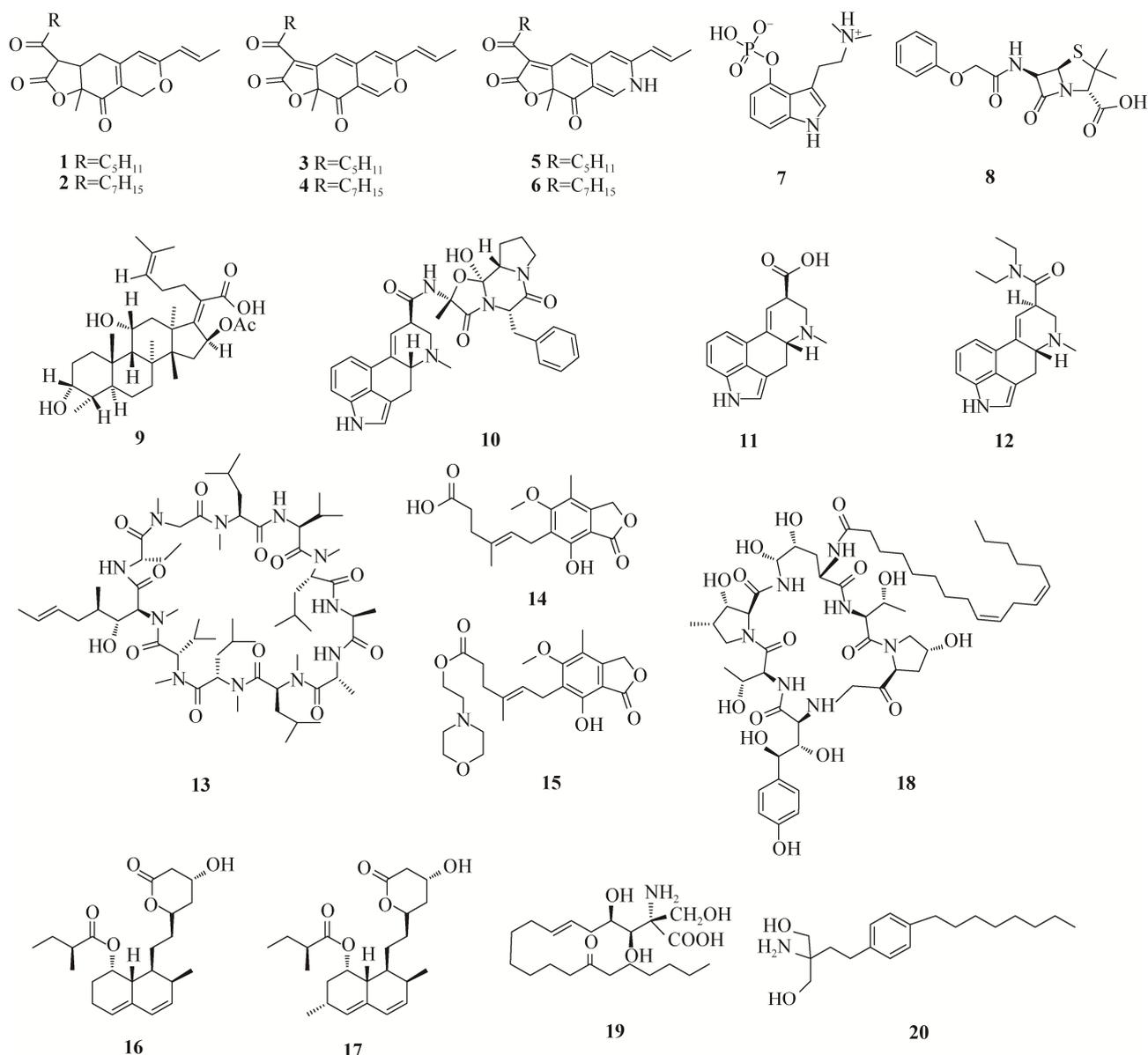


图 1 真菌来源的小分子天然产物药物结构

Figure 1 The small molecule structures of fungal-derived medicinal natural products

acremonium)^[12]分离得到的。头孢菌素的天然结构形式并没有在临床上进行应用,但是它的化学修饰衍生物显示了非常强的生物活性,是临床上占据统治性地位的一线抗菌药物。目前头孢类抗生素已经发展到第四代,每个新一代抗生素相较于前一代药物在活性上和抗菌谱上都有提升和拓展。

1.5 夫地西酸

临床上第三种真菌来源的抗生素是夫西地酸

(图 1, 化合物 9)。它是分离自 *Fusidium coccineum* 具有甾体骨架的抗生素。它通过抑制细菌的蛋白质合成来达到抑菌和杀菌作用,因而与 β -内酰胺类抗生素无交叉耐药性。在 20 世纪 60 年代由丹麦制药公司 Leo Pharma 推出上市^[13]。夫西地酸对与皮肤感染有关的各种革兰氏阳性球菌尤其对葡萄球菌高度敏感,对耐药金黄色葡萄球菌也有效,对某些革兰氏阴性菌也有一定的抗菌作用。

1.6 蘑菇多糖

香菇(*Shiitake mushroom*)是产于中国和日本的一种食用菌。蘑菇多糖(Lentinan)是从香菇子实体中提取的、以 β -D(1 \rightarrow 3)葡聚糖残基为主链,侧链为(1 \rightarrow 6)葡聚糖残基的水溶性葡聚糖,一般认为其是香菇的主要活性成分,是香菇具有提高人体免疫力功能的主要原因^[14]。蘑菇多糖的主要药理活性有:较强的抗癌活性,尤其是胃癌和腹水癌,能抑制肿瘤细胞的生长,对致癌物质有吸收、排泄的作用;能降血糖、血脂、胆固醇,改善糖尿病和动脉硬化,是“三高”人群和癌症患者的理想营养品。此外一些实验则证明蘑菇多糖可以杀死细菌和病毒^[15]。此外,香菇来源的其他化合物在实验室中也被证明具有降胆固醇的生理活性。

1.7 麦角生物碱

从 16 世纪开始有文献记载利用真菌 *Claviceps purpurea* 来加速孕妇分娩^[16]。后来 Sandoz 公司的 Stoll 从 *Claviceps purpurea* 分离得到 Ergotamine (图 1, 化合物 10)^[17], 研究表明它可以促进平滑肌收缩作用,使扩张的颅外动脉收缩,或激活血管壁的 5-羟色胺能受体,从而使脑动脉血管的过度扩张与搏动恢复正常从而使头痛减轻,目前 Ergotamine 在临床上与咖啡因共同使用来治疗偏头痛^[18-19]。另外一个麦角生物碱——麦角酸(Lysergic acid, 图 1, 化合物 11),也是分离自 *Claviceps purpurea*。虽然其本身不具有特殊的生物活性,但是其化学修饰衍生物麦角酸酞二乙胺(Lysergic acid diethylamide, 图 1, 化合物 12)是具有强烈的中枢系统活性的化合物,它的服用会导致强烈的致幻效果,因此在临床上被用来安慰临终期病人。

1.8 环孢素 A

分离自 *Tolypocladium inflatum* 的环孢素(Acyclosporine, 图 1, 化合物 13)是由 11 个氨基酸组成的环状多肽,由目前已知的最大蛋白之一的环孢素合成酶 Cyclosporin synthetase 催化合成的^[20]。Sandoz 公司的研究工作者们最初发现的其具有抗真菌活性^[21],进一步的体内活性评价证明它具有免

疫抑制活性。近年来人们对它的研究越来越多,发现它可用来治疗自身免疫性疾病、血液病及抗寄生虫病等。目前该分子作为一个强效免疫抑制剂,在临床上主要用于肝、肾以及心脏移植的抗排异反应,也可与肾上腺皮质激素同用,治疗免疫性疾病。它的市场价值巨大,在美国单一市场上的销售额就高达十亿美金^[22]。此外,一系列半合成的环孢素 A 表现出更多的生物活性,例如抗病毒、抗肿瘤活性等。

1.9 霉酚酸

霉酚酸(Mycophenolic acid, 图 1, 化合物 14)最早是由意大利科学家 Bartolomeo Gosio 从 *Penicillium brevicompactum* 分离得到^[23],早期的研究证明其具有多种生物活性,包括抗细菌、抗真菌、抗病毒以及抗血管生成等^[24]。它能在体内通过抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase)的作用从而阻断嘌呤核苷酸的合成。由于体内的 T 细胞、淋巴细胞以及 B 细胞非常依赖于嘌呤的合成,因此霉酚酸可以阻断这些免疫细胞的合成从而作为一种免疫抑制因子在临床上进行应用。此外其还在分子生物学技术中被用来筛选含大肠杆菌黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶基因的细胞^[25-26]。经过成功的临床测试,FDA 在 1995 年批准了其在肾脏移植中的应用,其中罗氏公司(Roche)的商品名是 CellCept[®]。除霉酚酸外,其化学修饰衍生物如麦考酚酸莫酯(Mycophenolate mofetil, 图 1, 化合物 15)在临床上也有重要应用,被用来治疗一些自身免疫性疾病^[27]。

1.10 他汀类药物

无论从处方数量还是销售总额来说,他汀类是有史以来开发最成功的临床药物。有数据统计报告表明,全球范围内约有三分之一的人群正在服用或曾经服用过他汀类药物^[28]。此外根据现有的销售数据预测,截至 2020 年,全球范围内他汀类药物的累计销售总额预计将会达到 1 万亿美金^[28]。他汀类药物最早的两个天然来源分子康帕丁(Compactin, 图 1, 化合物 16)和洛伐他汀(Lovastatin, 图 1, 化

合物 **17**是早期分别从真菌 *Penicillium compactum* 和 *Aspergillus terreus* 发现的。普伐他汀(Pravastatin)是康帕丁(Compactin)的羟基化修饰产物,是由 Sankyo Pharma 公司在 20 世纪 70 年代研发的^[29], 其在美国市场上 2005 年的销售额达到 13 亿美金。他汀类药物是目前最有效的降脂药物,不仅能强效地降低总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL),而且能一定程度上降低三酰甘油(TG),还能升高高密度脂蛋白(HDL),所以他汀类药物也可以称为较全面的调脂药。他汀类药物的作用机制是通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,使细胞内胆固醇合成减少,从而反馈性刺激细胞膜表面低密度脂蛋白(LDL)受体数量和活性增加,使血清胆固醇清除增加、水平降低。临床上主要用于降低胆固醇尤其是低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C),治疗动脉粥样硬化,现已成为冠心病预防和治疗的最有效药物。近年来研究发现他汀类药物具有多方面非降脂生物活性,包括免疫抑制作用、抗肿瘤以及抗老年痴呆等。

1.11 棘白菌素

棘白菌素(Echinocandin, 图 1, 化合物 **18**)是分离自真菌 *Glarea lozoyensis* 的一类环肽分子。它代表了一种全新的抗真菌机制的临床药物,通过非竞争性抑制 β -1,3-葡萄糖合成酶,干扰真菌细胞壁 β -1,3-葡萄糖的合成,导致真菌细胞壁渗透性改变,细胞溶解死亡^[30-32]。目前以棘白菌素为蓝本的进行化学修饰发展而来的三代抗真菌剂分别是卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净。其中卡泊芬净(Caspofungin)是第一个棘白菌素类抗真菌药物,由美国默沙东药厂研制开发的棘白菌素酯肽类衍生物,目前是临床上首选的治疗真菌感染药物^[33]。

1.12 多球壳菌素

从 *Mycelia sterilia* 中分离得到的多球壳菌素(Myriocin, 图 1, 化合物 **19**)是功能强大的免疫抑制剂^[34-35]。多球壳菌素(Myriocin)又称为抗生素 ISP-1 或嗜热菌杀酵母素,具有一种非典型氨基酸结构。

它是丝氨酸软脂酰转移酶的抑制剂,这种酶参与了鞘氨醇的生物合成,鞘氨醇是细胞膜的组成成分之一,因此多球壳菌素是特异性的 T 细胞增殖抑制剂,此外在生化实验中多球壳菌素(Myriocin)可以用来减少细胞膜中的鞘脂的含量。2011 年多球壳菌素(Myriocin)的合成修饰产物由诺华制药公司推向市场,它的商品名是 Gilenya[®](芬戈莫德, 图 1, 化合物 **20**),用来治疗多发性硬化症^[34-35]。

2 他汀类药物的研发历程

1986 年, Hoffman 和他的合作者一起开发了一系列洛伐他汀(Lovastatin)的酯化衍生物^[36], 他们的结果表明羰基的 α 位增加一个烷基基团会提高药物活性。这个发现导致了辛伐他汀的合成(图 2A): 首先通过洛伐他汀的皂化反应得到产物 **21**, **21** 通过甲硅烷基保护得到产物 **22**, **22** 结构中的自由羟基在 4-吡咯烷吡啶存在的条件下与适当的酰氯进行酯化反应,最后在四丁基氟化铵的作用下脱保护得到辛伐他汀(图 2A, 化合物 **23**)。新产物辛伐他汀对胆固醇合成的抑制活性是洛伐他汀的 2.5 倍。同年 Tsujita 和他的合作者通过微生物生物转化发现了普伐他汀(Pravastatin, 图 2B, 化合物 **24**)^[37], 该步转化是通过 *Streptomyces carbophilus* 的 P450_{sca} 酶催化的^[38]。由于结构上 6 位多了一个羟基,普伐他汀比美伐他汀(Mevastatin)及其钠盐更加亲水,在活性上与洛伐他汀相当,因此其在 1989 年上市^[38]。在 20 世纪 80 年代,众多的制药公司对他汀类药物的构效关系进行了大量研究,结果显示内酯环对保持他汀类药物的活性是必需的,但是 Decalin 碳环骨架是非必需的^[39]。这项研究成果导致了他汀类化学合成药物研究的兴起。1988 年, Sandoz 研究所合成了一系列新的他汀类衍生物,其结构中既有美伐他汀的基团,也有辅酶 A 的结构部分。对这些产物进行活性筛选获得了一个强大的甾醇生物合成抑制剂氟伐他汀(图 2C, 化合物 **25**),它的结构中既包含了美伐他汀的活性结构部分,也包含了一个吡啶核心,它模拟了辅酶 A 中的腺嘌呤部分。

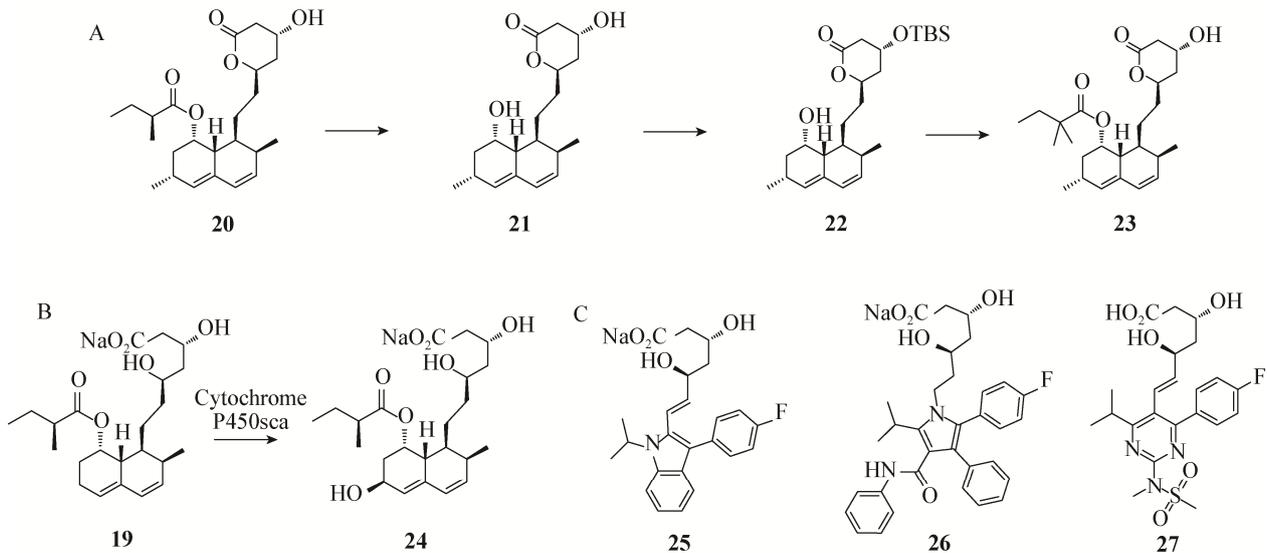


图 2 他汀类药物的研发历程

Figure 2 The research and development process of the statins

Repič 等详细总结了氟伐他汀(Fluvastatin)的化学合成,包括工业上的大规模合成方法^[40]。它在活性上是洛伐他汀的 10 倍,因此其顺利地于 1993 年被批准上市。20 世纪 80 年代晚期和 90 年代早期,制药公司为了进一步增强他汀类药物的生物活性,继续开展关于他汀类药物合成衍生物的研究。1991 年, Roth 和他的合作者合成了氟伐他汀的多个衍生物,这其中包括阿伐他汀(Atorvastatin, 图 2C, 化合物 26),它的活性是美伐他汀的 5 倍^[41]。阿伐他汀是 2007 年到 2012 年美国市场上最畅销的药物^[42]。1997 年,日本的 Shionogi & Co.用噻啉环代替了阿伐他汀中的吡咯环得到了罗苏伐他汀(Rosuvastatin, 图 2A, 化合物 27),其活性比普伐他汀强 100 倍。

3 总结

总体说来,活性真菌天然产物的开发应用至少已经有 12 个世纪的历史,它们当中的有些分子是当今 21 世纪的最重要的临床药物。目前可获得的真菌天然产物及其衍生物,因为其具有广泛的生物活性,能够满足医学上许多重要的需求,因此在医药研发领域占重要地位。以美国、澳大利亚和新西兰为例,目前市场上有大约 40 种真菌代谢产物衍

生药物,其中包括最畅销的临床药物阿伐他汀。近年来随着真菌产物生物合成研究的深入开展以及关键酶功能的挖掘,通过代谢途径改造与酶工程,大大促进了真菌新颖天然产物的发现与活性结构的人工复杂化,进一步提升了真菌产物的临床医药应用。国内相关课题组在真菌萜类挖掘^[42-43]、真菌或高等真菌产物的生物合成研究^[44-45]、基于基因组挖掘的真菌活性产物发现^[46]等领域都取得了丰硕的成果。与此同时新技术的应用,如宏基因组学、计算机辅助蛋白质设计、定向突变以及新的化学合成方法学等,都将会给真菌天然产物开发带来更加广阔的临床应用前景。

REFERENCES

- [1] Yang GX, Xiong J, Hu JF. 2017's advanced natural products chemistry researches in China (1)[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2018, 49(5): 511-520 (in Chinese) 杨国勋,熊娟,胡金锋. 2017 年中国天然产物化学研究进展(上)[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(5): 511-520
- [2] Li HH, Zhang Y, Liu ZM, et al. Progress in total synthesis of fungal-derived benzoquinone active natural products[J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2015, 32(5): 461-465,469 (in Chinese) 李欢欢,张钰,刘兆敏,等. 真菌来源的苯醌类活性天然产物的全合成进展[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(5): 461-465,469
- [3] McGrath NA, Brichacek M, Njardarson JT. A graphical journey

- of innovative organic architectures that have improved our lives[J]. *Journal of Chemical Education*, 2010, 87(12): 1348-1349
- [4] Chen KQ, Wang X, Lei XG. Recent progress in total synthesis of fungi-derived natural products[J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2018, 42(1): 4-13 (in Chinese)
陈恺骐, 王鑫, 雷晓光. 真菌来源天然产物全合成研究进展[J]. *药学进展*, 2018, 42(1): 4-13
- [5] Ma JY, Li YG, Ye Q, et al. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, 48(11): 5220-5225
- [6] Feng YL, Shao YC, Chen FS. *Monascus* pigments[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2012, 96(6): 1421-1440
- [7] Diaz JL. Ethnopharmacology of sacred psychoactive plants used by the Indians of Mexico[J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1977, 17: 647-675
- [8] Macready N. Opening doors of perception: psychedelic drugs and end-of-life care[J]. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2012, 104(21): 1619-1620
- [9] Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*[J]. *British Journal of Experimental Pathology*, 1929, 10(3): 226-236
- [10] Moyer AJ, Coghill RD. Penicillin: IX. The laboratory scale production of penicillin in submerged cultures by *Penicillium notatum* westling (NRRL 832)[J]. *Journal of Bacteriology*, 1946, 51(1): 79-93
- [11] Barrios-González J, Tomasini A, Viniestra-González G, et al. Penicillin production by solid state fermentation[J]. *Biotechnology Letters*, 1988, 10(11): 793-798
- [12] Bo G, Giuseppe Brotzu and the discovery of cephalosporins[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2000, 6(Suppl 3): 6-8
- [13] Whitby M. Fusidic acid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 1999, 12(Suppl 2): S67-S71
- [14] Andlauer W, Fürst P. Nutraceuticals: a piece of history, present status and outlook[J]. *Food Research International*, 2002, 35(2/3): 171-176
- [15] Markova N, Kussovski V, Radoucheva T, et al. Effects of intraperitoneal and intranasal application of Lentinan on cellular response in rats[J]. *International Immunopharmacology*, 2002, 2(12): 1641-1645
- [16] Koehler PJ, Isler H. The early use of ergotamine in migraine. Edward Woakes' report of 1868, its theoretical and practical background and its international reception[J]. *Cephalalgia*, 2002, 22(8): 686-691
- [17] Stoll A. Introductory remarks on ergotamine[J]. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 1955, 7(4/6): 197-204
- [18] Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate[J]. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 1938, 39(4): 737-763
- [19] Diener HC, Jansen JP, Reches A, et al. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot®) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison[J]. *European Neurology*, 2002, 47(2): 99-107
- [20] Schmidt B, Riesner D, Lawen A, et al. Cyclosporin synthetase is a 1.4 MDa multienzyme polypeptide Re-evaluation of the molecular mass of various peptide synthetases[J]. *FEBS Letters*, 1992, 307(3): 355-360
- [21] Borel JF, Kis ZL, Beveridge T. The history of the discovery and development of cyclosporin (Sandimmune®)[A]//Merluzzi VJ, Adams J. *The Search for Anti-Inflammatory Drugs*[M]. Birkhäuser Boston: Springer, 1995: 27-63
- [22] Zhang LX, Demain AL. *Natural Products. Drug Discovery and Therapeutic Medicine*[M]. Totowa, NJ: Humana Press, 2005
- [23] Kitchin JES, Pomeranz MK, Pak G, et al. Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side effects, and potential uses[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1997, 37(3): 445-449
- [24] Regueira TB, Kildegaard KR, Hansen BG, et al. Molecular basis for mycophenolic acid biosynthesis in *Penicillium brevicompactum*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2011, 77(9): 3035-3043
- [25] Franklin TJ, Cook JM. The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid[J]. *Biochemical Journal*, 1969, 113(3): 515-524
- [26] Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid *in vitro*: role of deoxyguanosine nucleotide depletion[J]. *Scandinavian Journal of Immunology*, 1991, 33(2): 161-173
- [27] Calne DB, Leigh PN, Teychenne PF, et al. Treatment of parkinsonism with bromocriptine[J]. *The Lancet*, 1974, 304(7893): 1355-1356
- [28] Ioannidis JP. More than a billion people taking statins?: potential implications of the new cardiovascular guidelines[J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 463-464
- [29] Daniewski AR, Wovkulich PM, Uskokovic MR. Remote diastereoselection in the asymmetric synthesis of pravastatin[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1992, 57(26): 7133-7139
- [30] Denning DW. Echinocandins: a new class of antifungal[J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002, 49(6): 889-891
- [31] Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1[J]. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2006, 63(18): 1693-1703
- [32] Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 2[J]. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2006, 63(19): 1813-1820
- [33] Balkovec JM, Hughes DL, Masurekar PS, et al. Discovery and development of first in class antifungal caspofungin (CANCIDAS®)—a case study[J]. *Natural Product Reports*, 2014, 31(1): 15-34
- [34] Strader CR, Pearce CJ, Oberlies NH. Fingolimod (FTY720): a recently approved multiple sclerosis drug based on a fungal secondary metabolite[J]. *Journal of Natural Products*, 2011, 74(4): 900-907
- [35] Fujita T, Inoue K, Yamamoto S, et al. Fungal metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in *Isaria sinclairii* metabolite[J]. *The Journal of Antibiotics*, 1994, 47(2): 208-215
- [36] Hoffman WF, Alberts AW, Anderson PS, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. 4. Side-chain ester derivatives of mevinolin[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1986, 29(5): 849-852
- [37] Tsujita Y, Kuroda M, Shimada Y, et al. CS-514, A competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: tissue-selective inhibition of sterol synthesis and hypolipidemic

- effect on various animal species[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1986, 877(1): 50-60
- [38] Matsuoka T, Miyakoshi S, Tanzawa K, et al. Purification and characterization of cytochrome *P*-450_{sca} from *Streptomyces carbophilus*. ML-236B (compactin) induces a cytochrome *P*-450_{sca} in *Streptomyces carbophilus* that hydroxylates ML-236B to pravastatin sodium (CS-514), a tissue-selective inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A reductase[J]. *European Journal of Biochemistry*, 1989, 184(3): 707-713
- [39] Endo A, Hasumi K. HMG-CoA reductase inhibitors[J]. *Natural Product Reports*, 1993, 10(6): 541-550
- [40] Repič O, Prasad K, Lee GT. The story of Lescol: from research to production[J]. *Organic Process Research & Development*, 2001, 5(5): 519-527
- [41] Roth BD, Blankley CJ, Chucholowski AW, et al. Inhibitors of cholesterol biosynthesis. 3. Tetrahydro-4-hydroxy-6-[2-(1H-pyrrol-1-yl)ethyl]-2H-pyran 2-one inhibitors of HMG-CoA reductase. 2. Effects of introducing substituents at positions three and four of the pyrrole nucleus[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1991, 34(1): 357-366
- [42] Bian GK, Rinkel J, Wang ZQ, et al. A Clade II-D fungal chimeric diterpene synthase from *Colletotrichum gloeosporioides* making dolasta-1(15), 8-diene[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57(48): 15887-15890
- [43] Bian GK, Hou AW, Yuan YJ, et al. Metabolic engineering-based rapid characterization of a sesquiterpene cyclase and the skeletons of fusariumdiene and fusagramineol from *Fusarium graminearum*[J]. *Organic Letters*, 2018, 20(6): 1626-1629
- [44] Yang YL, Zhou H, Du G, et al. A Monooxygenase from *Boreostereum vibrans* catalyzes oxidative decarboxylation in a divergent vibralactone biosynthesis pathway[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, 55(18): 5463-5466
- [45] Bai J, Yan DJ, Zhang T, et al. A cascade of redox reactions generates complexity in the biosynthesis of the protein phosphatase-2 inhibitor rubratoxin A[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(17): 4782-4786
- [46] Fan AL, Mi WB, Liu ZG, et al. Deletion of a histone acetyltransferase leads to the pleiotropic activation of natural products in *Metarhizium robertsii*[J]. *Organic Letters*, 2017, 19(7): 1686-1689

稿件书写规范

高校教改纵横栏目简介及撰稿要求

“高校教改纵横”栏目，是中国微生物学会主办的科技期刊中唯一的教學类栏目，也是中国自然科学核心期刊中为数不多的教學栏目。该栏目专为微生物学及其相关学科领域高校教师开辟，一方面为高校微生物学学科的教师提供一个发表論文的平台，同时微生物关联学科的一部分确实优秀的論文也可以在此发表，是微生物学及相关领域教学研究、交流、提高的园地。

本栏目的文章有别于其他实验类研究报告，特色非常鲜明。要求作者来自教学第一线，撰写的稿件内容必须要有新意、要实用，不是泛泛地叙述教学设计与过程，而是确实有感而发，是教学工作中的创新体会，或者在教学中碰到的值得商榷的、可以与同行讨论的有价值的论题。在内容选材上应该有鲜明的特点和针对性，做到主题明确、重点突出、层次分明、语言流畅。教师的教學思路应与时俱进，注意将国内外新的科技成果和教學理念贯穿到教學之中，只有这样才能真正起到教与学的互动，促进高校生物学教學的发展，更多更好地培养出国家需要的高科技创新人才。这也是本栏目的目的所在。

同时，为了给全国生物学领域的教學工作者提供一个更广阔更高层次的交流平台，本栏目还开辟了“名课讲堂”版块，邀约相关生命科学领域，如微生物学、分子生物学、生物医学、传染病学、环境科学等的教學名师、知名科学家就教學和学生培养发表观点，推荐在教學改革、教學研究、引进先进教學手段或模式以及学生能力培养等方面有突出成绩的优秀論文，为高校教师以及硕士、博士研究生导师提供一个可资交流和學習的平台，促进高校教學和人才培养水平的提高。

欢迎投稿！欢迎对本栏目多提宝贵意见！