

毛壳属真菌的次生代谢产物及其生物活性研究进展

徐国波^{1,2}, 张青艳^{1,3}, 周孟^{2*}

¹贵州医科大学药学院, 贵安新区 550025; ²国家苗药工程技术中心及教育部民族药与中药开发应用工程研究中心, 贵阳 550004; ³贵州医科大学天然药物优效利用重点实验室, 贵安新区 550025

摘要: 毛壳属真菌是一类资源极为丰富的真菌, 种名超过 400 多种。研究发现其二次生代谢产物结构新颖, 生物活性突出, 是新药或其先导化合物的重要来源。迄今为止, 从毛壳属代谢物中分离鉴定的化合物已超过 300 个, 包含细胞松弛素、azaphilone 类、二酮哌嗪类、色原酮、蒽醌等结构类型, 大多具有细胞毒、抗炎、抗微生物等生物活性。本文从化合物结构及其生物活性等方面综述 2011-2016 年间毛壳属真菌天然产物的研究概况。

关键词: 毛壳属真菌; 次生代谢产物; 化学成分; 生物活性

中图分类号: Q939.9

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.3.026

Review on The Secondary Metabolites and Its Biological Activities from *Chaetomium* Fungi

XU Guo-bo^{1,2}, ZHANG Qing-yan^{1,3}, ZHOU Meng^{2*}

¹School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Gui'an New District 550025, China; ²National Engineering Research Center of Miao's Medicines & Engineering Research Center for the Development and Application of Ethnic Medicine and TCM (Ministry of Education), Guiyang 550004, China; ³The Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicinal Resources, Guizhou Medical University, Gui'an New District 550025, China

Abstract: The genus of *Chaetomium* fungi, contained over 400 species, were recognized as a rich source for new drugs or its lead compounds owing to their secondary metabolites with diverse types of novel structures and prominent bioactivities. Up till now, more than 300 compounds from metabolites of *Chaetomium* have been discovered, including cytochalasans, azaphilones, diketopiperazines, chromones, and anthraquinones. Most of them possessed cytotoxic, anti-inflammatory, and antimicrobial activities. This paper reviewed the structures of the secondary metabolites and their biological activities from metabolites of *Chaetomium* in recent years from 2011 to 2016.

Key words: *Chaetomium* fungi; secondary metabolites; chemical constituent; bioactivity

天然产物是获取新药或其先导化合物的一个重要资源之一。据 Newman DJ 报道, 1981 ~ 2014 年间以天然产物及其修饰物成药占有所有新药的 25%^[1]。真菌因资源丰富^[2,3], 生物活性高^[4], 且化合物的结构新颖^[5]等特点引起广大药物学家的关注。毛壳属 (*Chaetomium* Kunze) 是子囊菌门中一个较大的属, 其种名超过 400 多个^[6], 广泛存在于土壤、空气及植物体内, 具有重要的生态和经济价值。Zhang Q 对毛壳属真菌的代谢成分及生物活性进行了综述 (1963 ~ 2010 年)^[7], 其二次生代谢产物中已鉴定 206 个单体化合物, 大多具有细胞毒、抗疟疾、抗菌、免疫

调节等多种生物活性。2011 至今, 从毛壳属真菌中分离代谢产物约 200 多个, 其中超过 100 个化合物为该属首次报道 (含新化合物)。毛壳属真菌代谢产物的主要类型为细胞松弛素类和 azaphilones 两大类, 表现出细胞毒、抗微生物、抗氧化、免疫抑制等多种生物活性。本文是对 2011 ~ 2016 年间毛壳属真菌二次生代谢产物的化学成分及其生物活性进行综述。

1 化合物结构类型及生物活性

1.1 细胞松弛素类

细胞松弛素类化合物是毛壳菌属真菌代谢产物的主要类型之一。迄今为止, 从毛壳属真菌分离得到的细胞松弛素类化合物超过 60 个。具有抗菌、抗肿瘤、抗病毒等生理活性。其中 chaetoglobosins 类

收稿日期: 2017-07-12 接受日期: 2017-09-20

基金项目: 国家自然科学基金 (81560570); 贵州省教育厅自然科学基金 (KY-2015-441); 贵州省优秀青年科技人才培养对象专项资金项目 (2015-32)

* 通信作者 Tel: 86-851-88416164; E-mail: gmuzhoumeng@163.com

是毛壳属真菌代谢物中细胞松弛素类的主要类型。

McMullin DR 从 *C. globosum* 的发酵液中分离得到 Chaetoglobosins A (1)、C (2) 以及 F (3, 图 1)^[8,9]。化合物 1 和 3 对 *Pseudomonas putida*、*Bacillus subtilis* 和 *Saccharomyces cerevisiae* 具有抑制作用 ($C = 200 \mu\text{M}$)。同时研究表明, 化合物 1 对 *Coniothyrium diploidiella* 和 *Rhizopus stolonifer* 具有抗菌活性, EC_{50} 分别为 0.1073 和 0.6663 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[10]; 细胞毒活性结果显示, 化合物 2 和 3 对 SKOV-3 的 IC_{50} 值分别为 8 和 2 μM ^[11]; 化合物 1~3 对小鼠脾细胞的增殖具有抑制作用, IC_{50} 值为 0.21~2.8 μM ^[12]。

Xue M 从银杏叶内生菌 *C. globosum* 的代谢物中分离得到化合物 chaetoglobosin G (4) 和 chaetoglobosins V_b (5)、V (6)^[13]。其中化合物 4 和 6 对 *Alternaria solani* 具有抗菌作用, MIC 为 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 同时化合物 4 对 A549, MG-63 和 HCT-116 细胞株显示出细胞毒活性, IC_{50} 分别为 7.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、26.60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及 21.89 μM ^[14,15]; 化合物 6 对 *B. cereus* 和 *P. aeruginosa* 的 MIC 均为 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Li HQ 从银杏内生菌 *C. globosum* NM0066 的发酵物中同样分离得到化合物 2 和 4^[16]。Zhang GZ 从银杏内生菌 *C. globosum* No.04 的次生代谢物中分离得到 chaetoglobosins A (1)、C (2)、D (7)、E (8)、G (4) 和 R (9)^[10]。化合物 7、8 和 9 在浓度为 20 $\mu\text{g}/\text{孔}$ 时对 *R. stolonifer* 的抑制率为 36%~40%, 而对 *C. diploidiella* 的抑制率为 55%~62%。细胞增殖实验显示, 8 对胞株 HCT-116 的增殖具有抑制作用 ($IC_{50} = 13.52 \mu\text{M}$)^[15], 以及小鼠脾细胞增殖抑制活性 ($IC_{50} = 2.3 \mu\text{M}$)^[12]。Li H 从银杏内生菌 *C. globosum* 代谢物中分离得到 chaetoglobosins C (2)、E (8)、F (3) 和 F_{ex} (10)^[17], 以及 20-dihydrochaetoglobosin A (11)。10 和 11 对结肠癌细胞显示了较强的细胞毒活性, IC_{50} 分别为 4.43 和 8.44 μM 。

Zhang CY 从构树内生菌 *C. globosum* Z1 代谢物中分离出 chaetoglobosin G (4) 和 isochaetoglobosin D (12)^[14], 化合物 12 对细胞株 A549 以及 MG-63 的 IC_{50} 分别为 6.96 和 1.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$; Kawahara T 从 *Apiognomonina* sp 内生菌 *C. sp.* f24230 的代谢物中分离得到新化合物 MBJ-0038 (13)、MBJ-0039 (14)、MBJ-0040 (15) 以及已知化合物 2 和 3^[11]。化合物 13、14 及 15 对细胞株 SKOV-3 的抑制活性分别为 14、11 及 14 μM 。Zheng QC 从地衣 *Everniastrum nepalense* 内生菌 *C. globosum* 代谢物中分离得到 chaetoglo-

bosins G (4)、E (8)、 F_{ex} (10) 以及 Y (16), isochaetoglobosin D (12), cytoglobosins B (17) 和 C (18)^[15]。化合物 12 及 18 具有抑制细胞株 HCT-116 的增殖活性, 其 IC_{50} 分别为 14.36 和 11.32 μM 。Dou H 从海洋绿藻 *Ulva pertusa* 内生菌 *C. globosum* QEN-14 菌株代谢物中分离到 F_{ex} (10)^[18], 实验表明 F_{ex} 在浓度为 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 LPS 诱导的腹膜细胞和巨噬细胞炎症模型中的 TNF- α , IL-6 以及 MCP-1 炎症因子具有显著抑制作用。

Xu GB 从土壤源 *C. globosum* CIB-160 的发酵物中分离到 chaetoglobosins A (1)、C (2)、E (8)、F (3)、 F_{ex} (10) 及 W (19), penochalasin F (20)^[12,19]。体外免疫活性检测显示化合物 10 和 20 对小鼠脾细胞的增殖具有抑制作用, IC_{50} 值分别为 2.7 及 2.2 μM 。同时化合物 10 和 20 具有较强的细胞毒性, 对静息小鼠脾细胞存活率 IC_{50} 值分别 6.7 及 6.1 μM 。Xu GB 从 *C. convolutum* cib-100 固体发酵物中分离得到 chaetoconosins A (21) 和 B (22)^[20], 细胞毒活性显示化合物 22 对癌细胞株 A549、SMMC-7721、HEPG2、A375 及 PC-3 的 IC_{50} 值为 26.12~49.74 μM 。同时该化合物浓度为 0.493 μM 时对小麦根抑制生长率达到 85.24%。

Chen C 从节肢动物 *Armadillidium vulgare* 中分离得到 *C. globosum* TW1-1 菌株^[21], 经固体培养基发酵, 从其代谢物中分离得到 armochaetoglobins A~J (23~32)、cytoglobosin C (18)、cytoglobosin E (33)、isochaetoglobosin J (34) 和 chaetoglobosin W (19)。化合物 30 对细胞株 HL-60、SMMC-7721、A549、MCF-7、SW480、BEAS-2B 显示了中等强度的细胞毒活性, IC_{50} 值为 3.31~9.83 μM 。同年 Chen C 从 *C. globosum* TW1-1 的代谢物中分离 armochaeglobins A (35) 和 B (36)^[22], 以及 armochaeglobin C (37) 以及 chaetoglobosins U (38) 和 A (1)。化合物 35~37 对细胞株 HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7 以及 SW480 进行细胞毒活性检测, 结果显示化合物 35 对 HL-60 和 A-549 的细胞毒活性 IC_{50} 分别为 13.0 和 16.2 μM , 36 对所有细胞株显示了适中的细胞毒活性 IC_{50} 3.4~14.7 μM 。次年 Chen C 从 *C. globosum* TW1-1 发酵物中分离得到化合物 armochaetoglobins S~Z (39~46)、7-O-acetylarmochoetoglobosin S (47) 以及 chaetoglobosins F (3)、V (6)、Y (16)、U (38), 20-dihydrochaetoglobosin A (11)、cytoglobosin A (48)、prochaetoglobosins I (49) 和 II (50)^[23]。其中

化合物 **45** 对细胞株 HL-60、SMMC-7721、A-549、SW-480 以及 Beas-2B 的增殖具有抑制作用, IC_{50} 为

14.13 ~ 30.42 μM , 化合物 **46** 对 HL-60、A-549、Beas-2B 的 IC_{50} 分别为 10.45、23.11 和 10.45 μM 。

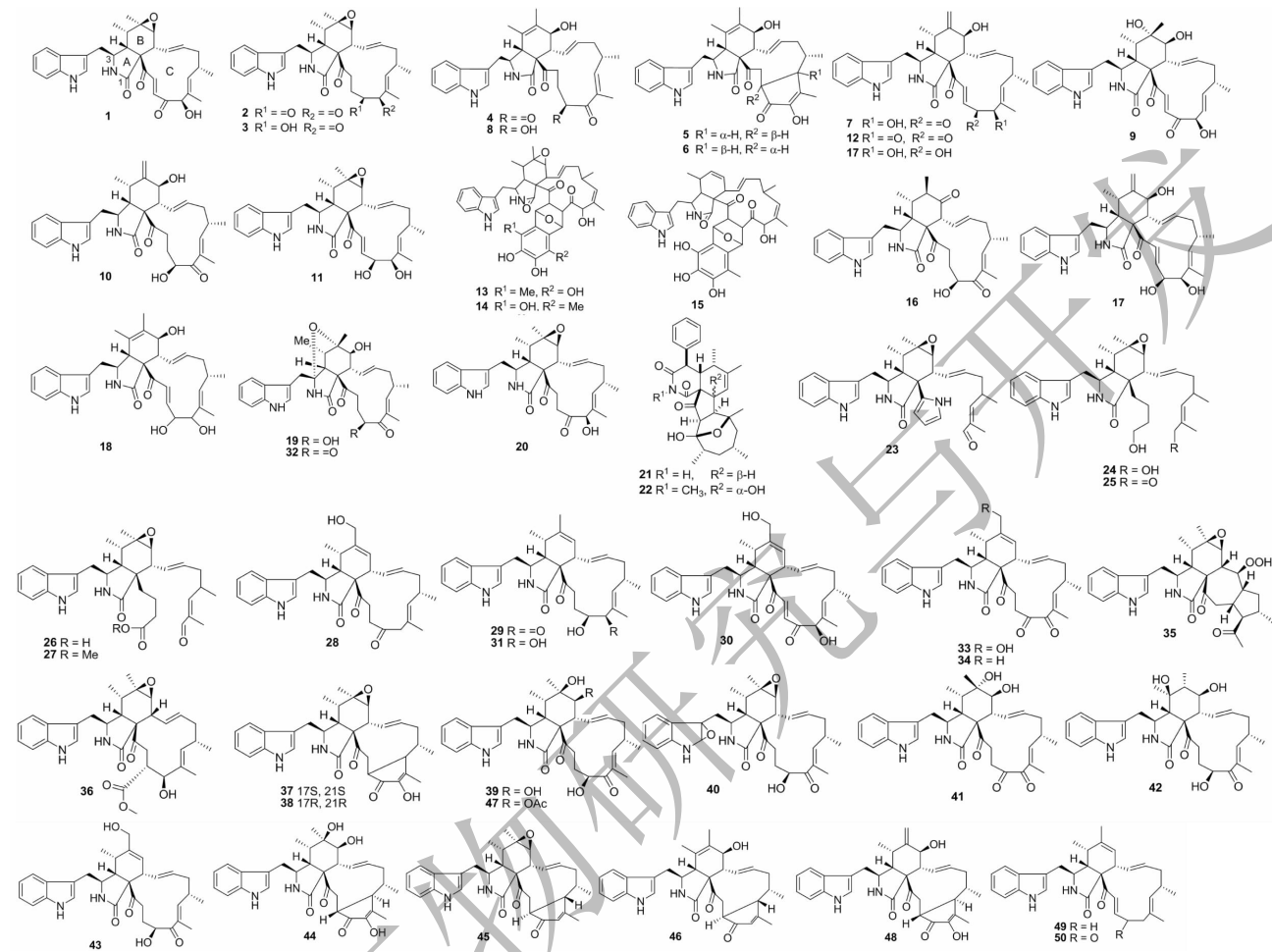


图1 细胞松弛素类化合物

Fig.1 Structures of cytochalasins

1.2 Azaphilone 类

Azaphilone 类化合物具有高度氧化及一个手性碳中心的吡喃酮-醌双环核单元结构^[24,25], 是毛壳属真菌代谢物中另一类具有代表性的化合物, 目前报道从该属真菌的次生代谢物中分离出 azaphilone 类化合物已超过 70 个。主要具有抗菌和细胞毒活性。

Borges WS 从 *C. globosum* 代谢物中分离到 chaetoviridins A ~ E (**51** ~ **55**, 图 2)、4'-epichaetoviridin A (**56**)、5'-epichaetoviridin A (**57**)、4'-epichaetoviridin F (**58**)、12- β -hydroxychaetoviridin C (**59**) 和 chaetoviridins G ~ I (**60** ~ **62**)^[26,27], 其中 **57** ~ **62** 为新化合物。Panthama N 从土壤源 *C. longirostre* 的代谢物中分离出新化合物 longirostrones A ~ D (**63** ~ **66**)^[28]。化合物 **63** ~ **65** 能显著抑制恶

性疟原虫 *Plasmodium falciparum* (K1, 多重耐药菌株), IC_{50} 分别为 0.63、3.73 和 0.62 μM 。化合物 **63** 和 **66** 对细胞株 KB、MCF7 和 NCI-H187 的 IC_{50} 为 0.24 ~ 38.22 μM ; 化合物 **64**、**65** 对细胞株 KB 的 IC_{50} 为分别为 1.52 和 0.23 μM 。

Pornsuriya C 从 *C. siamense* sp. nov. 代谢物中分离得到新化合物 chaetoviridin G (**67**), 以及 chaetoviridin F (**68**) 和化合物 **51**^[29]。Yamada T 从海水鱼 *Mugil cephalus* 中分离出 *C. globosum* OUPS-T106B-6 菌株^[30], 并从其代谢物中分离出 chaetomugilins P ~ R (**69** ~ **71**) 以及 11-epi-chaetomugilin I (**72**)。化合物 **69** ~ **72** 对细胞株 P388、HL-60、L1210 以及 KB 具有显著的细胞毒活性, IC_{50} 值为 0.7 ~ 80.2 pM, 但化合物 **70** 对 KB 的 IC_{50} 大于 100 pM。

次年,从 *C. globosum* OUPS-T106B-6 代谢物中分离得到 chaetomugilins S ~ U (**73 ~ 75**)^[31],其中化合物 74 对细胞株 p388 和 HL-60 的生长具有抑制作用,IC₅₀分别为 62.4 和 67.2 μM,化合物 75 对细胞株 L1210、p388 和 HL-60 的生长抑制 IC₅₀分别为 57.4、57.4 和 94.8 μM。

Chen GD 从 *Ramalina calicaris* 内生菌 *C. elatum* No. 89-1-3-1 的代谢物中分离出 chaetomugilin S (**76**)、7,5'-bis-*epi*-chaetoviridin A (**77**) 和 7-*epi*-chaetoviridin E (**78**)^[32]。化合物 **76 ~ 78** 对 caspase-3 具有抑制活性,IC₅₀值分别为 20.6、10.9 和 7.9 μM。McMullin DR 从 *C. globosum* (DAOM 240359) 中分离出 4'-*epi*-N-2-hydroxyethyl-azachaetoviridin A (**79**)、N-2-butyric-azochaetoviridin E (**80**)、isochromophilone XIII (**81**) 以及 chaetomugilin D (**82**)^[8,9]。200 μM 的化合物 **80** 和 **82** 对 *B. subtilis* 和 *P. putida* 均具有抑

制活性。

Zhang CY 从 *C. globosum* 代谢物中分离出 chaetomugilin A (**83**) 和化合物 **52**^[14]。Li X 从银杏内生菌 *C. globosum* TY1 中分离出 chaetomugilides A ~ C (**84 ~ 86**) 以及化合物 **55** 和 **57**^[33]。化合物 **55**、**57**、**84 ~ 86** 对细胞株 HepG-2 具有细胞毒性,IC₅₀值为 1.7 ~ 53.4 μM。Peng W 从纺锤形毛壳 *C. fusiforme* 中分离出 chaetofusins A 和 B (**87**, **88**)。抗菌结果显示^[34],化合物 **87** 和 **88** 对 *Candida albicans* ATCC76615 具有抑制活性,IC₅₀分别为 8 和 4 μg/mL; 对 *Aspergillus fumigatus* 和 *Cryptococcus neoformans* ATCC32609 的 IC₅₀分别都为 4 和 32 μg/mL。

Piyasena KGNP 从绿萼内生菌 *C. globosum* 的代谢物中分离得到 chaetomugilin D (**82**) 和 chaetomugilin J (**89**)^[35],化合物 **82** 和 **89** 对莴苣种子根生长具有抑制作用,IC₅₀分别为 24.2 和 22.6 ppm。Chen C

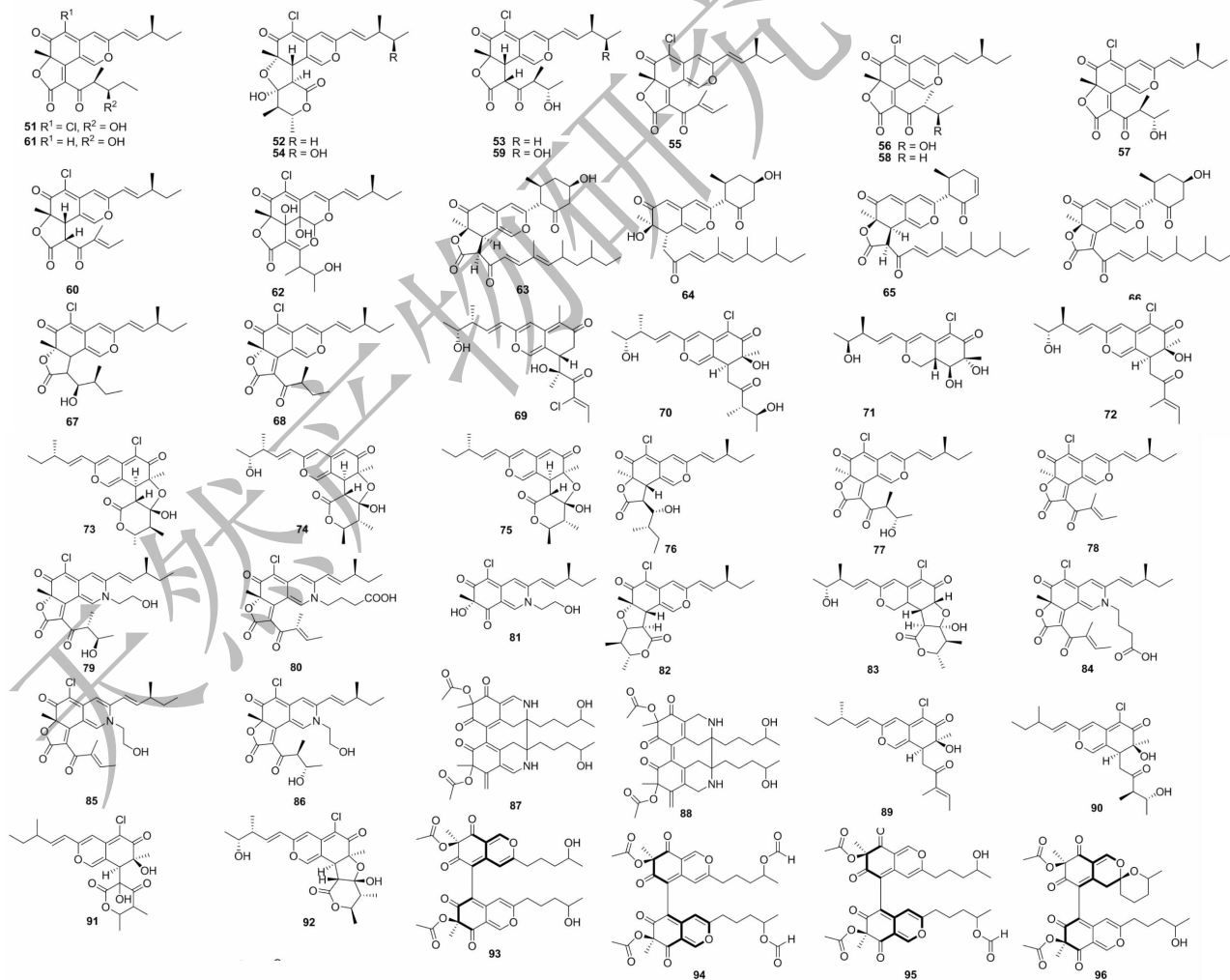


图2 Azaphilone 类化合物结构

Fig. 2 Structures of azaphilones

从 *C. globosum* 分离得到 chaephilones A (**90**) 和 B (**91**)、11-epichaetomugilin A(**92**)^[36], 以及化合物 **82** 和 **75**。Yu FX 从蛇足石杉内生菌 *C. sp.* M336 中分离得到 cochliodones E ~ H(**93 ~ 96**)^[37]。体外抗菌实验结果显示, 化合物 **93 ~ 96** 对 *E. coli* 的 MICs 分别为 50、50、0.78 和 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对 *Salmonella typhimurium* ATCC 6539 的 MICs 为 100、50、50 和 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 化合物 **94** 和 **95** 对 *Enterococcus faecalis* 的 MICs 分别为 50 和 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

1.3 吡喃酮类化合物

毛壳属代谢物中吡喃酮类化合物包含简单吡喃酮(吡喃-2-酮和吡喃-4-酮)、苯骈吡喃酮(色原酮)、萘骈吡喃酮(主要为 bis(naphtha- γ -pyrone), 如 chaetochromin A)。2011 年至 2016 年间从毛壳菌代谢物中分离出的吡喃酮类化合物见图 3。

Ge HM 从 *Cynodon dactylon* 内生菌 *C. globosum* (no. FB-E036) 的代谢物中分离出 chaetoglocins A, B (**97, 98**)^[38]。化合物 **97** 对 *B. subtilis*、*Streptococcus pyogenes*、*Mirococcus luteus* 及 *Mycobacterium smegmatis* 具有抗菌活性, MICs 分别为 32、16、8 以及 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Talontsi FM 从 *Zanthoxylum lepreurii* 的新鲜叶中分离出 *C. sp.* 菌株^[39], 发现其代谢物中存在 kojic acid(**99**)。Shen KZ 从毛壳菌 *C. sp.* YMF 1.02105 代谢物中发现了 1-hydroxyl-6-methyl-8-hydroxy methylxanthone(**100**)^[40]。Lu K 从 *C. indicum* CBS. 860. 68 中分离出 chaetochromones A 和 B(**101 ~ 102**), PI-3(**103**)、PI-4(**104**) 以及 SB236050(**105**)^[41]。在 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 化合物 **101 ~ 105** 对 *A. alternata*、*Ilyonectria radiculicola*、*Trichoderma viridipers*、*Fusarium verticillioide*、*Poria placenta*、*Coriolus versicolor* 具有抑制活性, 抑制率为 7.10 ~ 57.31%; 化合物 **102 ~ 105** 对 *Irpex lacteus* Fr. 的抑制生长率分别为 11.76、19.61、22.29 和 42.17%; 化合物 **103** 对 *Aspergillus niger* 的抑制生长率为 59.95%。Li H 从 *C. seminudum* 的代谢物中分离 chaetosemins A ~ E(**106 ~ 110**)、eugenetin (**111**)、6-methoxymethyleugenin (**112**)、6-hydroxymethyleugenin (**113**)、eugenitol (**114**)、isoeugenitin (**115**)、chaetoquadrins D, G, H(**116 ~ 118**)、(+)-S-Chaetoquadrin J(**119**) 和 chaetoaurin (**120**)^[42]。化合物 **106 ~ 116** 以及 **120** 的抗氧化及抗真菌活性结果显示, 仅化合物 **107** 抑制 *B. cinerea*、*Magnaporthe oryzae* 和 *Gibberella saubinettii* 生长, MICs 分别为 50、6.25 和 12.5 μM ; 化合物 **108** 在 50 μM 时对 DPPH

的清除率为 50.7%。同时考察了化合物 **106**、**107**、**111 ~ 115** 和 **119** 对 sEH 的抑制活性, 仅化合物 **119** 表现出微弱活性, IC₅₀ 为 63.0 μM 。Xu GB 从 *C. microcephalum* cib-112 中分离出 isochaetomium A₂ (**121**)、chaetochromins A 和 B(**122 ~ 123**)^[43]。化合物 **121 ~ 123** 对脾细胞 IC₅₀ 分别为 0.52、0.19 及 0.24 μM , 并且对 *E. coli* 1.044、*S. aureus* 1.252 以及 *B. subtilis* 1.079 也具有抑制活性(C = 0.19 $\mu\text{g}/200 \mu\text{L}$)。Chen GD 从 *C. elatum* No. 63-10-3-1 中分离出 xanthoquinodins A1 ~ A6 (**124 ~ 129**)^[44], xanthoquinodins B4 ~ B5(**130 ~ 131**)。化合物 **124 ~ 131** 对细胞株 HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7 以及 SW48 具有细胞毒活性, IC₅₀ 值为 2.04 ~ 40 μM 。

1.4 醌类

Shen KZ 从 *C. sp.* YMF 1.02105 的代谢物中发现了 citreoprosein(**132**) 及 emodin(**133**, 图 4)^[40]。A-wad NE 从 *C. globosum* 发酵物中分离出 chrysazin(**134**) 和 chrysophanol(**135**)^[45], 化合物 **134** 和 **135** 对 *B. subtilis*、*E. coli* 和 *Rhizoctonia solani* 均具有抑制活性(抑菌圈为 12 ~ 14 mm)。Casella TM 从生长在 PDA 固体培养基上的 *C. globosum* SNB-GTC2114 的代谢物中分离出 semicochliodinol A(**136**) 和 cochliodinol(**137**)^[46]。化合物 **136** 对 *S. aureus* ATCC 29213 具有抗菌活性, MIC 为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对 KB、MDA-MB-435、MRC5 具有细胞毒活性, IC₅₀ 分别为 0.31、0.84 和 0.31 μM ; 化合物 **137** 对 *C. albicans* ATCC 10213 和 *S. aureus* ATCC 29213 的 MICs 分别为 2 和 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对 KB、MDA-MB-435、MRC5 的 IC₅₀ 分别为 0.53、2.2 和 0.76 μM 。Xu GB 从 *C. globosum* 代谢物中分离得到新的吡啶生物碱 chaetoglobinol A(**138**)^[47], 以及已知化合物 semicochliodinol(**136**) 和 cochliodinol(**137**)。化合物 **138** 对 *B. subtilis* 的 MIC 为 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 抗氧化实验结果显示化合物 **138** 对 DPPH 以及 ABTS + · 的 IC₅₀ 分别为 143.6 和 45.2 μM , 对超氧自由基清除率为 30.4% (C = 61.3 μM)。

1.5 二酮哌嗪类化合物

毛壳属真菌代谢产物二酮哌嗪类化合物结构中大多含有硫原子, 目前在毛壳属真菌中代谢产物中已发现该类化合物约 30 个, 主要具有细胞毒和抗菌活性。

Li HQ 从 *C. globosum* NM0066 的次生代谢物中分离出 methylthioglotoxin(**139**, 图 5)、fumitremogin

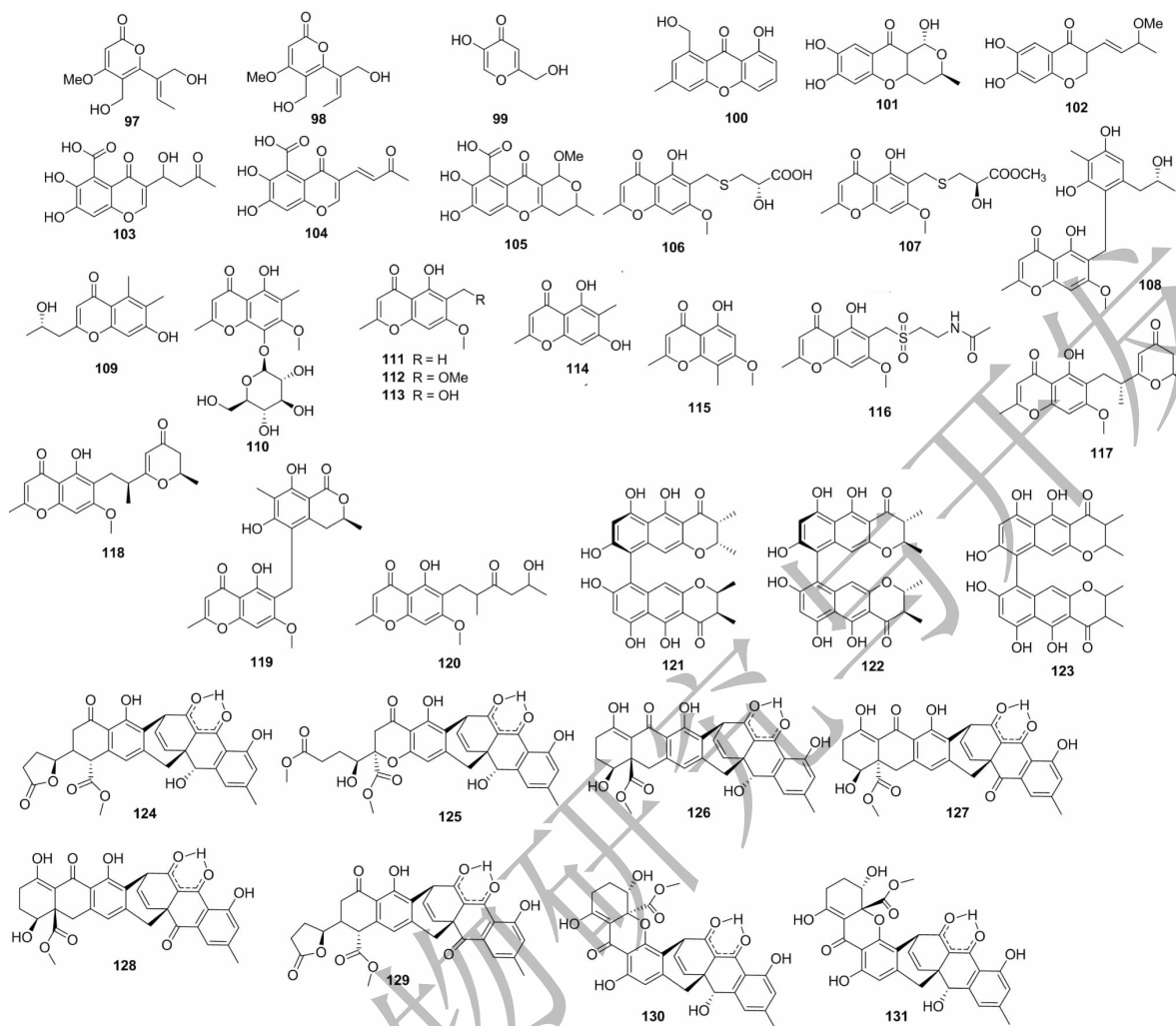


图3 吡喃酮类化合物结构

Fig. 3 Structures of pyrones

C(**140**)和 gliotoxin(**141**)^[16],其中化合物**141**对 *F. sulphureum*、*A. alternata* 以及 *C. sorghi* 显示出抑制活性,其 EC_{50} 分别为 68.5、36.8 及 59.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Wang F 从 *C. sp 88194* 中分离得到 chaetocochins G (**142**)、oidioperazines E (**143**)、chetoseminudin E

(**144**)^[48],以及 chetoseminudins C (**145**)。化合物**142**对细胞株 MCF-7 和 Beas-2B 具有细胞毒活性, IC_{50} 分别为 8.3 和 9.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Yun K 从海洋沉淀物中分离得到 *C. cristatum*^[49],并从其代谢物中分离得到新化合物 cristazine(**146**),以及已知化合物

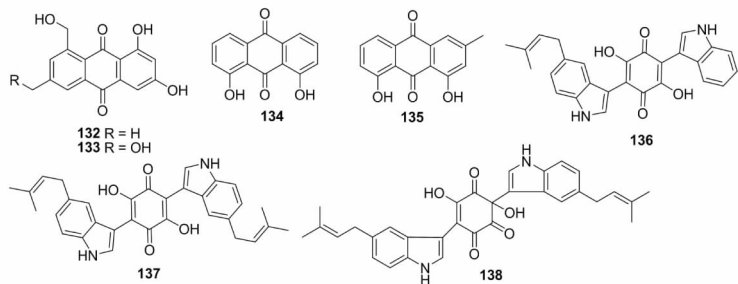


图4 醌类化合物结构

Fig. 4 Structures of quinones

chetomin (**147**)、neochinulin A (**148**) 和 golmaenone (**149**), 化合物 **146** ~ **149** 显示了潜在的清除自由基的能力, IC_{50} 依次为 19、15、24、20 μM 。细胞毒活性结果显示化合物 **146** 对 HeLa 细胞的 IC_{50} 为 0.5 μM 。Xu GB 从 *C. globosum* 代谢物中分离得到新的吲哚生物碱 chaetocochin J (**150**)^[47], 以及 chetomin (**147**)、chetoseminudin A (**151**), 并利用 UPLC-MS-

MS 鉴定得到新化合物 chaetocochins G ~ I (**152** ~ **154**)。化合物 **147**、**150** 和 **151** 对 *B. subtilis* 具有抑制作用, MICs 分别为 0.78、25 和 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。化合物 **147**、**150** 和 **151** 对 DPPH 和 ABTS + \cdot 的清除率低于 20% ($C = 18.3 \sim 89.9 \mu\text{M}$); 对超氧自由基的清除率分别为 18.1% (90.9 μM)、14.8% (90.9 μM) 和 51.5% (88.3 μM)。

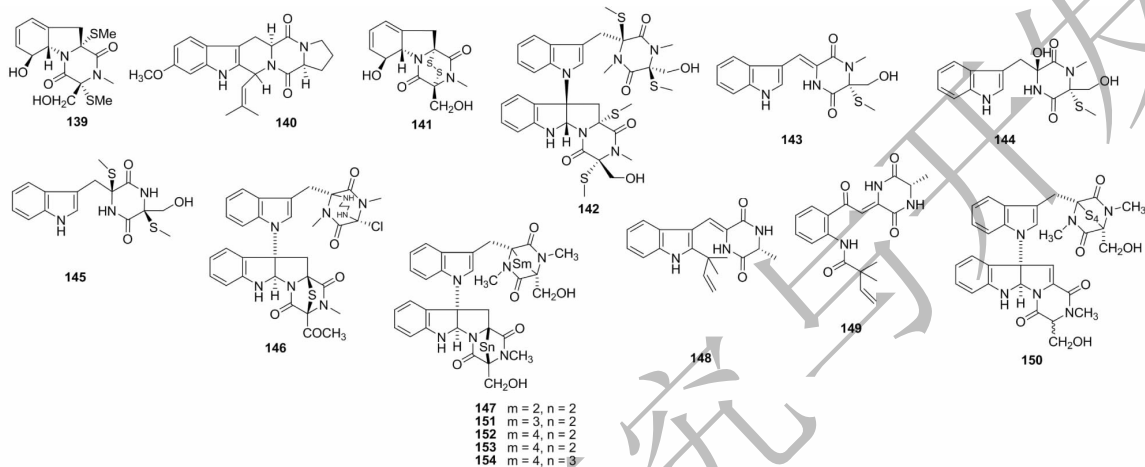


图5 二酮哌嗪类化合物结构

Fig. 5 Structures of diketopiperazines

1.6 苔色酸类

苔色酸(orsellinic acid, **155**, 图6)被誉为地衣类化合物之父, β -聚酮酸是苔色酸生物合成的中间体^[50]。其酯化物 orsellides 或其衍生物广泛存在于地衣以及青霉属、毛壳属、炭团菌属、曲霉属等真菌的代谢产物中, 具有抗癌、抗菌等活性^[51-55]。

Xu GB 从 *C. megalocarpum* 的固体发酵物中分离出新化合物 orsellide A₁ (**156**)^[56], 以及已知化合

物 orsellide A (**157**)、orsellide D (**158**) 和 **155**。Talontsi FM 从 *C. sp.* 的代谢物中分离出 chaetosidone A (**159**) 和 corynether (**160**) 和 **155**^[39]。化合物 **159** 和 **160** 在浓度为 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 *B. subtilis*、*S. aureus* 具有抑制作用, 抑菌圈范围为 10 ~ 12 mm; 在浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 *A. salina* 具有杀死作用, 死亡率分别为 40 和 30%。

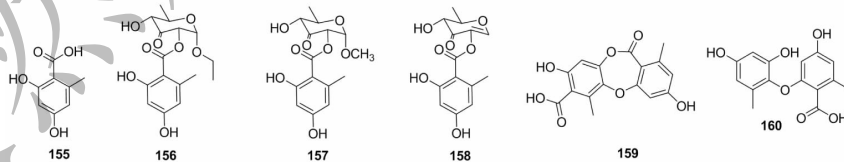


图6 苔色酸类化合物结构

Fig. 6 Structures of orsellinic acid and its derivatives

1.7 甾体类

Zhang CY 从 *C. globosum* Z1 的代谢物中分离得到 ergosterol (**161**, 图7)、ergosterol peroxide (**162**)、 15β -hydroxyl-(22*E*, 24*R*)-ergosta-3, 5, 8, 22-tetraenone (**163**) 和 3β , 15β -dihydroxyl-(22*E*, 24*R*)-ergosta-5, 8(14), 22-trien-7-one (**164**)^[14]。化合物 **162** 对细

胞株 A549 和 MG-63 具有细胞毒活性, IC_{50} 分别为 16.75 和 23.97 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 化合物 **164** 对细胞株 A549、MG-63 及 SMMC-7721 的 IC_{50} 分别为 20.72、15.34 及 19.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。化合物 **161** 和 **162** 同样存在于 *C. globosum* L18 的代谢物中^[57]。Li HQ 从 *C. globosum* 代谢物中分离出 (22*E*, 24*R*)-ergosta-7, 22-diene-3 β ,

5 α ,6 β -triol (**165**) 和 **162**^[16]。白欢欢从细丽毛壳霉 *C. gracile* 固体发酵物中分离得到 (22*E*,24*R*)-麦角

甾-7,22-二烯-3 β ,5 α ,6 β -三醇 (**165**) 及 **161**^[58]。

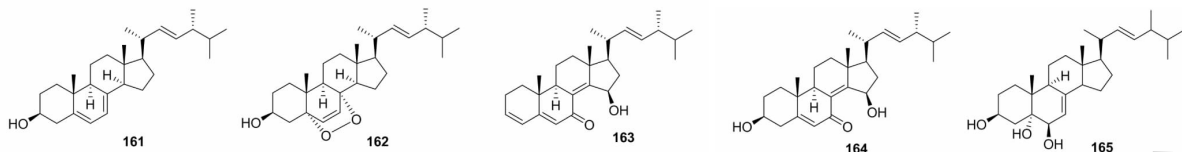


图7 甾体类化合物结构

Fig. 7 Structures of sterides compounds

1.8 其他类型化合物

Ge HM 从 *C. globosum* (no. FB-E036) 代谢物中分离出两个新化合物 chaetoglocins C, D (**166**, **167**, 图8)^[38]。Talontsi FM 从 *C. sp.* 的代谢物中分离出 corynesidone B (**168**)^[39], 在浓度为 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 *B. subtilis*、*S. aureus* 具有抑制作用, 抑菌圈分别为 10 和 11 mm, 同时当浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 *A. salina* 具有杀死作用, 死亡率为 45%。Shen KZ 从 *C. sp.* YMF 1.02105 固体发酵物中分离出新化合物 chaetones A ~ F (**169** ~ **174**)^[40], 化合物 **169** ~ **174** 对细胞株 A549、Raji、HepG2、MCF-7 和 HL-60 具有细胞毒活性, IC_{50} 为 1.2 ~ 84.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Li HQ 从 *C. globosum* NM0066 中分离得到 4-aminophenylacetic acid (**175**) 和 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (**176**)^[16]。Miao CP 从 *C. elatum* PR20 发酵物中分离出 orcinol (**177**) 和 *m*-hydroxybenzoic acid (**178**)^[59]。Chen GD 从 *C. elatum* 的代谢物中分离出两个新化合物 globosumosides A (**179**) 和 B (**180**)^[32]。Casella TM 从 *C. globosum* SNB-GTC2114 代谢物中分离出 acremonisol A (**181**)^[46], 对 *S. aureus* ATCC 29213 具有抗菌活性, MIC 为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Ye Y 从银杏内生菌 *C. globosum* CDW7 的液体发酵液中分离出 flavipin (**182**)^[60], 该化合物对小鼠肝微粒体的 LPO 具有抑制活性, IC_{50} 为 1.68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

Asai T 通过向培养基中加入 NAD^+ -dependent HDAC 抑制剂来培养 *C. mollipilium*^[61], 结果从发酵物中分离出 mollipilins A ~ F (**183** ~ **188**) 以及 (-)-aureonitol (**189**)。其中化合物 **183** 和 **184** 对 HCT 116 生长具有抑制作用, GI_{50} 值分别为 1.8 和 3.7 μM 。Asai 从 *C. indicum* 代谢物中分离出 spiroindicumides A (**190**) 和 B (**191**) 两个新化合物^[62], 首次用 VCD 激子手型方法确定新型天然产物的绝对构型。Wang Y 从姜黄植物内生菌 *C. globosum* L18 的液体发酵物中分离出新化合物 chaetoglobosin X

(**192**)^[57], 以及已知化合物 2-methyl-3-hydroxy indole (**193**)。化合物 **192** 对细胞株 H22 和 MFC 具有细胞毒活性, IC_{50} 值分别为 3.125 及 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Li HQ 从 *C. globosum* 发酵物中分离出 squalene (**194**)、2,3,4-trimethyl-5,7-dihydroxy-2,3-dihydrobenzofuran (**195**) 以及 pseurotin A (**196**)^[16]。Awad NE 从 *C. globosum* 代谢物中分离出 5-(3-methyl-2-butenyl)-indole-2,3-dione (**197**), 对 *B. subtilis*、*E. coli* 和 *R. solani* 具有抑制作用^[45], 抑菌圈直径大小均为 13 mm。Miao CP 从 *C. elatum* PR20 的代谢物中分离出 7-hydroxy-4,6-dimethyl-phthalide (**198**) 以及 inosine (**199**)^[59]。Li H 从银杏内生菌 *C. globosum* 的次生代谢物中分离鉴定得到化合物 fumigaclavine B (**200**)、5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (**201**)、2'-*O*-methyladenosine (**202**) 以及 5'-deoxy-5'-methylamino-adenosine (**203**)^[17]。白欢欢从细丽毛壳霉 *C. gracile* 的固体培养发酵物中分离得到的棕榈酸单甘油酯 (**204**)、对羟基苯甲醛 (**205**)、3-吡啶甲酸 (**206**)、腺苷 (**207**) 及已知的 114^[58]。次年该课题组首次报道了从野生型 *C. globosum* 菌株的次生代谢产物中分离出化合物 5-(methyl-2-butenyl)-indole-2,3-dione (**208**)^[12]。

2 结语

毛壳属真菌因分布广泛并具有较强的生物活性而备受关注。迄今, 约 40 个种的毛壳菌属真菌代谢物已被研究, 球毛壳菌是研究最多的菌种, 其代谢物的细胞毒和抗微生物活性尤为突出。随着越来越多的体外药理活性实验模型的建立, 毛壳属代谢产物更多的生物活性被人们所发现, 如 chaetoglobosin 类化合物新的细胞毒活性。而抗微生物活性方面更是受到人们青睐, 尤其在抗农业致病菌的应用, 如抗植物致病菌 *R. stolonifer*、*C. diplodiella*、*F. graminearum*、*P. infestans*, 以及抗 *M. incognita* 活性等^[63-65]。总之,

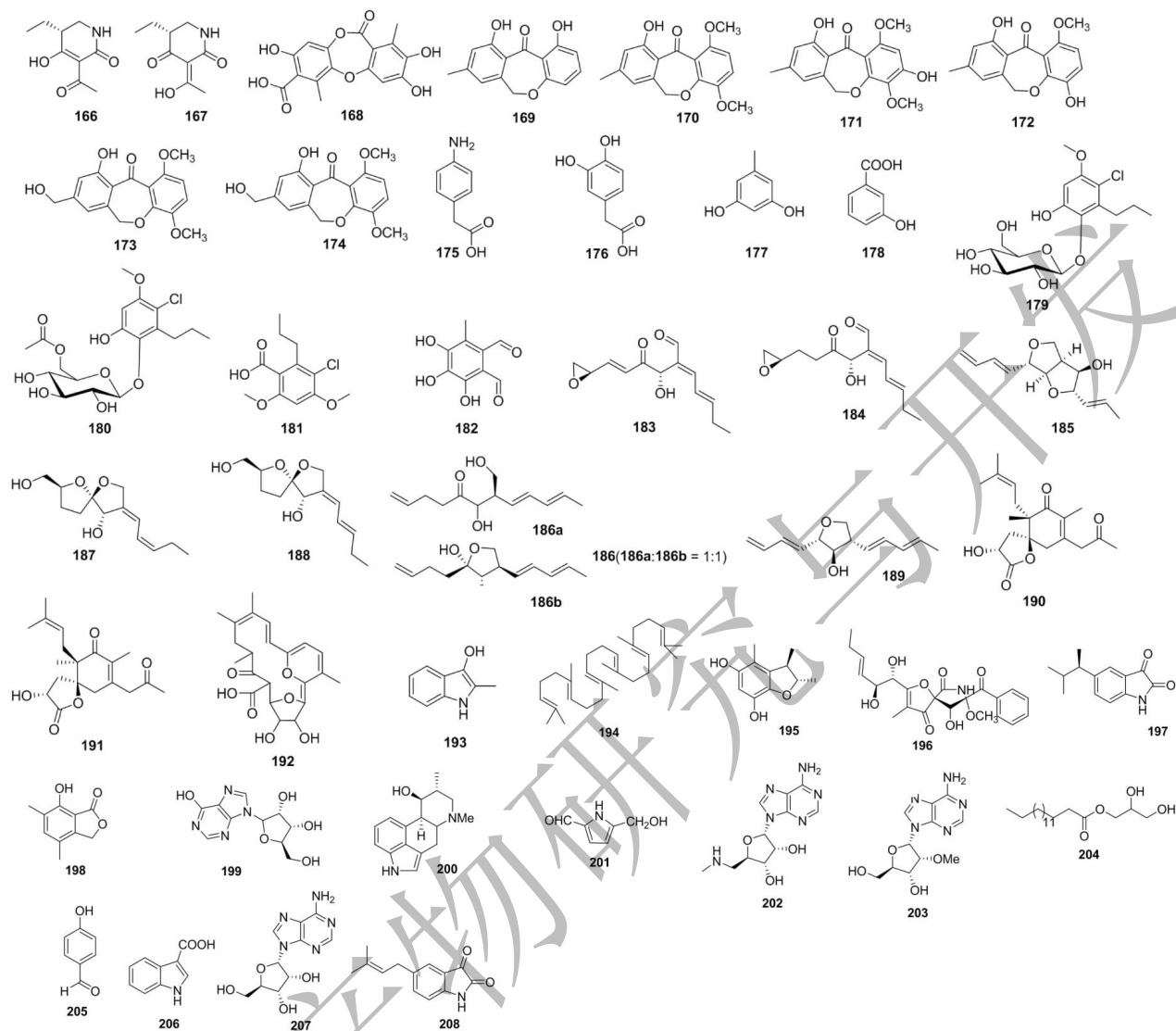


图8 化合物 166 ~ 208 结构

Fig. 8 Structure of compounds 166-208

活性较强的毛壳属真菌代谢产物已被人们应用在医药、农业等领域,但目前对毛壳属菌种的代谢产物化学成分的认识有待完善,以及生物活性研究范围较为局限等问题在以后研究中尚需解决。

参考文献

- Newman DJ, *et al.* Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79: 629-661.
- Hawksworth DL. The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited [J]. *Mycol Res*, 2001, 105: 1422-1432.
- Schmit JP, *et al.* An estimate of the lower limit of global fungal diversity [J]. *Biodivers Conserv*, 2007, 16: 99-111.
- Berdy J. Bioactive microbial metabolites [J]. *J Antibiot*, 2005, 58: 1-26.
- Schulz B, *et al.* Endophytic fungi: a source of novel biologically active secondary metabolites [J]. *Mycol Res*, 2002, 106: 996-1004.
- <http://www.indexfungorum.org/Names/Names.asp>.
- Zhang Q, *et al.* Chemical and bioactive diversities of the genus *Chaetomium* secondary metabolites [J]. *Mini-Rev Med Chem*, 2012, 12: 127-148.
- McMullin DR, *et al.* New azaphilones from *Chaetomium globosum* isolated from the built environment [J]. *Tetrahedr Lett*, 2013, 54: 568-572.
- McMullin DR, *et al.* Chaetoglobosins and azaphilones produced by Canadian strains of *Chaetomium globosum* isolated

- from the indoor environment [J]. *Mycotoxin Res*, 2013, 29: 47-54.
- 10 Zhang GZ, et al. Antifungal metabolites produced by *Chaetomium globosum* No. 04, an endophytic fungus isolated from *Ginkgo biloba* [J]. *Indian J Microbiol*, 2013, 53: 175-180.
- 11 Kawahara T, et al. New chaetoglobosin derivatives, MBJ-0038, MBJ-0039 and MBJ-0040, isolated from the fungus *Chaetomium* sp. f24230 [J]. *J Antibiot*, 2013, 66: 727-730.
- 12 Xu GB (徐国波), et al. Isolation and identification of secondary metabolites from *Chaetomium globosum* CIB-160 and their immunological activity [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2016, 28: 1562-1567.
- 13 Xue M, et al. Chaetoglobosin Vb from endophytic *Chaetomium globosum*; absolute configuration of chaetoglobosins [J]. *Chirality*, 2012, 24: 668-674.
- 14 Zhang CY, et al. Chemical constituents from an endophytic fungus *Chaetomium globosum* Z1 [J]. *Nat Prod Commun*, 2013, 8: 1217-1218.
- 15 Zheng QC, et al. Chaetoglobosin Y, a new cytochalasan from *Chaetomium globosum* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 93: 126-131.
- 16 Li HQ, et al. Antifungal metabolites from *Chaetomium globosum*, an endophytic fungus in *Ginkgo biloba* [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2011, 39: 876-879.
- 17 Li H, et al. Chaetoglobosins from *Chaetomium globosum*, an endophytic fungus in *Ginkgo biloba*, and their phytotoxic and cytotoxic activities [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62: 3734-3741.
- 18 Dou H, et al. Chaetoglobosin Fex from the marine-derived endophytic fungus inhibits induction of inflammatory mediators via Toll-like receptor 4 signaling in macrophages [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34: 1864-1873.
- 19 Xu GB, et al. Electrospray ionization tandem mass spectrometry of chaetoglobosins [J]. *Rapid Commun Mass Spectro*, 2012, 26: 2115-2122.
- 20 Xu GB, et al. Chaetocovosins A and B, alkaloids with new skeleton from fungus *Chaetomium convolutum* [J]. *Org Lett*, 2012, 14: 6052-6055.
- 21 Chen C, et al. Armochaetoglobins A-J: Cytochalasan alkaloids from *Chaetomium globosum* TW1-1, a fungus derived from the terrestrial arthropod *Armadillidium vulgare* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78: 1193-1201.
- 22 Chen C, et al. Armochaeglobines A and B, two new indole-based alkaloids from the arthropod-derived fungus *Chaetomium globosum* [J]. *Org Lett*, 2015, 17: 644-647.
- 23 Chen C, et al. Nine new cytochalasan alkaloids from *Chaetomium globosum* TW1-1 (Ascomycota, Sordariales) [J]. *Sci Rep-UK*, 2016, 6: 18711-18718.
- 24 Gao JM, et al. Azaphilones: chemistry and biology [J]. *Chem Rev*, 2013, 113: 4755-4811.
- 25 Osmanova N, et al. Azaphilones: a class of fungal metabolites with diverse biological activities [J]. *Phytochem Rev*, 2010, 9: 315-342.
- 26 Borges WS, et al. Azaphilones from the endophyte *Chaetomium globosum* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74: 1182-1187.
- 27 Borges WS, et al. Azaphilones from the endophyte *Chaetomium globosum* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74: 2028.
- 28 Panthama N, et al. Cytotoxic and antimalarial azaphilones from *Chaetomium longirostre* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74: 2395-2399.
- 29 Pornsuriya C, et al. *Chaetomium siamense* sp. nov., a soil isolate from Thailand, produces a new chaetoviridin G [J]. *Mycotaxon*, 2011, 115: 19-27.
- 30 Yamada T, et al. New class azaphilone produced by a marine fish-derived *Chaetomium globosum*. The stereochemistry and biological activities [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19: 4106-4113.
- 31 Yamada T, et al. Three new azaphilones produced by a marine fish-derived *Chaetomium globosum* [J]. *J Antibiot*, 2012, 65: 413-417.
- 32 Chen GD, et al. New azaphilones and chlorinated phenolic glycosides from *Chaetomium elatum* with caspase-3 inhibitory activity [J]. *Planta Med*, 2012, 78: 1683-1689.
- 33 Li X, et al. Cytotoxic azaphilone alkaloids from *Chaetomium globosum* TY1 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 2945-2947.
- 34 Peng W, et al. Two new azaphilone alkaloids dimers from endophyte *Chaetomium fusiforme* of the liverwort *Scapania verucosa* Heeg [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2012, 45: 124-126.
- 35 Piyasena KGNP, et al. Two phytotoxic azaphilone derivatives from *Chaetomium globosum*, a fungal endophyte isolated from *Amaranthus viridis* leaves [J]. *Mycology*, 2015, 6: 158-160.
- 36 Chen C, et al. Chaephilones A and B, two new azaphilone derivatives isolated from *Chaetomium globosum* [J]. *Chem Biodivers*, 2016, 13: 422-426.
- 37 Yu FX, et al. Four new dimeric spiro-azaphilone derivatives cochlidones EH from the endophytic fungus *Chaetomium* sp. M336 [J]. *Phytochem Lett*, 2016, 16: 263-267.
- 38 Ge HM, et al. Chaetoglocins A-D, four new metabolites from the endophytic fungus *Chaetomium globosum* [J]. *Planta Med*, 2011, 77: 277-280.
- 39 Talontsi FM, et al. Depsidones from an endophytic fungus *Chaetomium* sp. associated with *Zanthoxylum lepreurii* [J]. *Z Naturforsch*, 2013, 68: 1259-1264.
- 40 Shen KZ, et al. Novel dibenzo [b, e] oxepinones from the

- freshwater-derived fungus *Chaetomium* sp. YMF 1. 02105 [J]. *Planta Med*, 2012, 78:1837-1843.
- 41 Lu K, et al. Chaetochromones A and B, two new polyketides from the fungus *Chaetomium indicum* (CBS. 860. 68) [J]. *Molecules*, 2013, 18:10944-10952.
- 42 Li H, et al. Chaetosemins A-E, new chromones isolated from an Ascomycete *Chaetomium seminudum* and their biological activities [J]. *RSC Adv*, 2015, 5:29185-29192.
- 43 Xu GB, et al. Isochaetomium A2, a new bis (naphthodihydropyran-4-one) with antimicrobial and immunological activities from fungus *Chaetomium microcephalum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37:575-579.
- 44 Chen GD, et al. Xanthoquinodins from the endolichenic fungal strain *Chaetomium elatum* [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76:702-709.
- 45 Awad NE, et al. Bioassays guided isolation of compounds from *Chaetomium globosum* [J]. *J Med Mycol*, 2014, 24:e35-e42.
- 46 Casella TM, et al. Antimicrobial and cytotoxic secondary metabolites from tropical leaf endophytes; Isolation of antibacterial agent pyrrocidine C from *Lewia infectoria* SNB-GTC2402 [J]. *Phytochemistry*, 2013, 96:370-377.
- 47 Xu GB, et al. Indole Alkaloids from *Chaetomium globosum* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78:1479-1485.
- 48 Wang F, et al. Indole diketopiperazines from endophytic *Chaetomium* sp 88194 induce breast cancer cell apoptotic death [J]. *Sci Rep-UK*, 2015, 5:9294.
- 49 Yun K, et al. Cristazine, a new cytotoxic dioxopiperazine alkaloid from the mudflat-sediment-derived fungus *Chaetomium cristatum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2016, 64:59-62.
- 50 Gatenbeck S, et al. Acetate carboxyl oxygen (180) as donor for phenolic hydroxy groups of orsellinic acid produced by fungi [J]. *Acta Chem Scand*, 1959, 13:1561-1564.
- 51 Rojas IS, et al. Effect of lichen metabolites on thylakoid electron transport and photophosphorylation in isolated spinach chloroplasts 1 [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63:1396-1399.
- 52 Quang DN, et al. New azaphilones from the inedible mushroom *Hypoxylon rubiginosum* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67:1152-1155.
- 53 Gao SS, et al. Comazaphilones A-F, azaphilone derivatives from the marine sediment-derived fungus *Penicillium commune* QSD-17 [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74:256-261.
- 54 Sanchez JF, et al. Molecular genetic analysis of the orsellinic acid/F9775 gene cluster of *Aspergillus nidulans* [J]. *Mol Biosyst*, 2010, 6:587-593.
- 55 Bashyal BP, et al. Globosumones A-C, cytotoxic orsellinic acid esters from the sonoran desert endophytic fungus *Chaetomium globosum* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68:724-728.
- 56 Xu GB, et al. A new orsellinic acid derivative from the fungus *Chaetomium megalocarpum* [J]. *Chem Nat Comp*, 2015, 51:31-33.
- 57 Wang Y, et al. Bioactive metabolites from *Chaetomium globosum* L18, an endophytic fungus in the medicinal plant *Curcuma wenyujin* [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19:364-368.
- 58 Bai HH (白欢欢), et al. Isolation and identification of secondary metabolites from fungus *Chaetomium gracile* and their antimicrobial activities [J]. *Chin J Appl Environ Biol* (应用与环境微生物学报), 2015, 21:274-278.
- 59 Miao CP (苗翠苹), et al. Identification and secondary metabolites of endophytic fungus PR20 from *Paeonia delavayi* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2012, 24:1339-1342.
- 60 Ye Y, et al. Flavipin in *Chaetomium globosum* CDW7, an endophytic fungus from *Ginkgo biloba*, contributes to antioxidant activity [J]. *Appl Microbiol Biot*, 2013, 97:7131-7139.
- 61 Asai T, et al. Structural diversity of new C13-polyketides produced by *Chaetomium mollipilium* cultivated in the presence of a NAD⁺-dependent histone deacetylase inhibitor [J]. *Org Lett*, 2012, 14:5456-5459.
- 62 Asai T, et al. Structures of spiroindicumides A and B, unprecedented carbon skeletal spiro lactones, and determination of the absolute configuration by vibrational circular dichroism exciton approach [J]. *Org Lett*, 2013, 15:4320-4323.
- 63 Xiao Y, et al. Antifungal screening of endophytic fungi from *Ginkgo biloba* for discovery of potent anti-phytopathogenic fungicides [J]. *FEMS microbiol Lett*, 2013, 339:130-136.
- 64 Shanthiyaa V, et al. Use of *Chaetomium globosum* for biocontrol of potato late blight disease [J]. *Crop Protect*, 2013, 52:33-38.
- 65 Hu Y, et al. Nematicidal activity of chaetoglobosin A produced by *Chaetomium globosum* NK102 against *Meloidogyne incognita* [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 61:41-46.