

文章编号:1001-6880(2016)5-0810-10

# 荚孢腔属真菌次生代谢产物的研究进展

杨彬杰,贾诺,熊平\*

华南农业大学制药工程系,广州 510640

**摘要:** 荚孢腔属(*Sporormiella*)真菌,属于座囊菌纲格孢腔菌目荚孢腔菌科(Sporormiaceae),种类较多,目前已收录了87种。研究发现,该属真菌的次生代谢产物资源丰富,迄今已报道的新化合物就有近50个,包括生物碱及含氮类、聚酮类、萜及甾体等化合物,其中已发现一些结构新颖、生物活性独特的化合物,为药物的研发提供了潜在的先导化合物,具有很好的研究价值。然而,目前对该属真菌的次生代谢产物研究的报道还较少,为使该属真菌资源能引起人们的关注和更多认识,本文对荚孢腔属真菌次生代谢产物的化学结构及其生物活性的研究进展进行了较为全面的综述。

**关键词:** 荚孢腔属真菌;次生代谢产物;化学成分;研究进展

中图分类号:R284

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.5.030

## Review on the Secondary Metabolites from *Sporormiella* sp.

YANG Bin-jie, JIA Nuo, XIONG Ping\*

Department of Pharmaceutical Engineering, South China Agricultural University, Guangzhou 510640, China

**Abstract:** *Sporormiella* fungi are classified in the kingdom Fungi, phylum Ascomycota, subphylum Ascomycotina, class Dothideomycetes, order Pleosporales, family Sporormiaceae. At present, there are 87 species in the genus of *Sporormiella*. The present study demonstrated that the secondary metabolites of *Sporormiella* are rich. Nearly 50 new compounds had been reported up to now, which belonged to alkaloids, polyketides, terpenoids, steroids, etc. Furthermore, some compounds possessed novel structure and special biological activities. These secondary metabolites are very valuable for further research and may be identified as potential lead compounds for drug development. This study reviewed the structure and biological activity of *Sporormiella* fungi secondary metabolites.

**Key words:** *Sporormiella* sp.; secondary metabolites; chemical constituent; review

荚孢腔属(*Sporormiella*)真菌,在分类学上属于子囊菌门(Ascomycota)、子囊菌亚门(Ascomycotina)、座囊菌纲(Dothideomycetes)、格孢腔菌目(Pleosporales)、荚孢腔菌科(Sporormiaceae)<sup>[1-3]</sup>,是荚孢腔菌科(Sporormiaceae)中最大的一个真菌属<sup>[2]</sup>。在1892年由美国真菌分类学家Ellis和Everhart首次提出一个新种*S. nigropurpurea*而建立该属*Sporormiella*<sup>[4]</sup>。

真菌分类学界对荚孢腔菌属真菌进行了多样性研究,发现荚孢腔属(*Sporormiella*)地理分布广泛,在全球许多国家地区均有分布,其中很多适应特殊生态生境,如寄生生活,该属真菌涉及的寄主有地衣、海绵、多种植物,甚至动物的粪便、动植物尸体和腐

败物等<sup>[5-12]</sup>。由于生存环境特殊和生存方式的独特,赋予了生物体基因特异性及其次生代谢产物的独特活性。目前,荚孢腔属(*Sporormiella*)真菌已在Species Fungorum数据库中收录有87个种,包括*S. affinis*, *S. albolanata*, *S. alloiomera*, *S. americana*, *S. anisomera*, *S. antarctica*, *S. australis*, *S. bipartis*, *S. bispora*, *S. borealis*, *S. cainii*, *S. calomera*, *S. capybara*, *S. chaetomoides*, *S. clavispora*, *S. commutata*, *S. corynespora*, *S. cylindrospora*, *S. cymatomera*, *S. dakotensis*, *S. decamera*, *S. dodecamera*, *S. dubia*, *S. eurycoma*, *S. gigantea*, *S. grandispora*, *S. heptamera*, *S. herculea*, *S. hexamera*, *S. hololasia*, *S. immersa*, *S. inaequalis*, *S. insignis*, *S. intermedia*, *S. irregularis*, *S. isomera*, *S. kansensis*, *S. lageniformis*, *S. lasiocarpa*, *S. lata*, *S. leporina*, *S. longispora*, *S. longisporopsis*, *S. macropulchella*, *S. macrospora*, *S. megalospora*, *S. minima*, *S. minioides*, *S. minipascua*, *S. minutisperma*, *S. muskokensis*,

收稿日期:2015-12-04 接受日期:2016-03-09

基金项目:广东省科技计划(2014A070713031);广东省科技计划(2014A020210018)

\* 通讯作者 E-mail: xp0000542003@scau.edu.cn

*S. nigropurpurea*, *S. obliqua*, *S. oblongiclavata*, *S. octomera*, *S. octonalis*, *S. ontariensis*, *S. ovina*, *S. pascua*, *S. peltigerae*, *S. pentamera*, *S. pilosa*, *S. pilosella*, *S. platymera*, *S. polymeria*, *S. pseudominima*, *S. pulchella*, *S. pyriformis*, *S. quattuordecimcellularis*, *S. scandinavica*, *S. schadospora*, *S. schotteriana*, *S. septenaria*, *S. similis*, *S. sorghophila*, *S. splendens*, *S. subcongrua*, *S. subticinensis*, *S. subtilis*, *S. sultanii*, *S. systemospora*, *S. tenuispora*, *S. teretispora*, *S. tetramera*, *S. tomilini*, *S. trogospora*, *S. vexans*。由此可见, 荚孢腔属真菌是一个很大的属, 也是一个蕴含着丰富天然资源的真菌库。目前, 新的物种还在不断发掘完善中。

从天然产物中获得潜在先导化合物仍然是当今药物开发最有效的策略之一。自 1892 年美国的 Ellis 和 Everhart 首次建立荚孢腔菌属真菌 (*Sporormiella* sp.) 以来, 对它们及其次生代谢产物的研究只有 100 年的时间。但已有的研究报道证实, 荚孢腔属真菌次生代谢产物种类丰富, 已报道的有聚酮类化合物、萜和甾体类化合物、含氮类化合物等, 有的化合物是迄今为止未在其他生物代谢产物中发现的。目前, 从已有的研究资料已经有一些令人欣喜的发现, 代表性的次生代谢产物, 如 sporomelin A (21), 2014 年首次被人们发现的一个四环四氢呋喃体系 (6/6/5/5) 新骨架化合物, 是从荚孢腔属真菌 *S. minima* 中分离获得; 聚酮类化合物 australifungin (8) 从荚孢腔属真菌 *S. australis* 分离发现, 具有显著抑制二氢神经鞘氨醇-N-酰基转移酶和抗真菌活性。这些结构新颖、活性独特的次生代谢产物为药物的研发提供了潜在先导化合物, 具有很好的开发价值。

荚孢腔属真菌的研究起步较晚, 尽管已获得一些令人鼓舞的成果, 但目前国内外对荚孢腔属真菌次生代谢产物研究较少, 国内对荚孢腔属真菌的次

生代谢产物的研究时间短, 还不到 30 年时间, 该属真菌资源的次生代谢产物还有很多未知的新颖结构值得人们去研究发掘。笔者为了使该属真菌资源能为人们所认识, 并进一步更好地被开发利用, 针对荚孢腔属真菌已被报道的次生代谢产物的化学结构及其生物活性研究进行了较为全面的综述。

## 1 化学成分研究

### 1.1 聚酮类化合物

最早从荚孢腔属真菌分离得到的聚酮类化合物是 Aue R 等<sup>[13]</sup> 于 1966 年从荚孢腔属菌 *S. bipartis* 发酵液中分离得到的化合物 1, 化合物 1 是含有 1 个芳香环的内酯环化合物。自上个世纪 60 年代以来, 科研工作者陆续从荚孢腔属真菌的次生代谢产物中分离得到 26 个聚酮类化合物, 占该属真菌已报道的代谢产物一半, 而且其中很多化合物显示非常独特的化学结构和生物活性。正由于其独特性, 使它越来越得到人们的关注, 也因此对这些化合物的全合成和结构改造的研究越来越多。从已报道的聚酮化合物看, 分子结构都比较简单, 大部分结构中含有 1 到 2 个芳香环, 其中一些化合物还含有脂肪长链和多羧酸取代, 有文献<sup>[14]</sup> 报道认为, 高羧酸中心正是其发挥特殊生物活性的关键位点。2014 年 Xiong H 等<sup>[15]</sup> 从荚孢腔属真菌 *S. minima* 的发酵产物中分离得到 6 个芳香聚酮类化合物, 其中化合物 21, 即 methyl(3S,3aS,10bR)-9-hydroxy-3-methyl-10-oxo-3,3a-dihydro-10H-furo[2',3':4,5]furo[2,3-b]chromene-10b(2H)-carboxylate, 是首次被报道的四环体系 (6/6/5/5) 新骨架化合物, 其结构特点是呋喃色原酮并四氢呋喃的四环体系。聚酮类化合物是荚孢腔真菌代谢产物中一类非常重要的化合物, 几乎每个菌株都能分离得到这类化合物。

表 1 荚孢腔属真菌次生代谢产物中聚酮类化合物

Table 1 Polyketides produced by *Sporormiella* sp.

编号 No.	分子式 Molecular formula	来源菌株 Species	参考文献 References
1	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	<i>S. bipartis</i>	13
2	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	<i>S. sp.</i> M5032	40, 41, 42
3	C <sub>37</sub> H <sub>50</sub> O <sub>13</sub>	<i>S. intermedia</i>	25
4	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>7</sub>	<i>S. intermedia</i>	26
5	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>7</sub>	<i>S. intermedia</i>	26
6	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. similis</i>	16

7	C <sub>23</sub> H <sub>38</sub> O <sub>6</sub>	<i>S. australis</i>	17,18,19
8	C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub>	<i>S. australis</i>	17,18,19
9	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	<i>S. vexans</i>	20
10	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	<i>S. vexans</i>	20
11	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	<i>S. vexans</i>	20
12	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. teretispora</i>	21
13	C <sub>35</sub> H <sub>60</sub> O <sub>8</sub>	<i>S. minimoides</i>	24
14	C <sub>34</sub> H <sub>58</sub> O <sub>8</sub>	<i>S. minimoides</i>	24
15	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	<i>S. minimoides</i>	46
16	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	<i>S. minimoides</i>	46
17	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	<i>S. minimoides</i>	46
18	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	<i>S. minimoides</i>	46
19	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	<i>S. minimoides</i>	46
20	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	<i>S. minimoides</i>	46
21	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	<i>S. minima</i>	15
22	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub>	<i>S. minima</i>	15
23	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	<i>S. minima</i>	15
24	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	<i>S. minima</i>	15
25	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	<i>S. minima</i>	15
26	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	<i>S. minima</i>	15

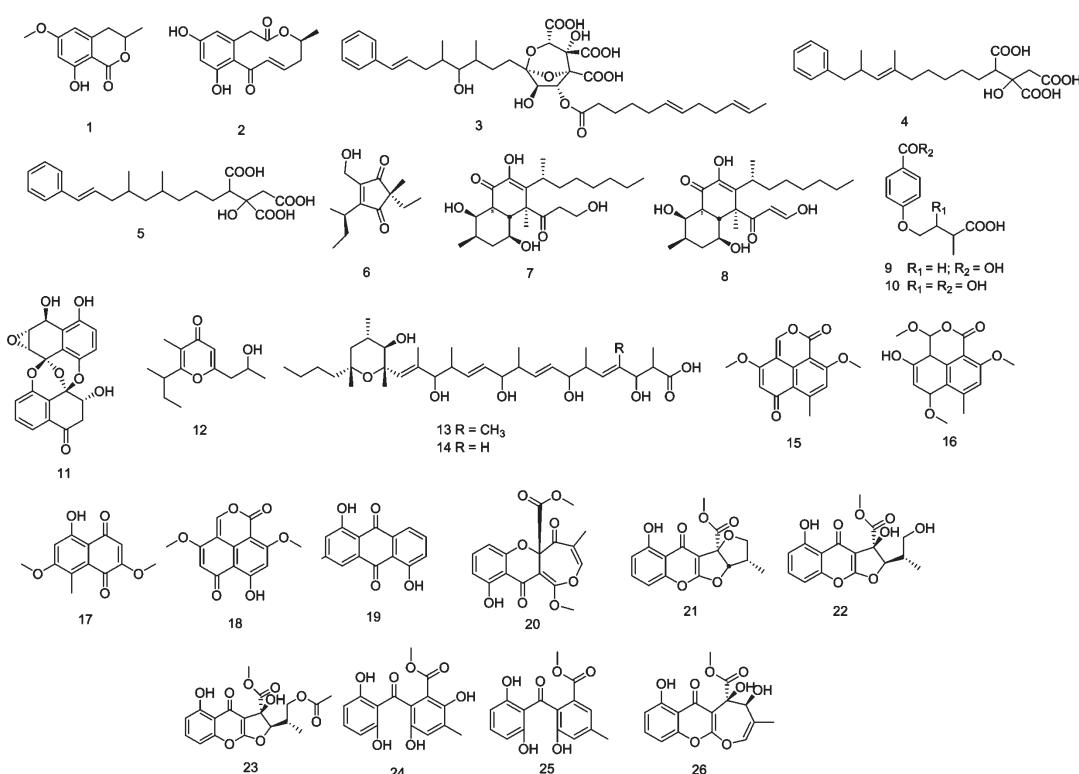


图1 莢孢腔属真菌次生代谢中聚酮类化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of polyketides produced by *Sporormiella* sp.

## 1.2 蒽与甾体类化合物

目前为止,已报道的荚孢腔属次生代谢产物中蒽与甾体类化合物共有 13 个。蒽类化合物包括 1 个通过 HPLC-ESI-MS 方法检测到三环二蒽的紫杉醇(27),1 个羊毛甾烷内酯化合物(28),以及 2 个三蒽类化合物 FR171456(29) 和 FR173945(30),甾体类化合物包含 9 个化合物 31~39,如图 2 所示,

其中包括 1 个新的裂环方式( $5,10:8,9$ )二裂甾体。这些甾体化合物主要是以 C<sub>28</sub>麦角甾醇为前体化合物经过一系列的衍生化反应得到,如( $5,10:8,9$ )二裂甾体化合物 32,推测可能是过氧麦角甾醇 31 的过氧醚键打开后发生化学键断裂和加成形成 C-3/C-7 之间的醚键从而生成的。

表 2 荚孢腔属真菌次生代谢产物中蒽与甾体类化合物

Table 2 Terpenoids and steroids produced by *Sporormiella* sp.

编号 No.	分子式 Molecular formula	来源菌株 Species	参考文献 References
27	C <sub>47</sub> H <sub>51</sub> NO <sub>14</sub>	<i>S. minima</i>	36
28	C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. australis</i>	45
29	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub>	<i>S. minima</i>	22,28,29
30	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>7</sub>	<i>S. minima</i>	22,28,29
31	C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. irregularis</i>	38
32	C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. irregularis</i>	38
33	C <sub>29</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. irregularis</i>	38
34	C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. irregularis</i>	38
35	C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. irregularis</i>	38
36	C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> O	<i>S. irregularis</i>	38
37	C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. irregularis</i>	38
38	C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. irregularis</i>	38
39	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. irregularis</i>	38

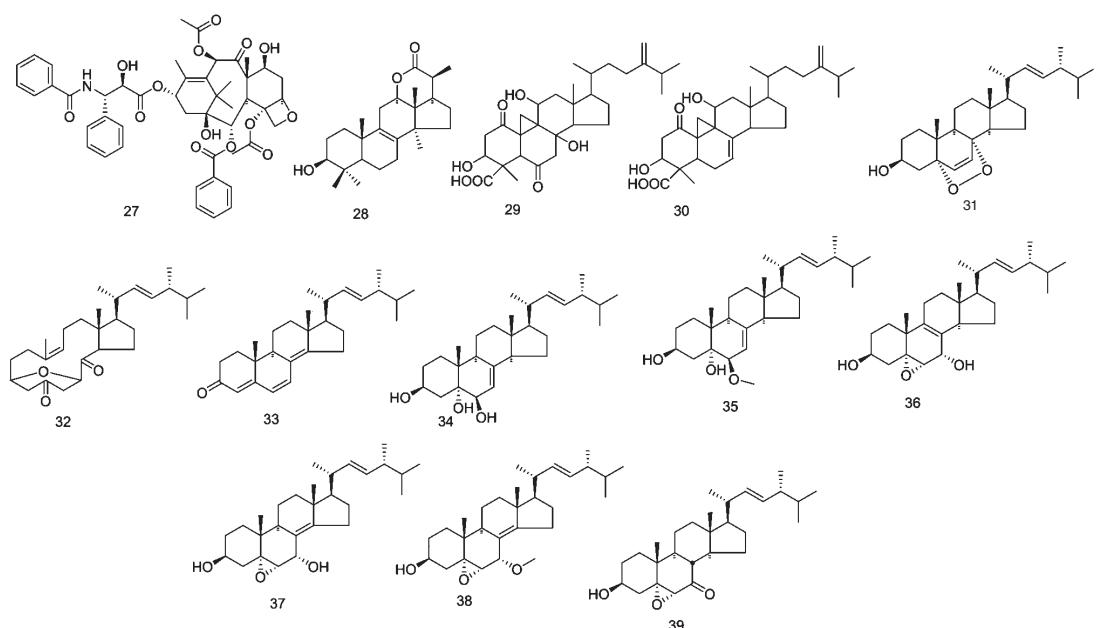


图 2 荚孢腔属真菌次生代谢中蒽与甾体类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of terpenoids and steroids produced by *Sporormiella* sp.

### 1.3 含氮类化合物

1992 年, Weber HA<sup>[16]</sup> 等首次在荚孢腔属真菌 *S. similis* 中分离得到含氮类化合物 similin B (40), 结构如图 3 所示。报道认为化合物 40 是一个环戊烷类抗生素化合物, 且其与植物致病真菌次生代谢产物 ceratenolne 的结构非常类似, 差别仅仅在于取

代基-NH<sub>2</sub> 与-OH。随后, 科研工作者陆续在该属真菌的次生代谢产物中分离得到不同的含氮类化合物共 7 个, 其中包括 1 个吲哚类生物碱 terezine D (41), 3 个吡嗪类生物碱 terezine A-C (42~44), 以及 2 个其他类含氮类化合物 45、46。

表 3 荚孢腔属真菌次生代谢产物中含氮类化合物  
Table 3 The nitrogenous compounds produced by *Sporormiella* sp.

编号 No.	分子式 Molecular formula	来源菌株 Species	参考文献 References
40	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	<i>S. similis</i>	16
41	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<i>S. teretispora</i>	21
42	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<i>S. teretispora</i>	21
43	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<i>S. teretispora</i>	21
44	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<i>S. teretispora</i>	21
45	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	<i>S. vexans</i>	20
46	C <sub>29</sub> H <sub>43</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>	<i>S. minimoides</i>	23

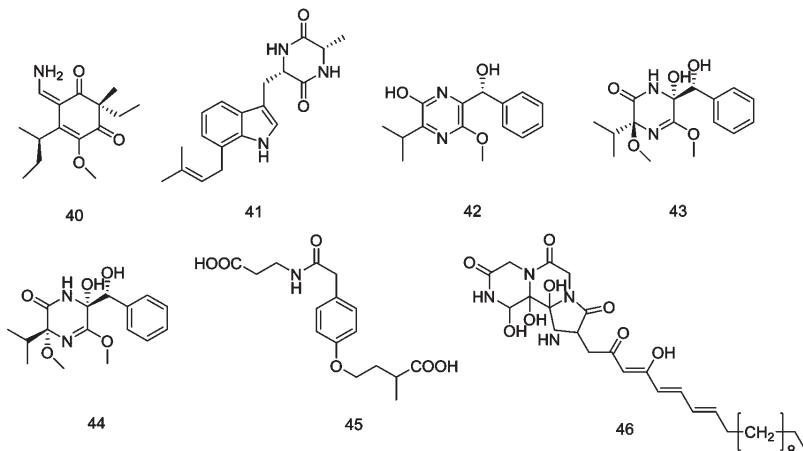


图 3 荚孢腔属真菌次生代谢中含氮类化合物的化学结构  
Fig. 3 Chemical structures of the nitrogenous compounds produced by *Sporormiella* sp.

### 2 生物活性研究

研究表明, 从 *Sporormiella* 属真菌的次生代谢产物中已分离得到的化合物具有多种生物活性, 已经报道的主要活性包括抗菌、降血脂、抗肿瘤及抗炎等。其中有些化合物已经申请了专利保护, 如化合物 2 在环磷酸腺苷磷酸二酯酶(cAMP-PDE)的抑制上申请了日本专利保护, PDE-4 广泛分布于各种炎症和免疫细胞, 其抑制剂被认为是作用于细胞内作用靶点的新型抗炎剂; 化合物 46 在广谱抗菌活性上申请了美国专利保护, 主要用于引起人体全身感染

的真菌治疗和控制, 还可以用于工业农业上的真菌防治。另外有的活性化合物已经进行到了临床 2/3 期试验, 化合物 3(zaragozic acid B)具有法尼基蛋白转移酶抑制活性, 最新研究报道已有制药公司对其进行了治疗青少年慢性骨髓单核细胞性白血病(Juvenile Myelomonocytic Leukemia)的临床 2/3 期试验, 具有开发成为上市抗白血病药物的前景。

#### 2.1 抗菌作用

1992 年 Weber HA 等<sup>[16]</sup> 从荚孢腔属真菌 *S. similis* 次生代谢产物中分离到新聚酮化合物 similin A (6), 如图 1 所示, 活性测试表明, 该化合物能选择

性抑制真菌,而对细菌没有抑制活性,有抑制活性的真菌包括粪壳属真菌 *Sordaria fimicola* (NRRL 6459),其 MIC 和 IC<sub>50</sub> 值分别是 50 μg/mL 和 15 μg/mL, 粪盘属真菌 *Ascobolus furfuraceus* (NRRL 6450), 其 MIC 和 IC<sub>50</sub> 值分别是 25 μg/mL 和小于 5 μg/mL。但其在 100 μg/disk 剂量下对细菌如枯草杆菌 *Bacillus subtilis*、金黄色葡萄球菌 *Staphylococci aureus* 和白色念珠菌 *Candida albicans* 没有显示出抑制活性。

Cabello A<sup>[17]</sup>、Harris GH 等<sup>[18]</sup>、Mandala SM 等<sup>[19]</sup>从莫孢腔属真菌 *S. australis* 的次生代谢产物中分离到的两个新聚酮类化合物 australifunginol (7)、australifungin (8), 如图 1 所示。它们也显示抗真菌活性, 化合物 7 具有广谱性抗真菌活性, 特别是对农业生产中的致病疫霉 *Phytophthora infestans* 有抑制活性, 另外对人体皮肤真菌感染也有一定的疗效。化合物 8 对致病性真菌如假热带念珠菌 *C. pseudotropicalis* (MY2099)、新型隐球菌 *Cryptococcus neoformans* (MY2061) 和曲霉菌 *Aspergillus fumigatus* (5668) 有很好的抑制作用, 对前两种菌的 MIC 均小于 0.015 μg/mL, 对曲霉菌的 MIC 值是 0.125 μg/mL。

1995 年 Soman AG 等<sup>[20]</sup>从莫孢腔属真菌 *S. vexans* (JS 306) 发酵液中分离得到 3 个芳香聚酮类次生代谢产物 sporovexin A (9), sporovexin B (10), 3'-O-desmethlepipreussomerin C (11)。通过抗菌试验发现, 化合物 9 和 11 显示较好的竞争抑制真菌活性和抗细菌活性: 在 100 μg/disk 的浓度下, 化合物 9 和 11 对枯草杆菌 *B. subtilis* (ATCC 6051) 能产生半径为 9 mm 的抑菌圈; 200 μg/disk 的浓度下化合物 9 和 11 能使粪盘属真菌 *A. furfuraceu* (NRRL 6460) 的径向生长速率降低 90% 和 40%; 在 200 μg/disk 的浓度下发现化合物 9, 10, 11 对白色念珠菌 *C. albicans* (ATCC 10453) 没有抑制作用, 说明化合物 9 和 11 抑制真菌和细菌的作用具有一定选择性, 这使得其具有开发为选择性抗菌药物的潜能。

1995 年, Wang Y 等<sup>[21]</sup>从莫孢腔属真菌 *S. teretispora* 的 PDB 液体发酵物中分离得到 1 个聚酮类化合物 hyalopyrone (12) 和 4 个新的生物碱 terezine A-D (41 ~ 44)。活性测试结果发现, 在 200 μg/disk 的浓度下, 化合物 42 对白色念珠菌 *C. albicans* (ATCC 14053) 有抑制作用, 可形成抑制半径为 8 mm 抑菌圈, 化合物 42 和 44 分别使粪壳属真菌 *S. fimicola* (NRRL 6459) 的径向生长速率分别减少 95% 和

41%, 化合物 42 对粪盘菌 *A. furfuraceus* (NRRL 6460) 显示抑制活性, 能使其径向生长速率减少 95%; 在 100 μg/disk 的浓度下, 化合物 42、43、44 对枯草杆菌 *B. subtilis* (ATCC 6051) 有抑制作用, 可产生抑制半径为 8 ~ 14 mm 的抑菌圈, 化合物 42 和 44 对金黄色葡萄球菌 *S. aureus* (ATCC 29213) 也有抑制作用, 均能产生抑制半径为 8 ~ 12 mm 的抑菌圈。

1995 年 Shibata T 等<sup>[22]</sup>从莫孢腔属真菌 *S. minima* (No. 15604) 的发酵液中分离得到两个化合物 WF15604A (29) 和 WF15604B (30), 如图 2 所示结构。活性测试发现, 这两个化合物抑制白色念珠菌 *C. albicans* (FP578) 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 50 μg/mL 和 1.6 μg/mL, 抑制曲霉菌 *A. fumigates* (1305) 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 3 μg/mL 和 12.5 μg/mL。

1997 年 Burgess BW 等<sup>[23]</sup>从一株莫孢腔属真菌 *S. minimoides* (MF 5867) 的发酵提取物中分离得到新化合物 46, 它具有广谱抗菌活性, 特别是对类酵母菌和丝状真菌的抑制活性, 对引起人体全身感染的假丝酵母菌具有非常好的抑制作用。临床真菌按其所致疾病的症状和体征进行分类, 真菌可分为类酵母菌和丝状真菌, 其中, 假丝酵母菌俗称念珠菌, 白假丝酵母菌(白色念珠菌)为最常见的致病菌, 热带假丝酵母菌、克柔假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌也较多引起疾病。报道认为, 化合物 46 对白色念珠菌 *C. albicans* (MY1055) 抑制作用的 MIC 和 MFC 值均为 0.125 μg/mL, 对热带念珠菌 *C. tropicali* (MY1012) 的 MIC 和 MFC 值均为 0.125 μg/mL, 对吉利蒙念珠菌 *C. guillermondii* (MY1019) 的 MIC 和 MFC 值均为 2 μg/mL, 对新型隐球菌 *C. neoformans* (MY1051) 的 MIC 和 MFC 值分别为 0.125 μg/mL 和 0.5 μg/mL; 对啤酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae* (MY1976) 的 MIC 和 MFC 值分别为 0.25 μg/mL 和 0.125 μg/mL, 对曲霉菌 *A. fumigatus* (MF4839) 抑制作用的 MIC 值为 1 μg/mL。化合物 46 也对引起组织表面感染的皮肤病原真菌有很好的抑制活性, 如对木霉菌属 *Trichoderma sp.* 真菌。同时, 化合物 46 也能够用于农业病菌防治, 如抗马铃薯晚疫病 (Potato Late Blight) 和抑制能分生孢子类的子囊真菌。马铃薯晚疫病由致病疫霉真菌引起, 是导致马铃薯茎叶死亡和块茎腐烂的一种毁灭性卵菌病害。该化合物不仅可以用作人类和植物病原菌感染引起的疾病防控药物的先导化合物, 此外, 还可作其他很多的用途, 如作为饲料添加剂, 用于饲料灭菌; 作为工业

抑菌剂,用于染料或纸浆的病原菌抑制等。

2006 年 Mudur SV 等<sup>[24]</sup>从菱孢腔属 *S. minimooides* 的发酵液中分离得到新的聚酮类化合物 spormarinins A(13)和 B(14),它们的结构非常有特点,具有高甲基化和羟基化的长链。活性测试表明,这两个化合物有较好的抗真菌活性,在 200 μg/disk 的浓度下处理 48 h 后,对曲霉菌 *A. flavus* (NRRL 6541)能产生抑制半径分别为 22 mm 和 18 mm 的抑菌圈;化合物 13 抑制曲霉菌 *A. flavus* (NRRL 6541)的 MIC 和 IC<sub>50</sub> 值分别为 25 μg/mL 和 6 μg/mL;在 10 μg/mL 浓度下,这两个化合物对曲霉菌 *A. flavus* (NRRL 6541)的生长抑制率均达到 94%,它们的抑制活性结果几乎与阳性对照药 nystain 相同,对照药 nystain 的 MIC 和 IC<sub>50</sub> 值分别为 10 μg/mL 和 5 μg/mL。此外,对其他菌株的活性结果显示,在 25 μg/mL 浓度下,化合物 13 和 14 对金黄色葡萄球菌 *S. aureus* (ATCC 29213)能产生抑制半径为 8-9 mm 的抑菌圈;而对白色念珠菌 *C. albicans* (ATCC 14053),化合物 13 在 25 μg/mL 浓度下能产生抑制半径为 11 mm 抑菌圈,化合物 14 在 50 μg/mL 浓度下能产生抑制半径为 11 mm 抑菌圈。

## 2.2 降血脂作用

Bergstrom JD 等<sup>[25]</sup>、Dufresne C 等<sup>[26]</sup>从菱孢腔属粪生真菌 *S. intermedia* (MF5447, ATCC 20985) 的发酵提取物中分离得到次级代谢产物 zaragozic acid B(3)、L731-127(4) L731-128(5),结构如图 1 中所示。Huang L 等<sup>[14]</sup>、Bergstrom JD 等<sup>[27]</sup>研究认为 zaragozic acid B(3)是小鼠和人肝脏角鲨烯合成酶的皮摩尔级别的竞争性抑制剂,是肝癌细胞 Hep G2 角鲨烯合成酶的微摩尔级别抑制剂以及小鼠体内肝脏胆固醇合成的抑制剂。Huang L 等<sup>[14]</sup>研究证实,化合物 3,5 对小鼠肝脏、白色念珠菌 *C. albicans* 和人肝癌细胞株 Hep G2 的角鲨烯合成酶抑制的 IC<sub>50</sub> 值分别是 0.23、0.40、0.45 nM 和 767、39.9、145 nM,化合物 3 对角鲨烯合成酶的抑制作用显著强于化合物 5;他们对化合物 3~5 构效关系进行比较分析后发现,化合物 4,5 作为化合物 3 的中间产物,因其结构中缺乏极性三羧酸中心,因而造成前两者的活性远比后者小,因此推测 zaragozic acid B(3)是因为具有极性三羧酸中心,模拟了原角鲨烯焦磷酸的中间产物而发挥抑制作用的。角鲨烯合成酶抑制剂是当前降血脂药物研究热点,可用于防治冠状动脉粥样硬化、冠心病等高胆固醇血症导致的疾病。医

学界认为抑制体内胆固醇合成是有效的降血脂、降胆固醇的方法。当前最有效的降胆固醇药是羟甲基戊二酰辅酶 (HMG-CoA) 还原酶抑制剂(如洛伐他汀),但存在毒副作用问题,因此,迫切需要有比 HMG-CoA 还原酶抑制剂更安全有效的降血脂药,而影响人体内胆固醇合成、代谢途径的另一个重要酶就是角鲨烯合成酶 (squalene synthase, SQS),因此,它引起了医药工作者的关注,给更理想的降血脂药物的研制提供了希望。

2004 年,Hatori H 等<sup>[28,29]</sup>对 29,30 这两个化合物再次进行深入的活性研究,发现它们具有很好的抑制胆固醇合成作用,在对人肝癌细胞株 Hep G2 实验中,化合物 29 通过上调人肝癌细胞株 Hep G2 中低密度脂蛋白(LDL)受体的表达来抑制胆固醇的合成,在大鼠和家兔高胆固醇模型的实验中也证实了化合物 29 有显著的降低血清胆固醇的作用。在大鼠体内实验中,化合物 29 抑制大鼠肝脏胆固醇合成的半数有效量 ED<sub>50</sub> 值为 4.6 mg/kg;在家兔模型实验中,化合物 29 在 1.0-0.001 mg/kg 的浓度范围内能够有效降低家兔血清中的胆固醇浓度,而且 29 没有表现出对家兔的毒性作用。基于上述活性实验,Hatori H 等认为化合物 29,30 可用于人类降血脂药物的开发。

## 2.3 抗肿瘤作用

1993 年,Dufresne C 等<sup>[30]</sup>在申请的专利中认为,zaragozic acid B(3)还具有法尼基蛋白转移酶抑制活性。法尼基蛋白转移酶能够促进 Ras 蛋白在转译后进行修饰,其主要是使法尼基焦磷酸的残基转变为半胱氨酸巯基的侧链达到法尼基化修饰作用<sup>[31]</sup>。Ras 蛋白是原癌基因 c-ras 的表达产物,是细胞增殖信号传导中关键的蛋白分子,一旦 Ras 蛋白发生异常就会持续处于活化状态,信号转导紊乱,导致细胞持续增生而发生肿瘤<sup>[32]</sup>。法尼基蛋白转移酶抑制剂(farnesyl transferase inhibitors,FTIs)的靶点蛋白是细胞信号转导通路中的 Ras 蛋白,通过抑制 Ras 蛋白修饰达到抗肿瘤的作用。目前最新的报道显示,已有法尼基蛋白转移酶抑制剂进行了临床 1 期和 2/3 期测试<sup>[33,34]</sup>。所以 Dufresne C 等<sup>[30]</sup>认为化合物 3 有开发成为有效的抗癌药物的潜力。

1995 年,Mandala SM 等<sup>[19]</sup>研究发现 7,8 对生物大分子(如蛋白质、RNA & DNA、神经鞘脂类化合物)的合成有一定的抑制作用,如化合物 33 在 25 μg/mL 浓度下对蛋白质和核酸的合成有抑制活性。

特别是化合物 **8** 具有显著的二氢神经鞘氨醇-N-酰基转移酶抑制活性, 在体外酶活性测试中, 其抑制植物鞘氨醇类神经酰胺(phytosphingosine-containing ceramide) 的  $IC_{50}$  值为 15 ng/mL(37 nM), 小于阳性对照的  $IC_{50}$  值 38 ng/mL(93 nM)。神经酰胺作为一个重要的脂质第二信使, 可激活细胞凋亡通路和抑制细胞生长而发挥抗肿瘤细胞作用, 但是在肿瘤细胞内存在许多神经酰胺转移酶使得肿瘤细胞避开神经酰胺的调节作用<sup>[35]</sup>。化合物 **8** 可通过抑制肿瘤细胞的二氢神经鞘氨醇-N-酰基转移酶促进肿瘤细胞凋亡。

2001 年, Shrestha K 等<sup>[36]</sup> 在荚孢腔属红豆杉内生真菌 *S. minima* 液体发酵产物中通过 HPLC-ESI-MS 方法检测到紫杉醇(**27**), 见图 2 所示结构。紫杉醇是一种四环二萜化合物, 主要通过促进微管蛋白聚合抑制解聚, 保持微管蛋白稳定, 抑制细胞有丝分裂, 实验证明紫杉醇通过激活纺锤体组装检测点(SAC), 阻止细胞从分裂中期转变到后期<sup>[37]</sup>。目前此内生菌的液体发酵产物中紫杉醇的含量仅为 15.7 ng/L, 大规模发酵获得紫杉醇还需要优化目前的发酵条件和方法。

2012 年, 李艳军等<sup>[38]</sup> 从荚孢腔属真菌 *S. irregularis* 的发酵产物中分离得到 9 个甾体类化合物 **31**~**39**, 其中化合物 **32** 是新化合物, 属于 5,10:8,9 二裂甾体, 化合物 **33**, **35**~**36** 具有一定的肿瘤细胞毒活性。

## 2.4 其他作用

Yaginuma S 等<sup>[39]</sup>、Kinoshita K 等<sup>[40]</sup> 和 Murakami Y 等<sup>[41]</sup> 都从荚孢腔属菌株 *S. sp.* M5032 中分离到的新单芳香大环内酯类活性化合物 Sporostatin (**2**), 结构如图 1 中所示。化合物 **2** 是一个 10 元大环内酯与一个苯环骈合的结构, Dripta DJ 等<sup>[42]</sup> 成功对化合物 **2** 进行了全合成, Yadav JS 等<sup>[43]</sup> 首次报道对化合物 **2** 进行手性选择全合成。该化合物及其盐是环磷酸腺苷磷酸二酯酶(cAMP-PDE)的抑制剂, 研究表明它体外抑制牛心脏细胞 cAMP-PDE 酶的  $IC_{50}$  值是 41  $\mu$ g/mL(156  $\mu$ M)。PDE-4 广泛分布于各种炎症和免疫细胞, 其抑制剂被认为是作用于细胞内作用靶点的新型抗炎剂, cAMP-PDE 抑制剂通过抑制 PDE-4 活性增加细胞内 cAMP 水平而发挥抗炎作用, 选择性 PDE-4 抑制剂可作用于中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞。研究同时还发现, 化合物 **2** 是环磷酸腺苷(cAMP)非竞

争性抑制剂, 而阳性对照 cAMP 的竞争性抑制剂茶碱的  $IC_{50}$  值是 470  $\mu$ g/mL, cAMP 非竞争性抑制剂罂粟碱的  $IC_{50}$  值是 25  $\mu$ g/mL; 研究还发现, 该化合物还是表皮生长因子(EGF)的受体——酪氨酸激酶的体外特异性抑制剂, 抑制 EGF 受体酪氨酸激酶的  $IC_{50}$  值是 0.1  $\mu$ g/mL(0.38  $\mu$ M); 此外, 化合物 **2** 还具有抑制 ErbB-2 的活性, 其  $IC_{50}$  值是 3  $\mu$ g/mL(11.5  $\mu$ M)。毒性实验表明, 其在 50 mg/kg 的浓度下采用腹腔注射对小鼠无明显急性毒性。

1992 年, Krohn K 等<sup>[44]</sup> 从荚孢腔属 *S. australis* 次生代谢产物中分离得到一个羊毛甾烷内酯化合物 **28**, 见图 2 所示结构。研究发现 **28** 有较好的除草活性, 在 650  $\mu$ g/mL 浓度下, 对水芹种子发芽抑制率可达 66%。

2013 年, Martha LL 等<sup>[45]</sup> 从荚孢腔属地衣内生真菌 *S. minimoides* 的固体发酵产物中分离得到 6 个芳香聚酮类化合物 **15**~**20**。钙调蛋白是细胞第二信使系统的重要成分, 在钙信号系统传导中起着关键的作用。对化合物 **15**~**20** 抑制人源性钙调蛋白(hCaM) 的生物活性进行测试, 发现化合物 **17** 对 hCaM 有明显的抑制作用, 其解离常数( $K_d$ ) 值为 1.55  $\mu$ M。在分子对接模拟软件 AutoDock 4.0 中将化合物 **17** 与钙调蛋白(hCaM) 对接后计算最低结合能量, 发现化合物 **17** 与 hCaM 的位点 I 结合的模式与已知的钙调蛋白(hCaM) 抑制剂头孢哌酮(CPZ) 和三氟哌酮(TFP) 与 hCaM 的结合模式不同, TFP 与 hCaM 的位点 IV 结合。

## 3 结语

自 1892 年美国真菌分类学家 Ellis 和 Everhart 首次提出并且建立荚孢腔菌属(*Sporormiella*)以来已经发现了 87 个不同的种, 成为了荚孢腔菌科最大的属。该属真菌资源分布广阔, 世界各地均有发现和分布, 主要从动物的粪便、植物的组织中分离得到。从本文统计报道的 46 个新化合物看, 16 个新化合物(约 35%) 具有抗菌活性, 5 个新化合物(约 10%) 具有降血脂作用, 14 个新化合物(约 30%) 具有抗肿瘤细胞活性, 因此, 目前已开展的荚孢腔菌属真菌次生代谢产物的生物活性研究主要集中在抗菌方面, 尤其是抗真菌; 其次是集中在抗肿瘤和降血脂方面, 而对其他生物活性研究还比较欠缺。另外, 我们统计发现, 46 个新化合物中有 26 个化合物属于聚酮类化合物, 有一个属于聚酮类化合物的呋喃色原

酮并四氢呋喃的四环体系的新骨架化合物,但其没有生物活性研究的相关报道。令我们欣喜的是,已报道发现几个能选择性作用于关键靶标的化合物,如角鲨烯合成酶靶向抑制剂 zaragozic acid B(3),环磷酸腺苷磷酸二酯酶(cAMP-PDE)靶向抑制剂 Sporostatin(2),钙调蛋白(hCaM)靶向抑制剂(17)等,同时我们也应看到生物活性研究还相对较少,还有许多未知活性值得我们发掘,我们相信随着新技术的运用,将有更多的东西被我们发现。

荚孢腔菌属真菌次生代谢产物是一个丰富的化合物库,为医药和农药开发提供了潜在的大量先导化合物,笔者认为很有潜力挖掘到一些结构新颖及活性独特的化合物,对开发新型靶向抑制剂有重要价值。已有的研究工作告诉我们,微生物的次生代谢产物居于结构新疑活性丰富的特点,已经成为临床用药重要来源<sup>[46]</sup>,例如青霉素(抗生素药物)、洛伐他汀(抗胆固醇药物)、环孢菌素(免疫抑制剂)等。随着人们对荚孢腔菌属真菌的研究不断深入和科技手段的高速发展,该属的次生代谢产物将会为各种新型的靶向药物研究提供物质基础和方向。

总之,荚孢腔属(*Sporormiella*)真菌资源的次生代谢产物丰富,化学结构多样性好,对其次生代谢产物研究的几十年间,已经发现一系列具有优良药理活性的先导化合物,而且已有化合物开展临床2/3期试验<sup>[34]</sup>。相信随着更多研究工作开展及新研究技术的应用,该属真菌越来越多的价值将被开发和利用。

## 参考文献

- Kruys A, et al. Phylogenetic relationships and an assessment of traditionally used taxonomic characters in the Sporomiaceae (Pleosporales, Dothideomycetes, Ascomycota), utilising multi-gene phylogenies. *Syst Biodivers*, 2009, 7:465-478.
- Kruys A, et al. Phylogenetic relationships of coprophilous Pleosporales (Dothideomycetes, Ascomycota), and the classification of some Bitunicate taxa of unknown position. *Mycol Res*, 2006, 110:527-536.
- Wang HK, et al. The polyphyletic nature of Pleosporales: an example from Massariosphaeria based on rDNA and RBP2 gene phylogenies. *Mycol Res*, 2007, 111:1268-1276.
- Ahmed SI, et al. Revision of the genera *Sporormia* and *Sporormiella*. *Can J Bot*, 1972, 50:419-477.
- Gill JL, et al. Linking abundances of the dung fungus *Sporormiella* to the density of bison: implications for assessing grazing by megaherbivores in palaeorecords. *J Ecol*, 2013, 101:1125-1136.
- Doveri F. Coprophilous pyrenomycetes s. l. from the Tuscan Archipelago and adjacent peninsular coast: description of five species new to Italy. *Mycosphere*, 2014, 5:188-216.
- Jeamjitt O, et al. Coprophilous ascomycetes in Thailand, *Mycotaxon*, 2007, 100:115-136.
- Suryanarayanan TS, et al. Endophytic fungi of some halophytes from an estuarine mangrove forest. *Mycol Res*, 2000, 104:1465-1467.
- Li WC(李文超), et al. Endophytic fungi VII. three new records from lichens in China. *Mycosistema*(菌物学报), 2007, 26:32-35.
- Sun JQ(孙剑秋), et al. Endophytic fungi IV. two new records of the genus *Sporormiella* in China, *Mycosistema*(菌物学报), 2006, 25:688-690.
- Wang Y(王宇), et al. Endophytic fungi II. new records from pine in China. *Mycosistema*(菌物学报), 2004, 23:24-27.
- Davis OK, et al. *Sporormiella* fungal spores, a palynological means of detecting herbivore density. *Palaeogeogr Palaeocl*, 2006, 237:40-50.
- Aue R, et al. Production of 6-Methoxy-Mellein by *Sporormia bipartis* Cain. *Experientia*, 1966, 22:575.
- Huang L, et al. New fungal metabolites as potential antihypercholesterolemics and anticancer agents. *Can J Bot*, 1995, 73:898-906.
- Xiong H, et al. Sporomiellin A, the first tetrahydrofuran-fused furochromone with an unprecedented tetracyclic skeleton from *Sporormiella minima*. *RSC Adv*, 2014, 46: 24295-24299.
- Weber HA, et al. Similins A and B: new antifungal metabolites from the coprophilous fungus *Sporormiella similis*. *Tetrahedr Lett*, 1992, 33:1157-1160.
- Cabello A, et al. Fermentative manufacture of fungicidal antibiotics. US5276055, 1994-01-04.
- Harris GH, et al. Antifungal agent obtained by fermentation. US5441987 A, 1995-08-15.
- Mandala SM, et al. The discovery of australifungin, a novel inhibitor of sphinganine N-acyltransferase from *Sporomyces australis*. Producing organism, fermentation, isolation and biological activity. *J Antibiot*, 1995, 48:349-356.
- Soman AG, et al. Sporovexins A-C and a new preussomerin analog: antibacterial and antifungal metabolites from the coprophilous fungus *Sporormiella vexans*. *J Nat Prod*, 1999, 62: 659-661.
- Wang Y, et al. Terezines A-D: new amino acid-derived bioactive metabolites from the coprophilous fungus *Sporormiella*

- teretispora. *J Nat Prod*, 1995, 58:93-99.
- 22 Shibata T, et al. WF15604A fungicide manufacture with *Sporormiella*: WO 9518142 A1, 1995-07-06.
- 23 Burgess BW, et al. Antifungal agent: UKGB2315489 A, 1998-02-04.
- 24 Mudur SV, et al. Spormarinins A and B: antifungal metabolites from a fungicolous isolate of *Sporormiella minimoides*. *J Antibiot*, 2006, 59:500-506.
- 25 Bergstrom JD, et al. Squalene synthetase inhibitors from *Sporormiella* as anti-hypercholesterolemics and fungicides. EP448393 A1, 1991-09-25.
- 26 Dufresne C, et al. Biologically active acyclic tricarboxylic acids from *Sporormiella intermedia*. US5254727 A, 1993-10-19.
- 27 Bergstrom JD, et al. Zaragozic acids: A family of fungal metabolites that are picomolar competitive inhibitors of squalene synthase. *P Natl Acad Sci USA*, 1993, 90:80-84.
- 28 Hatori H, et al. FR171456, a novel cholesterol synthesis inhibitor produced by *Sporormiella minima* No. 15604 I. taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties. *J Antibiot*, 2004, 57:253-259.
- 29 Hatori H, et al. FR171456, a novel cholesterol synthesis inhibitor produced by *Sporormiella minima* No. 15604 II. biological activities. *J Antibiot*, 2004, 57:260-263.
- 30 Dufresne C, et al. Inhibitors of farnesyl protein transferase as anticancer agents. UKGB2261375 A, 1993-05-19.
- 31 Wiesner J, et al. Farnesyltransferase inhibitors inhibit the growth of malaria parasites in vitro and in vivo. *Angew Chem Int Edit*, 2004, 43:251-254.
- 32 Bishop WR, et al. Farnesyl transferase inhibitors: from targeted cancer therapeutics to a potential treatment for progeria. *Enzymes*, 2011, 29:275-303.
- 33 Desjardins A, et al. A phase I trial of the farnesyl transferase inhibitor, SCH 66336, with temozolamide for patients with malignant glioma. *J Neuro-Oncol*, 2011, 105:601-606.
- 34 Stieglitz E, et al. Phase II/III trial of a pre-transplant farnesyl transferase inhibitor in juvenile myelomonocytic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62:629-636.
- 35 Morad SA, et al. Ceramide-orchestrated signalling in cancer cells. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13:51-65.
- 36 Shrestha K, et al. Evidence for paclitaxel from three new endophytic fungi of Himalayan Yew of Nepal. *Planta Med*, 2001, 67:374-376.
- 37 Masawang K, et al. Evaluation of 2',4'-dihydroxy-3,4,5-trimethoxychalcone as antimitotic agent that induces mitotic catastrophe in MCF-7 breast cancer cells. *Toxicol Lett*, 2014, 229:393-401.
- 38 Li YJ(李艳军), et al. A new disecosteroid from an endolichenic fungal stain *Sporormiella irregularis* (No. 71-11-4-1). *J Shenyang Pharm Univ*(沈阳药科大学学报), 2012, 29: 678-684.
- 39 Yaginuma S, et al. Bioactive substance M5032 and salts and their manufacture with *Sporormiella* species. JP 01083078 A, 1989-03-28.
- 40 Kinoshita K, et al. Structure of sporostatin (M5032), an inhibitor of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase. *J Antibiot*, 1997, 50:961-964.
- 41 Murakami Y, et al. Sporostain, a novel and specific inhibitor of EGF receptor kinase. *Anticancer Res*, 1999, 19: 4145-4149.
- 42 Dripta DJ, et al. 245th ACS National Meeting & Exposition, New Orleans, LA, United States. *Abstracts of Papers*, 2013, ORGN-388.
- 43 Yadav JS, et al. First stereoselective total synthesis of sporostatin and determination of absolute configuration. *Synlett*, 2009, 5:790-792.
- 44 Krohn K, et al. Biologically active metabolites from fungi,  $2^1$  an antifungal and herbicidal lanostane lactone from *Sporormiella australis*. *Nat Prod Lett*, 1992, 1:29-32.
- 45 Martha LL, et al. Metabolites from the endophytic fungus *Sporormiella minimoides* isolated from *Hintonia latiflora*. *Phytochemistry*, 2013, 96:273-278.
- 46 Berdy J. Bioactive microbial metabolites: A personal view. *J Antibiot*, 2005, 58:1-26.