

مروری بر آنتی‌اکسیدان‌های فنولی جداشده از قارچ‌های اندوفیت

سعید ملائی^{۱*} و مصطفی عبادی^۲^۱ گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز^۲ 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 می‌کند. 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. به‌دلیل در خطر انقراض بودن گیاهان دارویی، تهیه صنعتی بسیاری از آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی امکان‌پذیر نیست. در نتیجه، 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

غیرآنزیمی هستند. عوامل آنزیمی همچون کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلووتاتیون 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

رادیکال‌های آزاد، ترکیباتی با الکترون‌های جفت‌نشده هستند که به‌طور برگشت‌ناپذیر با مولکول‌های بیولوژیک همچون اسیدهای آمینه آزاد و پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و لیوپروتئین‌ها 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

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 منافی 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 کلنی‌اسیون، محرک‌های تنش‌زای زنده و غیرزنده، حمایت مواد غذایی و وضعیت انورژنتیک اشاره کرد.

قارچ‌های اندوفیت براساس موقعیت تاکسونومیکی، دامنه میزبان، الگوی کلنیزه-کردن و عملکرد زیست‌محیطی به دو گروه عمده C- اندوفیت (Clavicipitaceus) و NC- اندوفیت (Nonclavicipitaceus) 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

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 به دلیل برداشت بیش از حد، بهره‌برداری غیرقانونی و تخریب زیستگاه محیطی به‌طور قابل توجهی 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 ارگانسیم‌هایی 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 قابل توجهی 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 ارگانیزمی 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 Soyong, 2008). موجودات مختلفی نظیر قارچ‌ها، باکتری‌ها و اکتینومیست‌ها به‌عنوان اندوفیت از بافت گیاهان گزارش شده است (Arnold, 2007). به‌طور کلی، تحقیقات نشان می‌دهند در اکوسیستم‌های طبیعی بیشتر گیاهان با قارچ‌های اندوفیت و میکوریزیایی رابطه همزیستی دارند (Petriani, 1986). فسیل‌هایی

بهبودسازی شرایط کشت‌های کنترل‌شده و در نهایت 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 به دلیل 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

بازدارندگی حشرات (Clay, 1990; Patterson et al., 1991)، بازدارندگی علف‌خواران (Gentile et al., 2005)، کاهش نماتدا (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 خزگیان، 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 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،

معدنی (NH_2CONH_2 , NaNO_3 , KNO_3) به عنوان منبع نیتروژن اضافی مورد مطالعه قرار گرفته است. علاوه بر این، 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 بر اساس ساختار شیمیایی، به فنول‌های ساده، فنولیک اسیدها، کومارین‌ها، فلاونوئیدها، استیلبن‌ها، تانن‌های متراکم، لیگنان‌ها و لیگنین‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. فعالیت آنتی‌اکسیدانی ترکیبات فنولی عمدتاً به دلیل ویژگی‌های اکسایش-کاهش و ساختار شیمیایی آنهاست که نقش مهمی را در خنثی کردن رادیکال‌های آزاد، فلزات انتقالی و مولکول‌های اکسیژن یگانه و سه گانه ایفا می‌کنند. این ویژگی‌ها با تأثیرات آنتی‌اکسیدان‌های فنولی روی سلامت ارتباط دارند که به دلیل 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 به عنوان منبع آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و غنی از ترکیبات پلی‌فنولی افزایش یافته است که در ادامه مطالب، ترکیبات فنولی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی جدا شده 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 ($\text{C}_6\text{C}_3\text{C}_6$)، گروه بزرگی از متابولیت‌های ثانویه فنولی هستند که در قارچ‌های اندوفیت یافت می‌شوند و معمولاً در شش زیرگروه اصلی فلاونول‌ها،

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 به طور گسترده‌ای برای تولید ترکیبات فعال زیستی از اندوفیت‌های قارچی استفاده می‌شود. این بیومولکول‌ها عمدتاً متابولیت‌هایی هستند که توسط قارچ‌های اندوفیت کشت شده 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 میسلیم قارچ‌های اندوفیت اجازه می‌دهد روی سطح ترکیبات جامد پخش شود که هوا در آن جریان دارد. پس از رشد، محیط‌های تخمیر شده 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، بهینه‌سازی 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. به طور مثال، به منظور 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

جدول ۱- آنتی‌اکسیدان‌های فنولی جداشده از قارچ‌های اندوفیت

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

Fritillaria unibracteata 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 قابل توجهی از ترکیب آنتی‌اکسیدان Catechin است. مطالعه بر روی عصاره

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

ادامه جدول ۱-۱

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

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* جدا شده از گیاه *Sinopodophyllum hexandrum* نیز شناسایی شده است (Huang *et al.*, 2014). Harwoko و همکاران (۲۰۱۹)، ترکیبات شیمیایی موجود قارچ اندوفیت *Epicoccum nigrum* جدا شده از برگ‌های گیاه جنس *Salix* را مورد مطالعه قرار دارند و توانستند Kaempferol O- و Kaempferol diglycosides را مورد شناسایی قرار دهند. Tang و همکاران (۲۰۲۰) قارچ‌های اندوفیت تولیدکننده ترکیبات فلاونوئیدی

ایتیل استاتی *Aspergillus fumigatus* جدا شده از گیاه *Cajanus cajan* منجر به جداسازی ترکیب آنتی‌اکسیدانی Luteolin شد که این ترکیب توانایی مهار رادیکال‌های آزاد DPPH (IC₅₀) برابر با ۱۶/۳۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر، مهار رادیکال‌های هیدروکسیل (IC₅₀) برابر با ۳۵/۲۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، قدرت کاهشی (IC₅₀) برابر با ۱۹/۶۹ میکروگرم بر میلی‌لیتر، پراکسیداسیون لیپید (IC₅₀) برابر با ۲۲/۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر، و مهار XOD (IC₅₀) برابر با ۱۹۳/۲۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر 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

(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 به دلیل دارا بودن 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 *Aspergillus* sp., *Alternaria* sp., *Penicillium* sp. و *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 *Diaporthe* و *Phomopsis* sp. دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالاتری بودند که به

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* جداسازی شده 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 جداسازی شده 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 *Verticillium* جداشده از گیاه *Lippia sidoides* Cham توانایی تولید Naringenin را دارد. به‌منظور بررسی خاصیت آنتی‌اکسیدانی Naringenin، به‌منظور بررسی خاصیت آنتی‌اکسیدانی Naringenin برای از بین بردن 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 شلات کردن 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

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 به ترتیب دارای اسکلت کلی ۴ و ۹ و ۱۰-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 Eurobrubin، 2-O-Methyleurotinone، 4,2-Omethyl-4-O-2-O-Methyl-9dehydroxyeurotinone، 6,3-O-(α -D-ribofuranosyl)-9-dehydroxyeurotinone و Questin (Asperflavin, D-ribofuranosyl) را از قارچ اندوفیت *Eurotium rubrum* جداسازی کرده و خواص آنتی‌اکسیدانی آنها را با DPPH مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج

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 شناسایی شده که شامل Esculetin، Fraxetin و 4-Methylesculetin 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 به همراه دو ترکیب کومارینی دیگر به نام‌های Bergapten و Umbelliferone از قارچ اندوفیت *Penicillium* sp. جداسازی شده 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 به دلیل رزونانس ساختارهای رادیکالی مشتق شده از Esculetin و 4-Methylesculetin باشد که به دلیل شکل ارتو-کینون ساختارهای رزونانس پایدار هستند. همچنین این ترکیب به همراه Umbelliferone، Brosiparin، Angelicin، 7-O-Prenylumbelliferone، Columbianetin، Jatamansinol، Ostheno و Seselin که از برخی گونه‌های گیاهی جداسازی شده‌اند اخیراً از محیط‌کشت قارچ اندوفیت *Annulohyphoxylon ilanense* استخراج شده است (Huang et al., 2010). در میان این ترکیبات کومارینی جداسازی شده، خاصیت آنتی‌اکسیدانی برخی از آنها همچون

آنتی‌اکسیدانی است که از این طریق موفق به جداسازی و شناسایی ترکیب آنتوکینون Lapachol از این قارچ شدند.

استیلین‌ها: استیلین‌ها دارای ساختاری با هسته ۲-دی فنیل اتیلن هستند و می‌توانند به دو دسته استیلین‌های مونومری و الیگومری تقسیم شوند. این ترکیبات و مشتقات آنها به دلیل دارابودن پتانسیل درمانی و پیشگیری از اهمیت قابل توجهی برای تحقیق و توسعه دارو برخوردارند (Shen et al., 2009).

Resveratrol ترکیب طبیعی فنولی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالا بوده و از دسته استیلین‌ها 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 میکرومولار 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 در نتیجه خاصیت آنتی‌اکسیدانی کاهش می‌یابد (Rice-Evans et al., 1996; Choe and Min, 2009).

در مطالعه دیگر، Liu و همکاران (۲۰۱۶) قارچ‌های اندوفیت جدا شده 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 شناخته شده‌ای است که از دسته مشتقات استیلین‌ها بوده و از عصاره‌های قارچ‌های اندوفیت *Fusarium solani* و *F. oxysporum*

نشان داد که دو ترکیب Eurorubrin و 2-O-Methyleurotinone دارای بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی هستند. Dzoyem و همکاران (۲۰۱۷)، خاصیت آنتی‌اکسیدانی ترکیب Quinizarin جدا شده 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 قابل قبولی دارد. Khan و همکاران (۲۰۱۸) اقدام به جداسازی و شناسایی ترکیبات موجود در عصاره اتیل استاتی قارچ اندوفیت *Fusarium solani* جدا شده 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، به ترتیب) بود. Anhydrofusarubin و Fusarubin نیز دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل‌ملاحظه به ترتیب با مقادیر IC_{50} برابر با ۱۲/۴ و ۳۴/۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بودند. عصاره قارچ اندوفیت *Stemphylium lycopersici* جدا شده 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* جدا شده از گیاه *Tabebuia argentea* دارای بیشترین مقدار خاصیت

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* بوده‌اند (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 IC₅₀ آنها به ترتیب 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 جداسازی‌شده از گیاه *Zingiber nimmonii* را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد که قارچ‌های اندوفیت *Bipolaris Aspergillus terreus* *Alternaria tenuissima* *specifera* *Fusarium chlamydosporum* و *Nectria haematococca* 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-Coumaric acid، p-Hydroxybenzoic acid و Syringic acid است. قارچ *A. tenuissima* نیز دارای چهار فنولیک اسید آنتی‌اکسیدانی بنام‌های Vanillic acid

F. proliferatum جداسازی شده‌اند (Zhao et al., 2012).

لیگنان‌ها: لیگنان‌ها ترکیبات پلی‌فنولی نسبتاً ساده‌ای هستند که از فنیل‌آلانین مشتق می‌شوند. اسکلت اصلی آن ۲ و ۳ دی‌بنزیل بوتان است و از اتصال دو واحد ساختاری C₆C₃ به یکدیگر تشکیل می‌شود. Podophyllotoxin ترکیبات فنولی متعلق به دسته لیگنان‌ها 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 *Fusarium solani*، *Fusarium*، *Trametes hirsute* و *oxysporum* *Phialocephala fortinii* have 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 Ketopinosinol ترکیبات متعلق به لیگنان‌ها هستند که توسط Cheng و همکاران (۲۰۱۳) از قارچ اندوفیت *Annulohyphoxylon 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

گیاه mangrove شناسایی شدند که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بودند (Tan et al., 2016).

سایر ترکیبات فنولی: ترکیب فنولی Tyrosol از عصاره‌های قارچ‌های اندوفیت جداسازی شده از گیاهان دارویی شناسایی شده است. این ترکیب، دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بوده و مسئول حذف گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروزن 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* جداسازی شده 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 بیوستز 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 شناسایی شده، عصاره اتیل‌استاتی قارچ‌های اندوفیت *Fusarium sp.* و *Aspergillus fumigatus* دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی هستند.

Chlorogenic acid، Ferulic acid و Protocatechuic acid بود. همچنین قارچ *A. terreus* نیز توانایی بیوستز 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 *Plectosphaerella cucumerina*، *Bionectria ochroleuca*، *Fusarium sp.* و *Fusarium tricinctu*، *Fusarium redolens* نشان داد که این قارچ‌ها توانایی بیوستز فنولیک اسیدهای Ferulic acid، Caffeic acid، Chlorogenic acid، Gallic 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 شناسایی شده 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 IC_{50} 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-Hydroxy-6-(2-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-4-methoxyphenoxy)-4-methylbenzoic acid از عصاره قارچ اندوفیت *Ascomycota sp.* جداشده از

داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروبی، ضد توموری و ... اهمیت فراوانی 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.*, 2019; Taofiq *et al.*, 2015). 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 (مشقات سینامیک اسیدها) گزارش شده است که فاکتور محافظتی آنها در برابر نور خورشید (SPF) از ۷ تا ۳۰ است. مشقات 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

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 *Diaporthe sp.* و *Neopestalotiopsis sp.* را شناسایی کردند که قادر به تولید ترکیب آنتی‌اکسیدان Eugenol بودند. Monwar 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, 3,5- و Phenol, 2,4-bis (1,1-dimethylethyl) bis(1,1-dimethylethyl) که خاصیت آنتی‌اکسیدانی داشتند وجود داشتند. مطالعه بر روی عصاره قارچ اندوفیت *Cladostephus* جداشده از گیاه *Acremonium sp. spongiosus* 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

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. در نتیجه، 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 مهباکردن شرایط مناسب محیط کشت 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 تولید شده 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 به دلیل حمایت مالی تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

منظوره تبدیل می‌کند. برخی از ترکیبات فنولی نیز به دلیل داشتن ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی در بسته‌بندی مواد غذایی و دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند. به عنوان مثال، آنتوسیانین‌هایی که ترکیبات فنولی با ویژگی‌های رنگی جالب و فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالا هستند در صورت افزودن به فرمول بسته‌بندی از اکسیداسیون لپیدی 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، به عنوان 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 می‌تواند 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 کنترل شده و در نهایت 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 بیوستز 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. به طور کلی، 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

منابع

- 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 *Annulohyphoxylon 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.

- 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 Soyong, K. (2008) The fungal endophyte dilemma. *Fungal Divers* 33: e173.
- Ibrahim, M., Oyebanji, E., Fowora, M., Aiyolemi, A., Orabuchi, C., Akinnowo, 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., Pinar, 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 naphthaquinone 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 its 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.

- 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.
- Monwar, T., Rahman, M., Bhole, S. J., Raju, G. and Sathasivam, K. V. (2019) Secondary metabolites profiling of *Acinetobacter baumannii* associated with chili (*Capsicum annum* 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 deterency 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.

- 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 *Rhodocline 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 cajanin stilbene 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.

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.

A review of phenolic antioxidants isolated from endophytic fungi

Saeed Mollaei^{1*}, Mostafa Ebadi^{2*}

¹Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz

²Department 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