مقاله مروری آنتی‌اکسیدان

مروری بر آنتی‌اکسیدان‌های فنولی جداشده از قارچ‌های اندوفیت

سعید ملائی[1*] و مصطفی عبادی[2]

[1] گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز

[2] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز

(تاریخ دریافت:۱۴۰۰/۰۵/۲۶، تاریخ پذیرش نهایی:۱۴۰۱/۰۶/۲۲)

چکیده

استرس اکسیداتیو که در اثر تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد یا گونه‌های اکسیژن دار رادیکالی ایجاد می‌شود نقش اصلی را در ایجاد بسیاری از بیماری‌ها ایفا می-کند. یافته‌ها حاکی از استفاده آنتی‌اکسیدان‌ها به‌عنوان ترکیباتی برای کنترل انتشار این رادیکال‌ها یا جلوگیری مستقیم از تشکیل آنها است. بنابراین، آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند به‌عنوان داروهایی برای کاهش یا جلوگیری از استرس اکسیداتیو استفاده شوند. داروهای گیاهی پایه و اساس داروسازی مدرن است و بسیاری از داروهای آنتی‌اکسیدانی از عصاره‌های گیاهی حاصل شده‌اند. به-دلیل در خطر انقراض‌بودن گیاهان دارویی، تهیه صنعتی بسیاری از آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی امکان‌پذیر نیست. درنتیجه، معرفی قارچ‌های اندوفیت به‌عنوان منبع جدید ترکیبات آنتی‌اکسیدانی طبیعی می‌تواند راهکاری برای دسترسی و تولید آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی در صنایع غذایی و دارویی باشد. در این مقاله مروری، پتانسیل قارچ‌های اندوفیت برای تولید ترکیبات فنولی با فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی مورد بررسی قرار گرفته است. اغلب قارچ‌های اندوفیت با خاصیت آنتی‌اکسیدانی متعلق به جنس‌های *Fusarium* و *Aspergillus* هستند. ما امیدواریم که این مقاله، اطلاعات مفیدی را برای درک پتانسیل قارچ‌های اندوفیت در تولید آنتی‌اکسیدان‌های جدید در اختیار خوانندگان قرار دهد و محققین را به انجام پروژه‌هایی که ممکن است منجر به تولید داروهای جدید آنتی‌اکسیدانی طبیعی شود، ترغیب کند.

کلیدواژه‌ها: آنتی‌اکسیدان، قارچ‌های اندوفیت، گیاهان دارویی، مکانیسم

مقدمه

رادیکال‌های آزاد، ترکیباتی با الکترون‌های جفت‌نشده هستند که به‌طور برگشت‌ناپذیر با مولکول‌های بیولوژیک همچون اسیدهای آمینه آزاد و پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلوئیک، کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها واکنش داده و باعث آسیب به آنها می‌گردد. این آسیب‌های اکسیداتیو نقش مهمی را در ایجاد بیماری‌های قلبی- عروقی، آب مروارید، سرطان و ... دارند. سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی شامل عوامل آنزیمی و غیرآنزیمی هستند. عوامل آنزیمی همچون کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز به‌ترتیب رادیکال‌های هیدروژن پراکسید، سوپراکسید و پراکسیدهای آلی را مهار می‌کنند. همچنین، عوامل غیرآنزیمی همچون ترکیبات فنولی به‌عنوان ترکیبات آنتی‌اکسیدانی بسیاری از رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن را خنثی می‌کنند. این ترکیبات به دسته‌های مختلفی همچون فنولیک اسیدها، فلاونوئیدها، کینون‌ها، کومارین‌ها، لیگنان‌ها، لیگنین‌ها، استیلبن‌ها و تانن‌ها

*نویسنده مسؤل، نشانی پست الکترونیکی: s.mollaei@azaruniv.ac.ir

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

طبقه‌بندی می‌شوند و گیاهان دارویی یکی از منابع مهم تولید این ترکیبات هستند. مطالعات زیادی در مورد فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی گیاهان دارویی مختلف انجام شده است (Zhao *et al*., 2010; Gupta *et al*., 2013).

با این حال، منابع گیاهان دارویی به‌دلیل برداشت بیش از حد، بهره‌برداری غیرقانونی و تخریب زیستگاه محیطی به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته و بنابراین نیاز به حفاظت از گیاهان دارویی در معرض خطر و ایجاد منابع جایگزین جدید برای تولید آنتی‌اکسیدان از گیاهان است. یکی از بهترین گزینه‌ها، قارچ‌های اندوفیت‌ها هستند. این قارچ‌ها ارگانیسم‌هایی هستند که در برخی از مراحل زندگی خود در گیاهان زنده ساکن هستند، بدون اینکه صدمه‌ای آشکار به میزبان وارد کنند (Chen *et al*., 2016). این اندوفیت‌های موجود در گیاهان دارویی ممکن است به‌عنوان منبع قابل‌توجهی از ترکیبات زیستی مفید باشند. در پژوهش انجام گرفته توسط Narimani و همکاران (۲۰۲۲)، پس از جداسازی قارچ‌های اندوفیت از گیاه مریم‌گلی باغی (*Salvia nemorosa*)، قارچ *Alternaria alternata* به‌عنوان یک گزینه مناسب برای تولید آسپاراژیناز معرفی شد.

قارچ‌های اندوفیت

واژه اندوفیت برگرفته از دو واژه یونانی endon به معنی درون و phyte به معنی گیاه است. این اصطلاح اولین بار در سال توسط De Bary (۱۸۶۶) ارائه شد و به‌صورت گسترده‌ای برای هر نوع ارگانیسمی که درون بافت‌های گیاهان وجود داشته استفاده می‌شده است. اما در تعریف امروزی، قارچ‌های اندوفیت به موجوداتی اطلاق می‌شود که بدون ایجاد بیماری، تمام یا حداقل بخشی از زندگی خود را در داخل بافت سالم گیاهان به‌صورت همزیست زندگی می‌کنند (Hyde and Soytong, 2008). موجودات مختلفی نظیر قارچ‌ها، باکتری‌ها و اکتینومیست‌ها به‌عنوان اندوفیت از بافت گیاهان گزارش شده است (Arnold, 2007). به‌طورکلی، تحقیقات نشان می‌دهند در اکوسیستم‌های طبیعی بیشتر گیاهان با قارچ‌های اندوفیت و میکوریزایی رابطه همزیستی دارند (Petrini, 1986). فسیل‌هایی با قدمت ۴۰۰ میلیون سال، حاکی از ارتباط گیاهان با اندوفیت‌ها هستند. در همین راستا، Krings و همکاران (۲۰۰۷) با مطالعه بخش‌های نازک سنگواره مربوط به گیاه *Nothia aphylla* توانستند حضور سه قارچ اندوفیت درون این گیاه را نشان دهند.

قارچ‌های اندوفیت از تنوع زیستی بالایی برخوردار بوده و از زیستگاه‌های مختلف مانند بیابان‌های گرم، نواحی قطبی، مانگرو، جنگل‌ها و علفزارهای حاره‌ای و معتدله از گروه‌های مختلف گیاهی شامل خزه‌گیان، سرخسیان، بازدانگان و نهاندانگان جداسازی شده‌اند. مطالعات پیشین نشان از این حقیقت دارد که حدود سیصد هزار گونه گیاهی مختلف میزبان حداقل یک یا چند قارچ اندوفیت هستند (Arnold, 2008). همزیستی اندوفیت‌ها با گیاهان می‌تواند به بهبود رشد گیاه، افزایش تحمل تنش‌های وارده، القاء سیستم مقاومت، امکان فراهم ساختن مواد غذایی، جلوگیری از بیماری‌ها، افزایش تحمل گیاه در برابر دماهای بالا و تنش‌های خشکی منجر گردد. از منافعی که این ارتباط برای اندوفیت‌ها دارد می‌توان به دسترسی به مواد غذایی، محافظت در برابر خشک‌شدن، اشاره نمود. فاکتورهای مختلفی در برهم‌کنش‌های بین اندوفیت‌ها با میزبان‌هایشان دخیل است که از آن جمله می‌توان به میزان توسعه کلنیزاسیون، محرک‌های تنش‌زای زنده و غیرزنده، حمایت مواد غذایی و وضعیت انتوژنتیک اشاره کرد.

قارچ‌های اندوفیت براساس موقعیت تاکسونومیکی، دامنه میزبان، الگوی کلنیزه‌کردن و عملکرد زیست‌محیطی به دو گروه عمده C- اندوفیت (Clavicipitaceous) و NC- اندوفیت (Nonclavicipitaceous) تقسیم می‌شوند (Schaechter, 2011). قارچ‌های C- اندوفیت متعلق به تیره Clavicipitaceae، راسته Hypocerales و شاخه Ascomycota بوده و شامل گونه‌های ساپروفیت و همزیست حشرات، قارچ‌ها و گیاهان علفی نظیر جگن‌ها و اویار سلام هستند (Bacon and White, 2000). اغلب گونه‌های این تیره دارای توانایی تولید آلکالوئید می‌باشند که برای انسان و حیوان سمی است. از تأثیرات C- اندوفیت‌ها بر روی گیاه میزبان می‌توان به

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

بازدارندگی حشرات (Clay, 1990; Patterson *et al*., 1991)، بازدارندگی علف‌خواران (Gentile *et al*., 2005)، کاهش نماتدها (Kimmons *et al*., 1990)، افزایش مقاومت میزبان نسبت به بیماری‌ها (Lee, 2010) و همچنین بهبود یا تقویت اکوفیزیولوژیکی گیاه میزبان در برابر تنش‌های غیرزیستی نظیر خشکسالی و آلودگی فلزات (Arachavaleta *et al*., 1989; Malinowski and Belesky, 2000) اشاره کرد. اغلب گونه‌های NC– اندوفیت‌ها متعلق به شاخه Ascomycota و به‌ندرت Basidiomycota بوده و به‌صورت همزیست در برگ درختان حاره‌ای، قسمت‌های هوایی خزه‌گیان، سرخسیان، بازدانگان و نهاندانگان چوبی و علفی موجود در بیوم‌های مختلف یافت می‌شوند (Carroll and Carroll, 1978; Stone, 1988). از تأثیرات NC– اندوفیت‌ها بر روی گیاه میزبان نیز به کاهش تنش‌های محیطی و کمک به سازگاری میزبان (Redman *et al*., 2002; Marquez *et al*., 2007)، افزایش بیومس (Tudzynski and Sharon, 2002) و محافظت میزبان در برابر قارچ‌های بیماریزا با تولید متابولیت و القا سیستم دفاعی (Narisawa *et al*., 2002; Campanile *et al*., 2007) می‌توان اشاره کرد.

متابولیت‌های ثانویه دارای عملکردهای فیزیولوژیکی متعددی هستند که بسیاری از این عملکردها، مشترک بین گیاهان و قارچ‌های اندوفیت هستند. این ترکیبات طبیعی شگفت‌انگیز با وزن مولکولی پایین هستند که تاکنون صدها نوع از آنها در گیاهان شناسایی شده و امروزه جهت تولید داروهای نوین مورد استفاده قرار می‌گیرند. بسیاری از این ترکیبات ساختار پیچیده‌ای دارند که تولید تجاری آنها از طریق سنتز شیمیایی، پرهزینه و در برخی از موارد غیرممکن بوده و به همین دلیل، به‌صورت داروی توسعه‌نیافته باقی مانده‌اند. امروزه با استفاده از روش‌های نوین بیوتکنولوژی از جمله کشت درون شیشه‌ای، انتقال ژن، مهندسی متابولیت و زراعت مولکولی، تولید این ترکیبات دارویی در گیاهان بهبود یافته‌اند ولی هنوز چالش‌های زیادی از مرحله انتخاب موارد گیاهی تا ارزیابی هویت ژنتیکی، مسیرهای بیوسنتز متابولیت‌های ثانویه، بهبودسازی شرایط کشت‌های کنترل‌شده و درنهایت تولید تجاری آنها وجود دارد. در میان منابع مختلف تولید این ترکیبات، قارچ‌های اندوفیت یک منبع مناسب و سهل‌الوصول هستند. این قارچ‌ها پتانسیل شگفت‌انگیزی به‌عنوان یک منبع هدف‌دار دارویی دارند چرا که از ظرفیت سنتز ترکیبات آلی با ویژگی‌های ساختاری متنوع برخوردار هستند. بررسی قارچ‌های اندوفیت، منجر به کشف محصولات طبیعی با ساختاری نوین و فعالیت‌های بیولوژیکی جالب شده است. این قارچ‌ها سرعت رشد قابل‌توجهی دارند، کم‌هزینه هستند، کشت آنها از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است و از همه مهم‌تر متابولیت‌های ثانویه گیاهی را کاملاً مشابه با میزبان خود تولید می‌کنند، بنابراین منابع ارزشمندی به حساب می‌آیند. لذا در ادامه، ترکیبات فنولی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی که از قارچ‌های اندوفیت جداسازی شده‌اند مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

جداسازی و کشت قارچ‌های اندوفیت تولیدکننده ترکیبات فنولی: از سالیان دور، جداسازی و شناسایی قارچ‌های اندوفیت به‌دلیل پتانسیل‌های بالای آنها در تولید ترکیبات دارویی مورد توجه بوده‌اند. اولین مرحله در جداسازی قارچ‌های اندوفیت، حذف تمام آلودگی سطحی نمونه‌های گیاهی (شن و ماسه‌ها، گرد خاک و بافت‌های خراب‌شده) است. بنابراین، پس از انتقال نمونه‌ها به آزمایشگاه، شست‌وشوی آنها با جریان آب به‌منظور حذف آلودگی‌های فیزیکی انجام می‌گیرد. گام بعدی، استریلیزاسیون سطحی نمونه‌های گیاهی به‌منظور حذف آلودگی‌های میکروبی غیراندوفیت است. برای این منظور، روش‌های مختلفی بکار گرفته شده است که یکی از آن‌ها، شست‌وشوی نمونه‌ها با اتانول ۷۰ درصد و هیپوکلریت سدیم ۰/۰۵ درصد می‌باشد. در پایان تمام روش‌های استریلیزاسیون سطحی، نمونه‌ها سه بار با آب‌مقطر استریل شست‌وشو داده می‌شوند (Narimani *et al*., 2022).

برای کشت نمونه‌های گیاهی روش‌های آماده‌سازی متفاوتی انجام می‌شود. نمونه‌ها به قطعات کوچک ۰/۵ تا ۱ سانتی‌متری برش داده می‌شوند و بر روی محیط‌های کشت قرار داده می‌شوند تا به مرور زمان و با رشد قارچ‌های

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]
[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

اندوفیت، آنها بتوانند وارد محیط‌کشت شوند و تشکیل کلونی دهند. طی این فرایند، قارچ‌های اندوفیت شروع به رشد می‌کنند. انتخاب و آماده‌سازی محیط‌کشت مناسب یکی از مهم‌ترین بخش‌های جداسازی اندوفیت‌ها است. تابحال، محققان محیط‌های کشت مختلفی را برای جداسازی اندوفیت‌ها بکار برده‌اند.

برای تولید ترکیبات فنولی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی از قارچ‌های اندوفیت، دو روش اصلی کشت حالت جامد و کشت غوطه‌ور وجود دارد. کشت حالت جامد به‌طور گسترده‌ای برای تولید ترکیبات فعال زیستی از اندوفیت‌های قارچی استفاده می‌شود. این بیومولکول‌ها عمدتاً متابولیت‌هایی هستند که توسط قارچ‌های اندوفیت کشت‌شده بر روی بستر جامد تولید می‌شوند. در این فرآیند تخمیر، از بسترهای جامد مختلف مانند سبوس گندم، سبوس برنج و پسماندهای گیاهی برای کشت قارچ‌های اندوفیت استفاده می‌شود. استفاده از این روش کشت به میسلیوم قارچ‌های اتدوفیت اجازه می‌دهد روی سطح ترکیبات جامد پخش شود که هوا در آن جریان دارد. پس از رشد، محیط‌های تخمیرشده با حلال مؤثر مخلوط شده و برای خالص‌سازی و آنالیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. در کشت غوطه‌ور، قارچ‌های اندوفیت در یک فلاسک بسته حاوی مواد مغذی با حجم بالایی از اکسیژن قرار می‌گیرند و بعد از رشد متابولیت‌های فعال به داخل محیط آزاد می‌شوند (Mane *et al*., 2018).

برای دستیابی به بیشترین تولید ترکیبات فنولی از قارچ‌های اندوفیت، بهینه–سازی منبع کربن و نیتروژن، دما، سطح رطوبت و سطح pH مورد نیاز است. در همین راستا در مطالعات مختلف برای بررسی فاکتورهای بهینه‌سازی از ترکیبات مختلفی استفاده شده است. به‌طور مثال، به‌منظور تعیین تأثیر منابع مختلف کربن بر تولید ترکیبات زیست فعال، قند اصلی با منابع کربنی مختلف مانند سلولز، فروکتوز، لاکتوز، گالاکتوز، مالت دکسترین، مانیتول و ساکارز در محیط‌کشت جایگزین شده است. همچنین، تأثیر ترکیبات آلی مختلف (عصاره گوشت گاو، کازئین، پپتون، عصاره مالت، تریپتون، کنجاله سویا) و معدنی (KNO_3، $NaNO_3$، NH_2CONH_2) به‌عنوان منبع نیتروژن اضافی مورد مطالعه قرار گرفته است. علاوه‌براین، تأثیر سایر فاکتورها نظیر غلظت تلقیح، pH، دما و طول مدت انکوباسیون نیز از عوامل مؤثر در رشد قارچ‌های اندوفیت و بالطبع تولید متابولیت‌های فعال است (Malinowski and Belesky, 2000; Abugri and McElhenney, 2013; Biswas *et al*., 2020).

آنتی‌اکسیدان‌های فنولی

فنول‌ها گروه بزرگی از متابولیت‌های ثانویه با بیش از ۱۰۰۰۰ ترکیب طبیعی هستند که دارای خواص بیولوژیکی فراوانی هستند (Minatel *et al*., 2017; Soto-Hernandez *et al*., 2017). این ترکیبات دارای یک یا تعداد بیشتری از گروه هیدروکسی متصل به حلقه‌های آروماتیک هستند و براساس ساختار شیمیایی، به فنول‌های ساده، فنولیک اسیدها، کومارین‌ها، فلاونوئیدها، استیلبن‌ها، تانن‌های متراکم، لیگنان‌ها و لیگنین‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. فعالیت آنتی‌اکسیدانی ترکیبات فنولی عمدتاً به‌دلیل ویژگی‌های اکسایش–کاهش و ساختار شیمیایی آنهاست که نقش مهمی را در خنثی‌کردن رادیکال‌های آزاد، فلزات انتقالی و مولکول‌های اکسیژن یگانه و سه گانه ایفا می‌کنند. این ویژگی‌ها با تأثیرات آنتی‌اکسیدان‌های فنولی روی سلامت ارتباط دارند که به‌دلیل تأثیرات بازدارندگی‌شان در مقابل پیشرفت بسیاری از بیماری‌های وابسته به تنش– اکسایش است (Tawaha *et al*., 2007; Karaman *et al*., 2010). اخیراً، علاقه به مطالعه قارچ‌های اندوفیت به‌عنوان منبع آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و غنی از ترکیبات پلی‌فنولی افزایش یافته است که در ادامه مطالب، ترکیبات فنولی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی جداشده از این قارچ‌ها طی دو دهه اخیر به تفصیل شرح داده شده است.

فلاونوئیدها: فلاونوئیدها ترکیبات فنولی با وزن مولکولی کم و دارای اسکلت دی فنیل پروپان ($C_6C_3C_6$)، گروه بزرگی از متابولیت‌های ثانویه فنولی هستند که در قارچ‌های اندوفیت یافت می‌شوند و معمولاً در شش زیرگروه اصلی فلاونول‌ها،

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

جدول ۱- آنتی‌اکسیدان‌های فنولی جداشده از قارچ‌های اندوفیت

دسته ترکیبات	ترکیب	گیاه میزبان	قارچ اندوفیت	منابع
فلاونوئید	Catechin	*Fritillaria unibracteata, Conyza blinii, Lippia sidoides*	*Fusarium tricinctum, Xylaria venosula, Fusarium* sp.	Pan *et al*., 2017; de Souza Ferreira *et al*., 2017; Tang *et al*., 2020
	Luteolin	*Cajanus cajan*	*Aspergillus fumigatus*	Zhao *et al*., 2014
	Kaempferol	*Tylophora indica, Sinopodophyllum hexandrum, Salix* sp.	*Fusarium chlamydosporum, Mucor fragilis, Epicoccum nigrum*	Chaturvedi *et al*., 2014; Huang *et al*., 2014; Harwoko *et al*., 2019
	Kaempferol O-diglycosides	*Salix* sp.	*Epicoccum nigrum*	Harwoko *et al*., 2019
	Hesperetin, (-)-Epigallocatechin	*Conyza blinii*	*Xylaria venosula*	Tang *et al*., 2020
	Epigallocatechin gallate	*Lippia sidoides*	*Fusarium* sp.	de Souza Ferreira *et al*., 2017
	Isoquercetrin, Hyperin, Guijaverin	*Loranthus micranthus.*	*Nigrospora oryzae*	Ebada *et al*., 2016
	Rutin	*Aegle marmelos, Nerium oleander*	*Aspergillus flavus, Hyphomycete* sp.	Huang *et al*., 2007; Patil *et al*., 2015
	Naringenin, Quercetin	*Lippia sidoides*	*Verticilium* sp., *Fusarium* sp.	de Souza Ferreira *et al*., 2017
	Apigenin, Vitexin	*Cajanus cajan*	*Chaetomium globosum, Dichotomopilus funicola*	Gao *et al*., 2012; Gu *et al*., 2018
کومارین	Esculetin, 4-methyl esculetin, Fraxetin	*Costus spiralis*	*Diaporthe phaseolorum*	Marson Ascencio *et al*., 2014
	Scopoletin, Bergapten, Umbelliferone	*Avicennia marina*	*Penicillium* sp., *Annulohypoxylon ilanense*	Huang *et al*., 2010; 2012
	Diaporthin	*Salvia miltiorrhiza*	*Xylomelasma* sp.	Lai *et al*., 2019
	Monocerin, Demethylated monocerin, Fusarentin 6,7-dimethyl ether	----	*Colletotrichum* sp.	Tianpanich *et al*., 2011
آنتراکینونی	Eurorubrin, 2-O-methyleurotinone	*Hibiscus tiliaceus*	*Eurotium rubrum*	Dong-Li *et al*., 2009
	Quinizarin	*Entada abyssinica*	*Epicoccum nigrum*	Dzoyem *et al*., 2017
	Bostrycoidin, Anhydrofusarubin, Fusarubin	*Casia alata*	*Fusarium solani*	Khan *et al*., 2018
	Physcione	*Cynanchum auriculatum*	*Stemphylium lycopersici*	Li *et al*., 2017
	Emodin	mangrove	*Ascomycota* sp.	Tan *et al*., 2016
نفتوکینون	Shikonin	*Lithospermum officinale*	*Fusarium tricinctum*	Mollaei *et al*., 2019
	Lapachol	*Tabebuia argentea*	*Aspergillus niger*	Sadananda *et al*., 2011
استیلبن‌ها	Resveratrodehyde B	*Myoporum bontioides*	*Alternaria* sp.	Wang *et al*., 2014
	Resveratrol	*Cabernet Sauvignon*	*Aspergillus nige*	Liu *et al*., 2016
	Cajaninstilbene acid	*Cajanus cajan*	*Fusarium* sp.	Zhao *et al*., 2012
لیگنان‌ها	Podophyllotoxin	*Sinopodophyllum hexandrum, Juniperus recurva, Podophyllum* sp.	*Mucor fragilis, Trametes hirsute, Fusarium solani, Fusarium oxysporum, Phialocephala fortiniihave*	Huang *et al*., 2014; Puri *et al*., 2006; Mohammad *et al*., 2012; Kour *et al*., 2008; Eyberger *et al*., 2006
	Phillyrin	*Forsythia suspensa*	*Colletotrichum gloeosporioides*	Zhang *et al*., 2012
	Sesamin, Ketopinoresinol	*Cinnamomum cassia*	*Annulohypoxylon ilanense*	Cheng *et al*., 2013

فلاون‌ها، ایزوفلاون‌ها، فلاونون‌ها، فلاوانول‌ها و آنتوسیانین‌ها طبقه‌بندی می‌شوند.

ترکیبات شیمیایی فلاونوئیدهای جداشده از قارچ‌های اندوفیت که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی هستند در جدول ۱ نشان داده شده است. Pan و همکاران (۲۰۱۷) قارچ‌های اندوفیت گیاه *Fritillaria unibracteat*a را جداسازی کردند و خواص آنتی-اکسیدانی و ترکیبات موجود در آنها را مورد بررسی قرار دادند. نتایج بدست آمده نشان داد که عصاره اتیل استاتی قارچ اندوفیت *Fusarium tricinctum* دارای مقادیر قابل‌توجهی از ترکیب آنتی‌اکسیدان Catechin است. مطالعه بر روی عصاره

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

ادامه جدول ۱-

دسته ترکیبات	ترکیب	گیاه میزبان	قارچ اندوفیت	منابع
فنولیک اسیدها	Chlorogenic acid	*Nerium oleander*, *Eucommia ulmoides*, *Zingiber nimmonii*, *Fritillaria unibracteata*	*Hyphomycete* sp., *Sordariomycete* sp., *Alternaria tenuissima*, *Bionectria ochroleuca*, *Plectosphaerella cucumerina*, *Fusarium* sp.	Huang *et al*., 2007; Chen *et al*., 2010; Das *et al*., 2017; Pan *et al*., 2017
	di-O-Caffeoyl-quinic acid	*Nerium oleander*	*Hyphomycete* sp.	Huang *et al*., 2007
	2-(2-carboxy-3-hydroxy-5-methylphenoxy)-3-hydroxy-5-methoxybenzoic; 2-hydrox-y-6-(2-hydroxy-6 (hydroxymethyl)-4-methoxyphenoxy)-4-methylbenzoic	mangrove	*Ascomycota* sp.	Tan *et al*., 2016
	p-Coumaric acid, Syringic acid, p-Coumaric acid, Vanillic acid, Ferulic acid, Protocatechuic acid, p-Hydroxybenzoic acid, Caffeic acid	*Zingiber nimmonii*	*Bipolaris specifera*, *Aspergillus terreus*, *Alternaria tenuissima*	Das *et al*., 2017
	Rosmarinic acid, Gallic acid, Ferulic acid, Caffeic acid	*Fritillaria unibracteata*	*Bionectria ochroleuca* *Plectosphaerella cucumerina* *Fusarium* sp.	Pan *et al*., 2017
	Dimethoxy terephthalic acid	*Alpinia oxyphylla*	*Streptomyces* sp.	Zhou *et al*., 2014
	4-(2, 5-dihydroxy-6-methylheptan-2-yl)-3-hydroxybenzoic acid	*Xylocarpus moluccensis*	*Aspergillus* sp.	Wang *et al*., 2018
	Terreic acid, 6-Methylsalicylic acid	*Elaeocarpu. sylvestris*	*Pseudocercospora* sp.	Prihantini and Tachibana, 2017
سایر ترکیبات فنولی	tyrosol	*Viguiera arenaria*, *Luehea divaricate*, *Rehmannia glutinosa*, *Rhodiola* sp.	*Glomerella cingulate*, *Diaporthe helianthi*, *Verticillium* sp., *Lachnum* sp.	Guimarães *et al*., 2008; Specian *et al*., 2012; Wei *et al*., 2013; Cui *et al*., 2015
	Salidroside	*Rhodiola* sp.	*Lachnum* sp.	Cui *et al*., 2015
	Phloroglucinol	*Garcinia* sp.	*Fusarium* sp., *Aspergillus fumigatus*	Ruma *et al*., 2013
	Flavipin	*Ginkgo biloba*	*Chaetomium globosum*	Ye *et al*., 2013
	Eugenol	*Cinnamomum loureiroi*	*Neopestalotiopsis* sp., *Diaporthe* sp.	Tanapichatsakul et al., 2019
	Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl), Phenol, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)	----	*Acinetobacter baumannii*	Monowar *et al*., 2019
	2-(3-dihydroxy-3-methylbutyl)benzene-1,4-diol	*Acremonium* sp.	*Cladoste-phus spongius*	Abdel-Lateff *et al*., 2002

اتیل استاتی *Aspergillus fumigatus* جداشده از گیاه *Cajanus cajan* منجر به جداسازی ترکیب آنتی‌اکسیدانی Luteolin شد که این ترکیب توانایی مهار رادیکال‌های آزاد DPPH (IC_{50} برابر با ۱۶/۳۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، مهار رادیکال‌های هیدروکسیل (IC_{50} برابر با ۳۵/۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، قدرت کاهشی (IC_{50} برابر با ۱۹/۶۹ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، پراکسیداسیون لیپید (IC_{50} برابر با ۲۲/۶۴ میکروگرم بر میلی-لیتر)، و مهار XOD (IC_{50} برابر با ۱۹۳/۲۴ میکروگرم بر میلی-لیتر) را دارد. همچنین، این ترکیب به‌طور معنی‌داری در افزایش فعالیت‌های SOD، CAT و GR در سلول‌های HepG2 نقش دارد (Zhao *et al*., 2014). مطالعه بر روی قارچ‌های اندوفیت گیاه *Tylophora indica* نشان داد که قارچ *Fusarium chlamydosporum* توانایی تولید Kaempferol را دارد (Chaturvedi *et al*., 2014). این ترکیب که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است از قارچ اندوفیت *Mucor fragilis* جداشده از گیاه *Sinopodophyllum hexandrum* نیز شناسایی شده است (Huang *et al*., 2014). Harwoko و همکاران (۲۰۱۹)، ترکیبات شیمیایی موجود قارچ اندوفیت *Epicoccum nigrum* جداشده از برگ‌های گیاه جنس *Salix* را مورد مطالعه قرار دارند و توانستند Kaempferol و Kaempferol O-diglycosides را مورد شناسایی قرار دهند. Tang و همکاران (۲۰۲۰) قارچ‌های اندوفیت تولیدکننده ترکیبات فلاونوئیدی

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]
[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

موجود در گیاه *Conyza blinii* را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که قارچ اندوفیت *Xylaria venosula* دارای بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی با مقادیر IC_{50} برابر با ۰/۱۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر است و این قارچ توانایی تولید برخی ترکیبات فلاونوئیدی همچون Hesperetin، Catechin و -(-) Epigallocatechin را دارد. Ebada و همکاران (۲۰۱۶)، سه ترکیب فلاونوئیدی شامل Isoquercetrin، Hyperin و Guijaverin که متعلق به مشتقات کوئرستین بودند را از قارچ اندوفیت *Nigrospora oryzae* جداسازی‌شده از برگ‌های گیاه *Loranthus micranthus* شناسایی کردند. براساس تحقیقات انجام‌گرفته، این سه ترکیب دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی هستند. Patil و همکاران (۲۰۱۵) قارچ اندوفیت *Aspergillus flavus* را که توانایی تولید ترکیب آنتی‌اکسیدانی Rutin را داشتند از گیاه *Aegle marmelos* جداسازی کردند. همچنین این ترکیب، عمده‌ترین ترکیبات فنولی جداسازی‌شده از قارچ‌های اندوفیت *Hyphomycete* sp. و *Mycelia sterilia* موجود در گیاه دارویی *Nerium oleander* بود (Huang *et al.*, 2007). براساس نتایج بدست آمده از تحقیقات de Souza Ferreira و همکاران (۲۰۱۷)، گونه *Verticilium* جداشده از گیاه *Lippia sidoides* Cham توانایی تولید Naringenin را دارد. به‌منظور بررسی خاصیت آنتی‌اکسیدانی Naringenin، توانایی Naringenin برای از بین‌بردن رادیکال‌های آزاد در محیط in vitro مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که این ترکیب یک آنتی‌اکسیدان قوی است و می‌تواند رادیکال‌های آزاد را از بین ببرد. خاصیت آنتی‌اکسیدانی Naringenin ممکن است به‌دلیل (۱) توانایی Naringenin در شلات‌کردن فلزات واسطه‌ای مانند آهن و مس که باعث افزایش گونه‌های فعال اکسیژن می‌شوند و (۲) توانایی Naringenin در اکسیداسیون رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروکسیل با اهدای اتم هیدروژن باشد (Rashmi *et al.*, 2018). همچنین، یکی از گونه‌های قارچ *Fusarium* موجود در گیاه *Lippia sidoides* Cham توانایی تولید فلاونوئیدهای Catechin، Epigallocatechin gallate و Quercetin را داشت (de Souza Ferreira *et al.*, 2017). مطالعه بر روی عصاره اتیل استاتی قارچ اندوفیت *Chaetomium globosum* جداشده از گیاه *Cajanus cajan* نشان داد که این عصاره دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالا که شامل مهار رادیکال‌های آزاد DPPH (IC_{50} برابر با ۱۵/۱۹ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، قدرت کاهشی (IC_{50} برابر با ۶/۸۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و پراکسیداسیون لیپید (IC_{50} برابر با ۱۶/۷۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر) است، می‌باشد که در ادامه موفق به خالص‌سازی ترکیب آنتی‌اکسیدان شناخته‌شده بنام Apigenin شدند (Gao *et al.*, 2012). Gu و همکاران (۲۰۱۸)، قارچ‌های اندوفیت موجود در گیاه *Cajanus cajan* را مورد ارزیابی قرار دادند و موفق به شناسایی قارچ *Dichotomopilus funicola* که توانایی تولید ترکیب آنتی‌اکسیدان Vitexin را داشت شدند.

کومارین‌ها: کومارین متعلق به ترکیبات فنلی بوده و دارای یک حلقه بنزن متصل به حلقه شش عضوی لاکتونی است که به این ساختار، بنزوپیرون گفته می‌شود. این ترکیبات در اکثر گیاهان خوراکی یافت می‌شود و معمولاً از طریق مصرف وارد بدن می‌شود و به‌دلیل دارابودن بسیاری از خواص بیولوژیکی از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی، مورد توجه صنایع دارویی قرار گرفته است. تعدادی از این ترکیبات که عمدتاً از گیاهان شناخته شده‌اند اخیراً به‌عنوان متابولیت‌های قارچ‌های اندوفیت گزارش شده‌اند، به‌عنوان مثال عصاره‌های حاصل از قارچ‌های اندوفیت *Alternaria* sp.، *Penicillium* sp. و *Aspergillus flavus* که از گیاه دارویی *Crotalaria pallida* جداسازی شده‌اند توانایی بیوسنتز برخی ترکیبات کومارینی را دارند (Umashankar *et al.*, 2014).

در جدول ۱ ترکیبات کومارینی جداشده از قارچ‌های اندوفیت که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی هستند نشان داده شده است. Marson Ascencio و همکاران (۲۰۱۴)، خاصیت آنتی‌اکسیدانی عصاره اتانولی قارچ‌های اندوفیت جداشده از گیاه *Costus spiralis* را مورد بررسی قرار دادند. براساس نتایج، عصاره قارچ‌های *Phomopsis* sp. و *Diaporthe phaseolorum* دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالاتری بودند که به

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]
[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

بخش‌های مختلف تقسیم شدند و بخش‌های حاصل از حلال‌های غیرقطبی دارای فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی بیشتری بودند. شناسایی ترکیبات آنتی‌اکسیدانی موجود در این بخش‌ها نشان داد که این ترکیبات متعلق به کومارین‌ها هستند. کومارین‌های شناسایی‌شده که شامل Esculetin، 4-Methylesculetin و Fraxetin بودند مهارکننده‌های قدرتمند پراکسیداسیون لیپیدها محسوب می‌شوند و می‌توانند رادیکال آنیون سوپراکسید را از بین ببرند تا شلات آهن را تقویت کنند. Esculetin که دارای دو گروه هیدروکسیل بر روی حلقه بنزن است بیشترین تمایل را برای اتصال به گزانتین اکسیداز (XO) داشت. هر دو ترکیب Esculetin و 4-Methylesculetin دارای دو گروه هیدروکسیل بر روی حلقه‌های بنزن هستند و این دو ترکیب از مؤثرترین ترکیبات در جاروب رادیکال‌های آزاد بودند. Scopoletin ترکیب کومارینی است که از برخی گیاهان دارویی همچون *Sinomonium acutum* جداسازی شده است و خواص مهارکنندگی رادیکال آزاد آن مورد تأیید قرار گرفته است (Shaw *et al.*, 2003). این ترکیب به‌همراه دو ترکیب کومارینی دیگر به نام‌های Bergapten و Umbelliferone از قارچ اندوفیت *Penicillium* sp. جداشده از درخت *Avicennia marina* مورد شناسایی قرار گرفته است (Huang *et al.*, 2012). Scopoletin که دارای یک گروه هیدروکسیل و یک گروه متوکسی بر روی حلقه‌های بنزن هست در مقایسه با Esculetin توانایی کمتری را در مهار رادیکال‌های آزاد از خود نشان می‌دهد. این احتمالاً می‌تواند به‌دلیل رزونانس ساختارهای رادیکالی مشتق‌شده از Esculetin و 4-Methylesculetin باشد که به‌دلیل شکل ارتو-کینون ساختارهای رزونانس پایدار هستند. همچنین این ترکیب به‌همراه Umbelliferone، 7-O-Prenylumbelliferone، Angelicin، Brosiparin، Columbianetin، Jatamansinol، Osthenol و Seselin که از برخی گونه‌های گیاهی جداسازی شده‌اند اخیراً از محیط‌کشت قارچ اندوفیت *Annulohypoxylon ilanense* استخراج شده است (Huang *et al.*, 2010). در میان این ترکیبات کومارینی جداسازی‌شده، خاصت آنتی‌اکسیدانی برخی از آنها همچون Bergapten و Umbelliferone مورد مطالعه قرار گرفته است (Karakaya *et al.*, 2019; Sim *et al.*, 2015). براساس مطالعات Chang و Chiang (۱۹۹۵) معلوم گردیده است که Umbelliferone نقش بسیار مهمی در مهار گزانتین اکسیداز دارد.

همچنین، برخی از مشتقات کومارین نیز دارای خواص آنتی‌اکسیدانی هستند. Lai و همکاران (۲۰۱۹)، سه ترکیب ایزوکومارینی به نام‌های Diaporthin، 8-Hydroxy-6-methoxy-3-methylisocoumarin و 6-Methoxymellein را از قارچ اندوفیت *Xylomelasma* sp. که از گیاه دارویی *Salvia miltiorrhiza* جداسازی شده بود مورد شناسایی قرار دادند که از میان این ترکیبات ایزوکومارینی، ترکیب Diaporthin دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بود. همچنین، Tianpanich و همکاران (۲۰۱۱) ترکیبات موجود در قارچ اندوفیت *Colletotrichum* sp. را مورد بررسی قرار دادند و موفق به شناسایی پنج ترکیب ایزوکومارینی شدند که از بین این ترکیبات، Monocerin، Demethylated monocerin و Fusarentin 6,7-dimethyl ether دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بودند.

نفتوکینون و آنتوکینون‌ها: نفتوکینون و آنتوکینون‌ها (همچنین به‌عنوان کینونوئیدها شناخته می‌شوند) دسته‌ای از ترکیبات فنولی طبیعی هستند که به‌ترتیب دارای اسکلت کلی ۱و۴- نفتوکینون و ۹و۱۰- آنتراکینون هستند. برخی از این ترکیبات دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بوده و در منابع طبیعی همچون گیاهان و قارچ‌های اندوفیت یافت می‌شود.

Li و همکاران (۲۰۰۹)، هفت ترکیب از مشتقات آنتراکینونی بنام‌های Eurorubrin، 2-O-Methyleurotinone، 4,2-Omethyl-4-O-، 2-O-Methyl-9dehydroxyeurotinone، 6,3-O-(α-(α-D-ribofuranosyl)-9-dehydroxyeurotinone، Asperflavin، D-ribofuranosyl) questin، و Questin را از قارچ اندوفیت *Eurotium rubrum* جداشده از درخت *Hibiscus tiliaceus* مورد شناسایی قرار دادند و خاصیت آنتی‌اکسیدانی آنها را با DPPH مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

نشان داد که دو ترکیب Eurorubrin و 2-O-Methyleurotinone دارای بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی هستند. Dzoyem و همکاران (۲۰۱۷)، خاصیت آنتی‌اکسیدانی ترکیب Quinizarin جداشده از قارچ اندوفیت *Epicoccum nigrum* موجود در گیاه *Entada abyssinica* را با روش‌های DPPH، ABTS و FRAP بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که این ترکیب خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل‌قبولی دارد. Khan و همکاران (۲۰۱۸) اقدام به جداسازی و شناسایی ترکیبات موجود در عصاره اتیل استاتی قارچ اندوفیت *Fusarium solani* جداشده از گیاه *Casia alata* نمودند و موفق به شناسایی سه ترکیب آنتراکینونی بنام‌های Anhydrofusarubin، Fusarubin و 3-Deoxyfusarubin و یک ترکیب آزا-آنتراکینونی بنام Bostrycoidin شدند. مطالعه بر روی خاصیت آنتی‌اکسیدانی ترکیبات به روش DPPH نشان داد که ترکیب Bostrycoidin دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالا با مقادیر IC_{50} برابر با ۱/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود که قابل مقایسه با خاصیت آنتی‌اکسیدانی BHA و آسکوربیک اسید (با مقادیر IC_{50} برابر با ۱/۲ و ۱/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، به‌ترتیب) بود. Anhydrofusarubin و Fusarubin نیز دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل‌ملاحظه به‌ترتیب با مقادیر IC_{50} برابر با ۱۲/۴ و ۳۴/۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بودند. عصاره قارچ اندوفیت *Stemphylium lycopersici* جداشده از گیاه *Cynanchum auriculatum* توانایی بالای مهار رادیکال‌های آزاد DPPH و ABTS را داشتند و مطالعه ترکیبات موجود در آن نشان داد که ترکیب عمده این عصاره، ماده آنتی‌اکسیدانی از دسته آنتراکینون‌ها بنام Physcione است (Li *et al*., 2017).

ترکیب Shikonin که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است و متعلق به دسته نفتواکینون‌ها است توسط Mollaei و همکاران (۲۰۱۹) از قارچ اندوفیت *Fusarium tricinctum* موجود در ریشه گیاه *Lithospermum officinale* جداسازی و شناسایی شد. مطالعه Sadananda و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که عصاره اتیل استاتی قارچ اندوفیت *Aspergillus niger* جداشده از گیاه *Tabebuia argentea* داری بیشترین مقدار خاصیت آنتی‌اکسیدانی است که از این طریق موفق به جداسازی و شناسایی ترکیب آنتوکینون Lapachol از این قارچ شدند.

استیلبن‌ها: استیلبن‌ها دارای ساختاری با هسته ۱و۲- دی فنیل اتیلن هستند و می‌توانند به دو دسته استیبن‌های مونومری و الیگومری تقسیم شوند. این ترکیبات و مشتقات آنها به‌دلیل دارابودن پتانسیل درمانی و پیشگیری از اهمیت قابل‌توجهی برای تحقیق و توسعه دارو برخوردارند (Shen *et al*., 2009). Resveratrol ترکیب طبیعی فنولی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالا بوده و از دسته استیلبن‌ها است. این ترکیب از منابع مختلفی همچون گیاهان، میوه‌جات و قارچ‌های اندوفیت جداسازی و شناسایی شده‌اند. Wang و همکاران (۲۰۱۴) سه ترکیب جدید متعلق به مشتقات Resveratrol به نام‌های Resveratrodehyde A، Resveratrodehyde B و Resveratrodehyde C را از قارچ اندفیت *Alternaria* sp. بدست آمده از گیاه *Myoporum bontioides* جدا کردند و مطالعه خاصیت آنتی‌اکسیدانی این ترکیبات با روش DPPH نشان داد که مقادیر IC_{50} این ترکیبات بین ۴۴۷/۶۲ تا ۵۷۲/۶۸ میکرمولار است که در مقایسه با Resveratrol که مقادیر IC_{50} آن برابر با ۷۰/۲۲ میکرومولار بود خاصیت آنتی‌اکسیدانی کمتری داشتند و از میان آنها، Resveratrodehyde B خاصیت بهتری از خود نشان داد. نتایج آنها نشان داد که جایگزینی گروه‌های الکترون‌کشنده همچون CHO، COOH و COOR در موقعیت‌های ارتو و پارا باعث پایداری فرم فنل آنتی‌اکسیدان‌ها و ناپایداری فرم رادیکال فنوکسی می‌شود و درنتیجه خاصیت آنتی‌اکسیدانی کاهش می‌یابد (Rice-Evans *et al*., 1996; Choe and Min, 2009). در مطالعه دیگر، Liu و همکاران (۲۰۱۶) قارچ‌های اندوفیت جداشده از واریته انگور قرمز (*Cabernet sauvignon*) را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که قارچ اندوفیت *Aspergillus niger* توانایی تولید Resveratrol را دارد. Cajaninstilbene acid ترکیب آنتی‌اکسیدانی شناخته‌شده‌ای است که از دسته مشتقات استیلبن‌ها بوده و از عصاره‌های قارچ‌های اندوفیت *Fusarium solani*، *F. oxysporum* و

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]
[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

F. proliferatum جداشده از گیاه *Cajanus cajan* (L.) Millsp شناسایی شده‌اند (Zhao *et al*., 2012).

لیگنان‌ها: لیگنان‌ها ترکیبات پلی‌فنولی نسبتاً ساده‌ای هستند که از فنیل‌آلانین مشتق می‌شوند. اسکلت اصلی آن ۲ و ۳ دی بنزیل بوتان است و از اتصال دو واحد ساختاری C_6C_3 به یکدیگر تشکیل می‌شود. Podophyllotoxin ترکیبات فنولی متعلق به دسته لیگنین‌ها است که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بوده و از برخی قارچ‌های اندوفیت جداسازی و شناسایی شده است (Biswas *et al*., 2020). Huang و همکاران (۲۰۱۴)، قارچ‌های اندوفیت گیاه *Sinopodophyllum hexandrum* را جداسازی کردند و موفق به شناسایی قارچ اندوفیت *Mucor fragilis* شدند که قادر به تولید ترکیب آنتی‌اکسیدان Podophyllotoxin بود. همچنین، قارچ‌های اندوفیت دیگری همچون *Trametes hirsute*، *Fusarium solani*، *Fusarium oxysporum* و *Phialocephala fortiniihave* توانایی تولید Podophyllotoxin را دارند (Puri *et al*., 2006; Eyberger *et al*., 2006; Kour *et al*., 2008; Nadeem *et al*., 2012). Zhang و همکاران (۲۰۱۲) قارچ‌های اندوفیت گیاه *Forsythia suspensa* را جداسازی کردند و موفق به شناسایی قارچ اندوفیتی بنام *Colletotrichum gloeosporioides* نمودند که توانایی تولید ترکیب آنتی‌اکسیدانی لیگنانی بنام Phillyrin را داشت. Sesamin و Ketopinoresinol ترکیبات متعلق به لیگنان‌ها هستند که توسط Cheng و همکاران (۲۰۱۳) از قارچ اندوفیت *Annulohypoxylon ilanense* موجود در گیاه *Cinnamomum cassia* جداسازی شده است. طبق تحقیقات انجام‌گرفته، این دو ترکیب دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی خوبی هستند (Chen *et al*., 2012; Kiso, 2004).

فنولیک اسیدها: فنولیک اسیدها متعلق به ترکیبات فنلی بوده و عمدتاً به دو دسته مشتقات بنزوئیک اسید و سینامیک اسید طبقه‌بندی می‌شوند. فنولیک اسیدها در بیشتر گیاهان یافت می‌شود و معمولاً این ترکیبات از طریق مصرف وارد بدن می‌شود و از آنجائیکه دارای خواص بیولوژیکی زیادی از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی است در صنایع دارویی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. از این ترکیبات که عمدتاً از گیاهان شناخته شده‌اند اخیراً به‌عنوان متابولیت‌های قارچ‌های اندوفیت گزارش شده‌اند.

براساس تحقیق انجام‌گرفته، دو ترکیب فنولیک اسیدی Chlorogenic acid و Di-O-caffeoyl-quinic acid که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی هستند عمده‌ترین ترکیبات فنولی جداسازی‌شده از قارچ‌های اندوفیت *Hyphomycete* sp. و *Mycelia sterilia* موجود در گیاه دارویی *Nerium oleander* بوده اند (Huang *et al*., 2007). Prihantini و Tachibana (۲۰۱۷) هفت قارچ اندوفیت را از گیاه *Elaeocarpus sylvestris* جداسازی کردند که از میان این قارچ‌های شناسایی‌شده، قارچ *Pseudocercospora* sp. دارای بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی بود. در ادامه فرایند، دو ترکیب فنولیک اسیدی به نام‌های Terreic acid و 6-Methylsalicylic acid که مقادیر IC_{50} آنها به‌ترتیب برابر با ۰/۲۲ و ۳/۸۷ میلی‌مولار بودند و دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بود از این قارچ جداسازی و مورد شناسایی قرار گرفتند. همچنین، هر دو ترکیب قدرت کاهشی و ظرفیت بی‌رنگ‌شدن بتاکاروتن خوبی را از خود نشان دادند. در سال ۲۰۱۰، Chen و همکاران توانستند قارچ اندوفیت *Sordariomycete* sp. را از گیاه *Eucommia ulmoides* Oliver جداسازی کنند که قادر به تولید فنولیک اسید Chlorogenic acid بود. Das و همکاران (۲۰۱۷) خاصیت آنتی‌اکسیدانی عصاره اتیل استاتی قارچ‌های اندوفیت جداشده از گیاه *Zingiber nimmonii* را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد که قارچ‌های اندوفیت *Bipolaris specifera*، *Alternaria tenuissima*، *Aspergillus terreus*، *Nectria haematococca* و *Fusarium chlamydosporum* دارای بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی بودند. مطالعه ترکیبات موجود در عصاره اتیل استاتی قارچ *B. specifera* نشان داد که این قارچ دارای چهار ترکیب آنتی‌اکسیدانی Caffeic acid، p-Hydroxybenzoic acid، p-Coumaric acid و Syringic acid است. قارچ *A. tenuissima* نیز دارای چهار فنولیک اسید آنتی‌اکسیدانی بنام‌های Vanillic acid،

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

Chlorogenic acid، Ferulic acid و Protocatechuic acid بود. همچنین قارچ *A. terreus* نیز توانایی بیوسنتز فنولیک اسیدهای آنتی‌اکسیدانی Caffeic acid، p-Hydroxybenzoic acid و p-Coumaric acid را داشت. از طرفی، هیچ ترکیب فنولیک اسیدی در قارچ‌های *N. haematococca* و *F. chlamydosporum* مورد شناسایی قرار نگرفتند. در مطالعه‌ای، ارتباط بین ترکیبات فنولی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی قارچ‌های اندوفیت جداشده از گیاه *Fritillaria unibracteata* var. wabuensis مورد بررسی قرار گرفت. آنها ۵۳ قارچ اندوفیت را جداسازی کردند که از این تعداد، ۴۹ مورد شناسایی قرار گرفت و از این ۴۹ قارچ، ۳۰ قارچ خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالایی داشتند. مطالعه بیشتر بر روی پنج مورد از قارچ‌های اندوفیت دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بنام‌های *Bionectria ochroleuca*، *Plectosphaerella cucumerina*، *Fusarium redolens*، *Fusarium tricinctu* و *Fusarium* sp. نشان داد که این قارچ‌ها توانایی بیوسنتز فنولیک اسیدهای Gallic acid، Chlorogenic acid، Caffeic acid، Ferulic acid و Rosmarinic acid را داشتند (Pan *et al*., 2017). مطالعه بر روی قارچ اندوفیت *Streptomyces* sp. جداشده از گیاه *Alpinia oxyphylla* Miq منجر به جداسازی چهار ترکیب شد. خاصیت آنتی‌اکسیدانی این ترکیبات با روش DPPH مورد ارزیابی قرار گرفت که از بین این ترکیب‌ها، 2,6-Dimethoxy terephthalic acid با مقادیر IC_{50} برابر با ۴/۶۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر دارای بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی بود (Zhou *et al*., 2014). از میان ۱۲ ترکیب شناسایی‌شده از قارچ اندوفیت *Aspergillus* sp. موجود در گیاه *Xylocarpus moluccensis*، فقط ترکیب 4-(2, 5-Dihydroxy-6-methylheptan-2-yl)-3-hydroxybenzoic acid خاصیت آنتی‌اکسیدانی متعادلی در مهار رادیکال‌های آزاد DPPH با مقادیر IC50 برابر با ۷۲/۱ میکرومولار نشان داد (Wang *et al*., 2018). دو ترکیب از مشتقات بنزوئیک اسید بنام‌های 2-(2-Carboxy-3-hydroxy-5- methylphenoxy) -3-hydroxy -5-methoxybenzoic acid, 2-Hydrox-y-6- (2-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-4-methoxyphenoxy)-4-methylbenzoic acid از عصاره قارچ اندوفیت *Ascomycota* sp. جداشده از گیاه mangrove شناسایی شدند که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بودند (Tan *et al*., 2016).

سایر ترکیبات فنولی: ترکیب فنولی Tyrosol از عصاره‌های قارچ‌های اندوفیت جداسازی‌شده از گیاهان دارویی شناسایی شده است. این ترکیب، دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بوده و مسئول حذف گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن است (Guimaraes *et al*., 2009). Guimaraes و همکاران (۲۰۰۸)، این ترکیب را از قارچ اندوفیت *Glomerella cingulate* موجود در گیاه *Viguiera arenaria* جداسازی کرده‌اند. در سال ۲۰۱۲، Specian و همکاران، این ترکیب را از محیط‌کشت قارچ اندوفیت *Diaporthe helianthi* جداسازی‌شده از گیاه *Luehea divaricate* شناسایی کردند. همچنین، این ترکیب از قارچ اندوفیت گونه‌های *Verticillium* sp. موجود در ریشه گیاه *Rehmannia glutinosa* شناسایی شده است (Wei *et al*., 2013). در سال ۲۰۱۵، Cui و همکاران، خاصیت آنتی‌اکسیدانی ۳۴۷ قارچ اندوفیت جداشده از گیاهان *Rhodiola crenulata*، *R. angusta* و *R. sachalinensis* را مورد مطالعه قرار دادند. قارچ اندوفیتی بنام *Lachnum* sp. قادر به بیوسنتز دو ترکیب آنتی‌اکسیدانی متعلق به دسته فنول‌ها بنام‌های Tyrosol و Salidroside بود. Ibrahim و همکاران (۲۰۲۱)، عصاره قارچ‌های اندوفیت جداشده از گیاهان دارویی نیجریه که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بودند مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که قارچ‌های ZA 163 و MO 211 به‌طور معنی‌داری دارای خاصیت مهارکنندگی رادیکال بودند و همچنین قارچ CA 041 در مقایسه با گالیک اسید دارای توانایی بیشتری در شلات‌کردن آهن داشت. در ادامه، آنها موفق به جداسازی و شناسایی ترکیب آنتی‌اکسیدانی Pyrogallol که بخش عمده‌ای از عصاره قارچ‌ها را تشکیل می‌داد و یک ترکیب فنولی بود شدند. Ruma و همکاران (۲۰۱۳) قارچ‌های اندوفیت گونه‌های *Garcinia* را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که از میان قارچ‌های اندوفیت شناسایی‌شده، عصاره اتیل‌استاتی قارچ‌های اندوفیت *Fusarium* sp. و *Aspergillus fumigatus* دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی هستند.

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]
[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

آنالیز ترکیبات موجود در عصاره‌ها با HPLC انجام گرفت و نتایج نشان داد که این عصاره‌ها دارای ترکیب فنولی Phloroglucinol است که این ترکیب آنتی‌اکسیدانی بوده و بنابراین خاصیت آنتی‌اکسیدانی عصاره‌ها می‌تواند به‌دلیل وجود این ترکیب باشد. Ye و همکاران در سال ۲۰۱۳ اقدام به شناسایی ترکیب Flavipin در ۸۰ قارچ اندوفیت جداسازی شده از گیاه *Ginkgo biloba* نمودند و به این نتیجه رسیدند که قارچ *Chaetomium globosum* توانایی تولید این ترکیب را دارد. به‌علاوه، ارتباط معنی‌داری بین این ترکیب با خاصیت آنتی‌اکسیدانی عصاره قارچ *Chaetomium globosum* وجود داشت که نشان می‌داد Flavipin به‌عنوان ترکیب آنتی‌اکسیدانی عمده موجود در قارچ بود. از آنالیز عصاره‌ای ۱۱ قارچ اندوفیت جداشده از برگ‌های گیاه *Cinnamomum loureiroi*، Tanapichatsakul و همکاران (۲۰۱۹) دو قارچ اندوفیت *Neopestalotiopsis* sp. و *Diaporthe* sp. را شناسایی کردند که قادر به تولید ترکیب آنتی‌اکسیدان Eugenol بودند. Monowar و همکاران (۲۰۱۹) خاصیت آنتی‌اکسیدانی عصاره‌های مختلف (حلال‌ها با قطبیت متفاوت) بدست آمده از قارچ اندوفیت *Acinetobacter baumannii* را مورد مطالعه قرار دادند. تمام عصاره‌ها خاصیت آنتی‌اکسیدانی خوبی را از خود نشان دادند و ۷۴ ترکیب با استفاده از دستگاه GC-MS شناسایی شدند که در میان آنها دو ترکیب عمده بنام‌های Phenol, 2,4-bis (1,1-dimethylethyl) و Phenol, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl) که خاصیت آنتی‌اکسیدانی داشتند وجود داشتند. مطالعه بر روی عصاره قارچ اندوفیت *Acremonium* sp. جداشده از گیاه *Cladoste-phus spongius* منجر به شناسایی ترکیب آنتی‌اکسیدان 2-(3-Dihydroxy-3-methylbutyl)benzene-1,4-diol گردید. این ترکیب دارای خاصیت مهار رادیکال‌های آزاد DPPH بود و توانایی مهار پراکسیداسیون لینولنیک اسید را داشت (Abdel-Lateff *et al*., 2002).

کاربردهای صنعتی و دارویی ترکیبات فنولی استخراج-شده از قارچ‌های اندوفیت: ترکیبات فنولی عمدتاً به‌دلیل داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدمیکروبی، ضدتوموری و ... اهمیت فراونی داشته و در صنایع مختلفی همچون صنایع غذایی (به‌عنوان نگهدارنده مواد غذایی و بسته‌بندی)، آرایشی و بهداشتی و همچنین صنعت نساجی کاربرد دارند (Carocho *et al*., 2015; Taofiq *et al*., 2019). استفاده از ترکیبات فنولی به‌عنوان نگهدارنده مواد غذایی بسیار مهم است و ماندگاری آنها را افزایش می‌دهد. به‌عنوان مثال، افزودن عصاره فنولی بدست آمده از عصاره گیاه در تکه‌های گوشت گوسفند رفتار مشابهی در پراکسیداسیون لیپیدی در مقایسه با آنتی‌اکسیدان سنتزی مورد استفاده در صنایع غذایی (BHT) است. آنتوسیانین‌ها رنگ قرمز- بنفش جذابی را به بافت‌های گیاهی می‌دهند و استفاده از آنها به‌عنوان افزودنی رنگی مجاز است. این ترکیبات علاوه بر ظرفیت رنگی خود می‌توانند مزایای بیولوژیکی نیز داشته باشند. به‌عنوان مثال، سوسیس‌های فرموله‌شده با ۲ تا ۴ درصد آنتوسیانین‌ها، فعالیت آنتی‌اکسیدانی بیشتری نسبت به یک محصول مشابه فرموله‌شده با کارمین نشان دادند. علاوه بر صنایع غذایی، صنایع آرایشی و بهداشتی نیز از افزودنی‌های طبیعی به‌عنوان جایگزینی برای افزودنی‌های مصنوعی استفاده کرده است .در این زمینه، ترکیبات فنولی پتانسیل استفاده به‌عنوان مواد فعال زیستی در محصولات آرایشی و بهداشتی را نشان داده است. این ترکیبات می‌تواند اشعه ماوراءبنفش را به‌دلیل وجود کروموفورها در ساختار خود جذب کند و از نفوذ تابش خورشیدی به پوست جلوگیری کند. محافظت در برابر اشعه ماوراءبنفش برای برخی از ترکیبات فنولی مانند کورستین، رسوراترول و اسیدهای فنولی (مشتقات سینامیک اسیدها) گزارش شده است که فاکتور محافظتی آنها در برابر نور خورشید (SPF) از ۷ تا ۳۰ است. مشتقات سینامیک اسیدها همچون پارا- هیدروکسی بنزوئیک اسید، پارا-کوماریک اسید و پروتوکاتچوئیک زمانی که به کرم پایه نیمه جامد اضافه می‌شوند، پایداری بالایی را برای مدت طولانی (شش ماه) نشان می‌دهند و خاصیت آنتی‌اکسیدانی را حفظ می‌کنند و آنها را به‌عنوان کاندید مواد آرایشی چند

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

منظوره تبدیل می‌کند. برخی از ترکیبات فنولی نیز به‌دلیل داشتن ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدمیکروبی در بسته‌بندی مواد غذایی و دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند. به‌عنوان مثال، آنتوسیانین‌هایی که ترکیبات فنلی با ویژگی‌های رنگی جالب و فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالا هستند در صورت افزوده‌شدن به فرمول بسته‌بندی از اکسیداسیون لیپیدی روغن زیتون جلوگیری می‌کنند. بنابراین، ترکیبات فنولی کاربردهای مختلف در بخش‌های مختلف صنعت دارند (Albuquerque *et al.*, 2021). با این حال، برای استفاده عملی و بادوام از این مولکول‌ها، باید بر برخی موانع غلبه کرد، به‌عنوان مثال، غلظت کم این ترکیبات در بافت‌های گیاهی می‌تواند محدودیتی برای پاسخگویی به تقاضای بالای آنها توسط صنایع باشد. همچنین تغییر کیفی و کمی آنها توسط عوامل محیطی همچون نور و گرما می‌توانند فعالیت آنتی‌اکسیدانی آنها را تحت شعاع قرار دهد. لذا، برای تولید ترکیبات فنولی از گیاهان هنوز چالش‌های زیادی از مرحله انتخاب نوع گیاهی تا ارزیابی هویت ژنتیکی، بهبودسازی شرایط کشت‌های کنترل‌شده و درنهایت تولید تجاری آنها وجود دارد. لذا یافتن منابع طبیعی دارای ترکیبات فنولی که تا حد ممکن چالش‌های پیش‌روی تولید تجاری ترکیبات فنولی را کاهش دهد حائز اهمیت است. گزارش‌های کنونی در مورد بیوسنتز فنول‌های گیاهی توسط قارچ‌های اندوفیت و پیشرفت‌های اخیر در روش‌های کشت قارچ‌ها، استخراج، جداسازی و شناسایی ساختار این ترکیبات، به ما اجازه می‌دهد تا به سرعت ترکیبات فنولی را از این منابع تهیه کنیم. به‌طورکلی، قارچ‌ها از نظر شیمیایی متنوع هستند، به راحتی کشت می‌شوند و از نظر بیولوژیکی همچون خواص آنتی‌اکسیدانی فعال هستند و انعطاف‌پذیری زیادی برای تنظیم با افزودن پیش‌سازها، السیتورها و آنزیم‌های خاص برای افزایش مؤثر کیفیت و کمیت ترکیبات فنولی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند. قارچ‌های اندوفیت می‌توانند ترکیبات فنولی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی گیاه میزبان را به مشتقات قوی‌تری تبدیل کنند. این باعث می‌شود قارچ‌های اندوفیت به منبع جایگزین و پایداری از ترکیبات فنولی زیست فعال گیاهی تبدیل شوند. درنتیجه، استفاده از قارچ‌های اندوفیت در تولید ترکیبات فنولی آنتی‌اکسیدانی چندین مزیت دارد که از جمله آنها می‌توان به تولید سریع‌تر با کیفیت یکنواخت، تولید در مقیاس بزرگ، و امکان بدست آوردن فنول‌های آنتی‌اکسیدانی با مهیاکردن شرایط مناسب محیط‌کشت اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

توانایی ویژه قارچ‌های اندوفیت گیاهی در تولید ترکیبات مشابه یا شبیه گیاهان میزبان آنها و همچنین سایر ترکیبات فعال زیستی علاقه بسیاری از محققان را برای انجام تحقیقات در این زمینه افزایش داده است. روش‌های کشت قارچ‌های اندوفیت و جداسازی متابولیت‌های دارویی موجود در آنها از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است و بنابراین می‌توان از آنها در بسیاری از کاربردهای صنعتی از جمله غذایی و دارویی استفاده نمود. در این مقاله مروری، اهمیت قارچ‌های اندوفیت و ترکیبات آنتی‌اکسیدان فنولی تولیدشده از قارچ‌های اندوفیت توضیح داده شده است. امید بر این است که این مقاله مروری اطلاعات مفیدی را برای درک پتانسیل قارچ‌های اندوفیت در تولید آنتی‌اکسیدان‌های جدید برای کاربردهای دارویی و صنعتی در اختیار خوانندگان قرار دهد و محققین را به انجام پروژه‌هایی که ممکن است منجر به تولید داروهای جدید آنتی‌اکسیدانی طبیعی شود، ترغیب نماید.

سپاسگزاری

بدین وسیله از دانشگاه شهید مدنی آذربایجان به‌دلیل حمایت مالی تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید.

منابع

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

Abdel-Lateff, A., Konig, G. M., Fisch, K. M., Holler, U., Jones, P. G. and Wright, A. D. (2002) New antioxidant hydroquinone derivatives from the algicolous marine fungus *Acremonium* sp. Journal of Natural Products 65: 1605-1611.

Abugri, D. A. and McElhenney, W. H. (2013) Extraction of total phenolic and flavonoids from edible wild and cultivated medicinal mushrooms as affected by different solvents. Journal of Natural Product and Plant Resources 3: 37-42.

Albuquerque, B. R., Heleno, S. A., Oliveira, M. B. P., Barros, L. and Ferreira, I. C. (2021) Phenolic compounds: Current industrial applications, limitations and future challenges. Food and Function 12: 14-29.

Arnold, A. E. (2008) Endophytic fungi: Hidden components of tropical community ecology. In: Tropical Forest Community Ecology (eds. Schnitzer, S. and Carson, W.) Pp. 178-188. Chichester, West Sussex, UK, Blackwell Scientific Inc.

Arnold, A. E. and Lutzoni, F. (2007) Diversity and host range of foliar fungal endophytes: are tropical leaves biodiversity hotspots? Ecology 88: 541-549.

Arachevaleta, M., Bacon, C. W., Hoveland, C. S. and Radcliffe, D. E. (1989) Effect of the tall fescue endophyte on plant response to environmental stress. Agronomy Journal 81: 83-90.

Bacon, C. W. and White, J. F. J. (2000) Physiological adaptations in the evolution of endophytism in the Clavicipitaceae. In: Microbial Endophytes (eds. Bacon, C. W. and White, J. F. J.) Marcel Dekker Inc: New York, NY.

Biswas, D., Biswas, P., Nandy, S., Mukherjee, A., Pandey, D. K. and Dey, A. (2020) Endophytes producing podophyllotoxin from *Podophyllum* sp. and other plants: A review on isolation, extraction and bottlenecks. South African Journal of Botany 134: 303-313.

Campanile, G., Ruscelli, A. and Luisi, N. (2007) Antagonistic activity of endophytic fungi towards *Diplodia corticola* assessed by in vitro and in planta tests. European Journal of Plant Pathology 117: 237-246.

Carocho, M., Morales, P. and Ferreira, I. C. (2015) Natural food additives: Quo vadis?. Trends in Food Science and Technology 45: 284-295.

Carroll, G. C. and Carroll, F. E. (1978) Studies on the incidence of coniferous needle endophytes in the Pacific Northwest. Canadian Journal of Botany 56: 3034-3043.

Chang, W. S. and Chiang, H. C. (1995) Structure-activity relationship of coumarins in xanthine oxidase inhibition. Anticancer Research 15: 1969-1973.

Chaturvedi, P., Gajbhiye, S., Roy, S., Dudhale, R. and Chowdhary, A. (2014) Determination of Kaempferol in extracts of *Fusarium chlamydosporum*, an endophytic fungi of *Tylophora indica* (Asclepeadaceae) and its anti-microbial activity. Journal of Pharmacy and Biological Sciences 9: 1-51.

Chen, H. H., Chen, Y. T., Huang, Y. W., Tsai, H. J. and Kuo, C. C. (2012) 4-Ketopinoresinol, a novel naturally occurring ARE activator, induces the Nrf2/HO-1 axis and protects against oxidative stress-induced cell injury via activation of PI3K/AKT signaling. Free Radical Biology and Medicine 52: 1054-1066.

Chen, L., Zhang, Q. Y., Jia, M., Ming, Q. L., Yue, W., Rahman, K. and Han, T. (2016) Endophytic fungi with antitumor activities: Their occurrence and anticancer compounds. Critical Reviews in Microbiology 42: 454-473.

Chen, X., Sang, X., Li, S., Zhang, S. and Bai, L. (2010) Studies on a chlorogenic acid-producing endophytic fungi isolated from *Eucommia ulmoides* Oliver. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology 37: 447-454.

Cheng, M. J., Wu, M. D., Chen, J. J., Hsieh, S. Y., Yuan, G. F., Chen, I. S. and Chang, C. W. (2013) Secondary metabolites from the endophytic fungus of *Annulohypoxylon ilanense*. Chemistry of Natural Compounds 49: 523-525.

Choe, E. and Min, D. B. (2009) Mechanisms of antioxidants in the oxidation of foods. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 8: 345-358.

Clay, K. (1990) Fungal endophytes of grasses. Annual Review of Ecology and Systematics 21: 275-297.

Cui, J. L., Guo, T. T., Ren, Z. X., Zhang, N. S. and Wang, M. L. (2015) Diversity and antioxidant activity of culturable endophytic fungi from alpine plants of *Rhodiola crenulata*, *R. angusta*, and *R. sachalinensis*. PloS One 10: e0118204.

Das, M., Prakash, H. S. and Nalini, M. S. (2017) Antioxidative properties of phenolic compounds isolated from the fungal endophytes of *Zingiber nimmonii* (*J. Graham*) Dalzell. Frontiers in Biology 12: 151-162.

De Bary, A. (1866) Morphologie und Physiologie der Pilze, Flechten und Myxomyceten 2nd Ed. Leipzig: Hofmeister's Handbook of Physiological Botany.

de Souza Ferreira, T. P., dos Santos, G. R., Soares, I. M., Ascêncio, S. D., da Costa Alvim, T., de Assis Siqueira, C. and de Souza Aguiar, R. W. (2017) Secondary metabolites from endophytic fungus from *Lippia sidoides* Cham. Journal of Medicinal Plants Research 11: 296-306.

Dzoyem, J. P., Melong, R., Tsamo, A. T., Maffo, T., Kapche, D. G., Ngadjui, B. T. and Eloff, J. N. (2017) Cytotoxicity, antioxidant and antibacterial activity of four compounds produced by an endophytic fungus *Epicoccum nigrum* associated with *Entada abyssinica*. Revista Brasileira de Farmacognosia 27: 251-253.

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

Ebada, S. S., Eze, P., Okoye, F. B., Esimone, C. O. and Proksch, P. (2016) The fungal endophyte *Nigrospora oryzae* produces quercetin monoglycosides previously known only from plants. Chemistry Select 1: 2767-2771.

Eyberger, A. L., Dondapati, R. and Porter, J. R. (2006) Endophyte fungal isolates from *Podophyllum peltatum* produce podophyllotoxin. Journal of Natural Products 69: 1121-1124.

Gao, Y., Zhao, J., Zu, Y., Fu, Y., Liang, L., Luo, M. and Efferth, T. (2012) Antioxidant properties, superoxide dismutase and glutathione reductase activities in HepG2 cells with a fungal endophyte producing apigenin from pigeon pea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.]. Food Research International 49: 147-152.

Gentile, A., Rossi, M. S., Cabral, D., Craven, K. D. and Schardl, C. L. (2005) Origin, divergence, and phylogeny of epichloe endophytes of native Argentine grasses. Molecular Phylogenetics and Evolution 35: 196-208.

Gu, C. B., Ma, H., Ning, W. J., Niu, L. L., Han, H. Y., Yuan, X. H. and Fu, Y. J. (2018) Characterization, culture medium optimization and antioxidant activity of an endophytic vitexin-producing fungus *Dichotomopilus funicola* Y3 from pigeon pea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.]. Journal of Applied Microbiology 125: 1054-1065.

Guimaraes, D. O., Borges, K. B., Bonato, P. S. and Pupo, M. T. (2009) A simple method for the quantitative analysis of Tyrosol by HPLC in liquid Czapek cultures from endophytic fungi. Journal of the Brazilian Chemical Society 20: 188-194.

Guimaraes, D. O., Borges, W. S., Kawano, C. Y., Ribeiro, P. H., Goldman, G. H., Nomizo, A. and Pupo, M. T. (2008) Biological activities from extracts of endophytic fungi isolated from *Viguiera arenaria* and *Tithonia diversifolia*. FEMS Immunology and Medical Microbiology 52: 134-144.

Gupta, C., Prakash, D. and Gupta, S. (2013) Functional foods enhanced with microbial antioxidants. Academic Journal of Nutrition 2: 10-18.

Harwoko, H., Hartmann, R., Daletos, G., Ancheeva, E., Frank, M., Liu, Z. and Proksch, P. (2019) Biotransformation of host plant flavonoids by the fungal endophyte *Epicoccum nigrum*. Chemistry Select 4: 13054-13057.

Huang, J. X., Zhang, J., Zhang, X. R., Zhang, K., Zhang, X. and He, X. R. (2014) Mucor fragilis as a novel source of the key pharmaceutical agents podophyllotoxin and kaempferol. Pharmaceutical Biology 52: 1237-1243.

Huang, W. Y., Cai, Y. Z., Hyde, K. D., Corke, H. and Sun, M. (2007) Endophytic fungi from *Nerium oleander* L. (Apocynaceae): Main constituents and antioxidant activity. World Journal of Microbiology and Biotechnology 23: 1253-1263.

Huang, Z., Yang, J., Cai, X., She, Z. and Lin, Y. (2012) A new furanocoumarin from the mangrove endophytic fungus *Penicillium* sp.(ZH16). Natural Product Research 26: 1291-1295.

Huang, Z., Yang, J., She, Z. and Lin, Y. (2010) Isoflavones from the mangrove endophytic fungus *Fusarium* sp. (ZZF41). Natural Product Communications 5: 1934578X1000501114.

Hyde, K. D. and Soytong, K. (2008) The fungal endophyte dilemma. Fungal Divers 33: e173.

Ibrahim, M., Oyebanji, E., Fowora, M., Aiyeolemi, A., Orabuchi, C., Akinnawo, B. and Adekunle, A. A. (2021) Extracts of endophytic fungi from leaves of selected Nigerian ethnomedicinal plants exhibited antioxidant activity. BMC Complementary Medicine and Therapies 21: 1-13.

Karakaya, S., Koca, M., Yılmaz, S. V., Yıldırım, K., Pınar, N. M., Demirci, B. and Sytar, O. (2019) Molecular docking studies of coumarins isolated from extracts and essential oils of *Zosima absinthifolia* Link as potential inhibitors for Alzheimer's Disease. Molecules 24: 722.

Karaman, S., Tutem, E., Baskan, K. S. and Apak, R. (2010) Comparison of total antioxidant capacity and phenolic composition of some apple juices with combined HPLC–CUPRAC assay. Food Chemistry 120: 1201-1209.

Khan, N., Afroz, F., Begum, M. N., Rony, S. R., Sharmin, S., Moni, F. and Sohrab, M. H. (2018) Endophytic *Fusarium solani*: A rich source of cytotoxic and antimicrobial napthaquinone and aza-anthraquinone derivatives. Toxicology Reports 5: 970-976.

Kimmons, C. A., Gwinn, K. D. and Bernard, E. C. (1990) Nematode reproduction on endophyte-infected and endophyte-free tall fescue. Plant Disease 74: 757-761.

Kiso, Y. (2004) Antioxidative roles of sesamin, a functional lignan in sesame seed, and it's effect on lipid-and alcohol-metabolism in the liver: A DNA microarray study. Biofactors 21: 191-196.

Kour, A., Shawl, A. S., Rehman, S., Sultan, P., Qazi, P. H., Suden, P. and Verma, V. (2008) Isolation and identification of an endophytic strain of *Fusarium oxysporum* producing podophyllotoxin from *Juniperus recurva*. World Journal of Microbiology and Biotechnology 24: 1115-1121.

Krings, M., Taylor, T. N., Hass, H., Kerp, H., Dotzler, N. and Hermsen, E. J. (2007) Fungal endophytes in a 400-million-yr-old land plant: Infection pathways, spatial distribution, and host responses. New Phytologist 174: 648-657.

Lai, D., Li, J., Zhao, S., Gu, G., Gong, X., Proksch, P. and Zhou, L. (2019) Chromone and isocoumarin derivatives from the endophytic fungus *Xylomelasma* sp. Samif 07, and their antibacterial and antioxidant activities. Natural Product Research 1-5.

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

Lee, K. (2010) The effects of endophytic *Fusarium verticillioides* on the interactions of maize and its fungal pathogen Ustilago maydis.

Li, D. L., Li, X. M. and Wang, B. G. (2009) Natural anthraquinone derivatives from a marine mangrove plant-derived endophytic fungus *Eurotium rubrum*: Structural elucidation and DPPH radical scavenging activity. Journal of Microbiology and Biotechnology 19: 675-680.

Li, F., Xue, F. and Yu, X. (2017) GC–MS, FTIR and Raman analysis of antioxidant components of red pigments from *Stemphylium lycopersici*. Current Microbiology 74: 532-539.

Liu, Y., Nan, L., Liu, J., Yan, H., Zhang, D. and Han, X. (2016) Isolation and identification of resveratrol-producing endophytes from wine grape Cabernet Sauvignon. Springer Plus 5: 1-13.

Mane, R. S., Paarakh, P. M. and Vedamurthy, A. B. (2018) Brief review on fungal endophytes. International Journal of Secondary Metabolite 5: 288-303.

Malinowski, D. P. and Belesky, D. P. (2000) Adaptations of endophyte-infected cool-season grasses to environmental stresses: mechanisms of drought and mineral stress tolerance.Crop Science 40: 923-940.

Marquez, L. M., Redman, R. S., Rodriguez, R. J. and Roossinck, M. J. (2007) A virus in a fungus in a plant: Three-way symbiosis required for thermal tolerance. Science 315: 513-515.

Marson Ascencio, P. G., Ascencio, S. D., Aguiar, A. A., Fiorini, A. and Pimenta, R. S. (2014) Chemical assessment and antimicrobial and antioxidant activities of endophytic fungi extracts isolated from *Costus spiralis* (Jacq.) Roscoe (Costaceae). Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2014.

Minatel, I. O., Borges, C. V., Ferreira, M. I., Gomez, H. A. G., Chen, C. Y. O. and Lima, G. P. P. (2017) Phenolic compounds: Functional properties, impact of processing and bioavailability. In: Phenolic Compounds- Biological Activity (eds. Soto-hernandez, M., Tenango, M. P. and Garcia-Mateos M. R.) Pp. 1-24. Intech.

Mollaei, S., Khanehbarndaz, O., Gerami-Khashal, Z. and Ebadi, M. (2019) Molecular identification and phytochemical screening of endophytic fungi isolated from *Lithospermum officinale* L. roots: A new source of shikonin. Phytochemistry 168: 112116.

Monowar, T., Rahman, M., Bhore, S. J., Raju, G. and Sathasivam, K. V. (2019) Secondary metabolites profiling of *Acinetobacter baumannii* associated with chili (*Capsicum annuum* L.) leaves and concentration dependent antioxidant and prooxidant properties. BioMed Research International 2019.

Nadeem, M., Ram, M., Alam, P., Ahmad, M. M., Mohammad, A., Al-Qurainy, F. and Abdin, M. Z. (2012) *Fusarium solani*, P1, a new endophytic podophyllotoxin-producing fungus from roots of *Podophyllum hexandrum*. African Journal of Microbiology Research 6: 2493-2499.

Narimani, S., Ebadi, M., Pazhang, M. and Mollaei, S. (2022) Isolation and identification of L-asparaginase-producing endophytic fungi from *Salvia nemorosa* L. Applied Biology 34.

Narisawa, K., Kawamata, H., Currah, R. S. and Hashiba, T. (2002) Suppression of Verticillium wilt in eggplant by some fungal root endophytes. European Journal of Plant Pathology 108: 103-109.

Pan, F., Su, T. J., Cai, S. M. and Wu, W. (2017) Fungal endophyte-derived *Fritillaria unibracteata* var. wabuensis: Diversity, antioxidant capacities in vitro and relations to phenolic, flavonoid or saponin compounds. Scientific Reports 7: 1-14.

Patil, M. P., Patil, R. H. and Maheshwari, V. L. (2015) Biological activities and identification of bioactive metabolite from endophytic *Aspergillus flavus* L7 isolated from *Aegle marmelos*. Current Microbiology 71: 39-48.

Patterson, C. G., Potter, D. A. and Fannin, F. F. (1991) Feeding deterrency of alkaloids from endophyte-infected grasses to *Japanese beetle* grubs. Entomologia Experimentalis et Applicata 61: 285-289.

Petrini, O. (1986) Taxonomy of endophytic fungi of aerial plant tissues. In: Microbiology of the Phyllosphere (eds. Fokkema, N. J. and Van den Heuvel, J.) Cambridge University Press: Cambridge.

Prihantini, A. I. and Tachibana, S. (2017) Antioxidant compounds produced by *Pseudocercospora* sp. ESL 02, an endophytic fungus isolated from *Elaeocarpus sylvestris*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 7: 110-115.

Puri, S. C., Nazir, A., Chawla, R., Arora, R., Riyaz-ul-Hasan, S., Amna, T. and Qazi, G. N. (2006) The endophytic fungus *Trametes hirsuta* as a novel alternative source of podophyllotoxin and related aryl tetralin lignans. Journal of Biotechnology 122: 494-510.

Rashmi, R., Magesh, S. B., Ramkumar, K. M., Suryanarayanan, S. and SubbaRao, M. V. (2018) Antioxidant potential of naringenin helps to protect liver tissue from streptozotocin-induced damage. Reports of Biochemistry and Molecular Biology 7: 76.

Redman, R. S., Sheehan, K. B., Stout, R. G., Rodriguez, R. J. and Henson, J. M. (2002) Thermotolerance conferred to plant host and fungal endophyte during mutualistic symbiosis. Science 298: 1581.

Rice-Evans, C. A., Miller, N. J. and Paganga, G. (1996) Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radical Biology and Medicine 20: 933-956.

Ruma, K., Sunil, K. and Prakash, H. S. (2013) Antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial and cytotoxic properties of fungal endophytes from *Garcinia* species. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 5: 889-897.

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

Sadananda, T. S., Nirupama, R., Chaithra, K., Govindappa, M., Chandrappa, C. P. and Vinay Raghavendra, B. (2011) Antimicrobial and antioxidant activities of endophytes from *Tabebuia argentea* and identification of anticancer agent (lapachol). Journal of Medicinal Plants Research 5: 3643-3652.

Schaechter, M. (2011) Eukaryotic Microbes. Elsevier, San Diego, CA.

Shaw, C. Y., Chen, C. H., Hsu, C. C., Chen, C. C. and Tsai, Y. C. (2003) Antioxidant properties of scopoletin isolated from *Sinomonium acutum*. Phytotherapy Research 17: 823-825.

Shen, T., Xiao-Ning, W. and Hong-Xiang, L. (2009) Natural stilbenes: An overview. Natural Product Reports 26: 916-935.

Sim, M. O., Lee, H. I., Ham, J. R., Seo, K. I., Kim, M. J. and Lee, M. K. (2015) Anti-inflammatory and antioxidant effects of umbelliferone in chronic alcohol-fed rats. Nutrition Research and Practice 9: 364-369.

Soto-Hernandez, M., Tenango, M. P. and Garcia-Mateos, R. (2017) Phenolic Compounds: Biological Activity. BoD–Books on Demand.

Specian, V., Sarragiotto, M. H., Pamphile, J. A. and Clemente, E. (2012) Chemical characterization of bioactive compounds from the endophytic fungus *Diaporthe helianthi* isolated from *Luehea divaricata*. Brazilian Journal of Microbiology 43: 1174-1182.

Stone, J. K. (1988) Fine structure of latent infections by *Rhabdocline parkeri* on Douglas-fir, with observations on uninfected epidermal cells. Canadian Journal of Botany 66: 45-54.

Tan, C., Liu, Z., Chen, S., Huang, X., Cui, H., Long, Y. and She, Z. (2016) Antioxidative polyketones from the mangrove-derived fungus *Ascomycota* sp. SK2YWS-L. Scientific Reports 6: 1-9.

Tanapichatsakul, C., Khruengsai, S., Monggoot, S. and Pripdeevech, P. (2019) Production of eugenol from fungal endophytes *Neopestalotiopsis* sp. and *Diaporthe* sp. isolated from *Cinnamomum loureiroi* leaves. PeerJ 7: e6427.

Tang, Z., Wang, Y., Yang, J., Xiao, Y., Cai, Y., Wan, Y. and Wang, G. (2020) Isolation and identification of flavonoid-producing endophytic fungi from medicinal plant *Conyza blinii* H. Lev that exhibit higher antioxidant and antibacterial activities. PeerJ 8: e8978.

Taofiq, O., Heleno, S. A., Calhelha, R. C., Fernandes, I. P., Alves, M. J., Barros, L. and Barreiro, M. F. (2019) Phenolic acids, cinnamic acid, and ergosterol as cosmeceutical ingredients: Stabilization by microencapsulation to ensure sustained bioactivity. Microchemical Journal 147: 469-477.

Tawaha, K., Alali, F. Q., Gharaibeh, M., Mohammad, M. and El-Elimat, T. (2007) Antioxidant activity and total phenolic content of selected Jordanian plant species. Food Chemistry 104: 1372-1378.

Tianpanich, K., Prachya, S., Wiyakrutta, S., Mahidol, C., Ruchirawat, S. and Kittakoop, P. (2011) Radical scavenging and antioxidant activities of isocoumarins and a phthalide from the endophytic fungus *Colletotrichum* sp. Journal of Natural Products 74: 79-81.

Tudzynski, B. and Sharon, A. (2002) Biosynthesis, biological role and application of fungal phyto-hormones. In: The Mycota X (ed. Osiewacz, H. D.) Industrial Applications, Springer-Verlag: Berlin.

Umashankar, T., Govindappa, M. and Ramachandra, Y. L. (2014) In vitro antioxidant and antimicrobial activity of partially purified coumarins from fungal endophytes of *Crotalaria pallida*. International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences 3: 58-72.

Wang, J., Cox, D. G., Ding, W., Huang, G., Lin, Y. and Li, C. (2014) Three new resveratrol derivatives from the mangrove endophytic fungus *Alternaria* sp. Marine Drugs 12: 2840-2850.

Wang, P., Yu, J. H., Zhu, K., Wang, Y., Cheng, Z. Q., Jiang, C. S. and Zhang, H. (2018) Phenolic bisabolane sesquiterpenoids from a Thai mangrove endophytic fungus, *Aspergillus* sp. xy02. Fitoterapia 127: 322-327.

Wei, P. E. N. G., Fei, Y. O. U., Xiao-Li, L. I., Min, J. I. A., Zheng, C. J., Ting, H. A. N. and Lu-Ping, Q. I. N. (2013) A new diphenyl ether from the endophytic fungus *Verticillium* sp. isolated from *Rehmannia glutinosa*. Chinese Journal of Natural Medicines 11: 673-675.

Ye, Y., Xiao, Y., Ma, L., Li, H., Xie, Z., Wang, M. and Liu, J. (2013) Flavipin in *Chaetomium globosum* CDW7, an endophytic fungus from Ginkgo biloba, contributes to antioxidant activity. Applied Microbiology and Biotechnology 97: 7131-7139.

Zhang, Q., Wei, X. and Wang, J. (2012) Phillyrin produced by *Colletotrichum gloeosporioides*, an endophytic fungus isolated from *Forsythia suspensa*. Fitoterapia 83: 1500-1505.

Zhao, J., Fu, Y., Luo, M., Zu, Y., Wang, W., Zhao, C. and Gu, C. (2012) Endophytic fungi from pigeon pea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] produce antioxidant cajaninstilbene acid. Journal of Agricultural and Food Chemistry 60: 4314-4319.

Zhao, J., Ma, D., Luo, M., Wang, W., Zhao, C., Zu, Y. and Wink, M. (2014) In vitro antioxidant activities and antioxidant enzyme activities in HepG2 cells and main active compounds of endophytic fungus from pigeon pea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.]. Food Research International 56: 243-251.

Zhao, J., Zhou, L., Wang, J., Shan, T., Zhong, L., Liu, X. and Gao, X. (2010) Endophytic fungi for producing bioactive compounds originally from their host plants. Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology Microbial Biotechnology 1: 567-576.

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

Zhou, H., Yang, Y., Peng, T., Li, W., Zhao, L., Xu, L. and Ding, Z. (2014) Metabolites of *Streptomyces* sp., an endophytic actinomycete from *Alpinia oxyphylla*. Natural Product Research 28: 265-267.

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]

A review of phenolic antioxidants isolated from endophytic fungi

Saeed Mollaei[1*], Mostafa Ebadi[2*]

[1] Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz
[2] Department of Biology, Faculty of Science, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz
(Received: 17/08/2021, Accepted: 13/09/2022)

Abstract

Oxidative stress which is caused by overproduction of free radicals or oxygenated radical species, plays a major role in causing many diseases. The findings suggest the use of antioxidants as compounds to control the release of these radicals or directly prevention of their formation. Therefore, antioxidants can be used as drugs to reduce or prevent oxidative stress. Herbal medicines are the basis of modern pharmacy and many antioxidant compounds are derived from plant extracts. Due to the extinction danger of medicinal plants, the industrial production of many plant antioxidants is not possible. As a result, introducing endophytic fungi as a new source of natural antioxidant compounds could be a new way to access and produce natural antioxidants in food and pharmaceutical industries. In this review, the potential of endophytic fungi to produce phenolic compounds with antioxidant activities was investigated. Most endophytic fungi with antioxidant properties belong to the genera *Fusarium* and *Aspergillus*. We hope this review provides useful information for readers to understand the potential of endophytic fungi in the production of new antioxidants, and to encourage scientists to undertake projects that may lead to the development of novel natural antioxidant drugs.

Keywords: Antioxidant; Endophytic fungi; Medicinal plants, Mechanism.

Corresponding author, Email: s.mollaei@azaruniv.ac.ir

[Downloaded from jispp.iut.ac.ir on 2025-07-09]

[DOR: 20.1001.1.23222727.1401.0.1.7.1]