

球毛壳菌次级代谢产物及其生物活性研究进展

梁海林¹, 童志武², 朱 筠^{1,2*}¹江西科技师范大学生命科学学院 江西省生物加工过程重点实验室, 南昌 330013;²江西师范大学生命科学学院 江西省亚热带植物资源保护与利用重点实验室, 南昌 330022

摘要: 球毛壳菌(*Chaetomium globosum*)为属于囊菌纲、毛壳目、毛壳科丝状真菌,其在空气、土壤、植物和动物体中均有分布。已有研究表明,球毛壳菌的次级代谢产物种类多样、结构新颖,主要蕴含生物碱类、黄酮类、萜类、酯类等化合物,且多具抗肿瘤、抑菌、抗病毒等生物活性。本文综述了2015年以来所报道的球毛壳菌天然产物及其生物活性,为球毛壳菌真菌天然产物的研究奠定基础。

关键词: 球毛壳菌;次级代谢产物;生物活性

中图分类号: R284

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.4.027

Secondary Metabolites from *Chaetomium globosum* and Their BioactivitiesLIANG Hai-lin¹, TONG Zhi-wu², ZHU Du^{1,2*}

¹Key Lab of Bioprocess Engineering of Jiangxi Province, College of life sciences, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013, China; ²Key Laboratory of Protection and Utilization of Subtropic Plant Resources of Jiangxi Province, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022, China

Abstract: *Chaetomium globosum*, belonging to Chaetomiaceous fungi of Chaetomiales of Ascomycetes, has been isolated from air, soil and plant residues. In recent four decades, the secondary metabolites including alkaloids, flavonoids, terpenoids, lipids and so on from *C. globosum* were found to be diverse, biologically active and structurally novel. Most of them displayed fascinating bioactivities such as antitumor, antibacterial and antiviral activities. This paper reviewed the diversity and bioactivities of the secondary metabolites from *C. globosum* since 2015, which are very valuable for further research and may be used as potential lead compounds for drug development.

Key words: *Chaetomium globosum*; secondary metabolite; bioactivity

毛壳菌属(*Chaetomium* Kunze)是真菌毛壳科 Chaetomiaceae(子囊菌亚门 Ascomycota)家族中的一个属,是重要的一类资源微生物,呈世界性的分布^[1]。据统计,该属包括了海洋和陆生的菌种 100 余种,其中大多数菌种如 *C. atrobrunneum*、*C. globosum*、*C. strumarium* 和 *C. funicola* 等在空气、土壤、动物和植物体中广泛存在。现在球毛壳菌属已经被公认为是结构多样性天然产物的重要源泉。自 1973 年 Sekita 等从 *C. globosum* 中首次获得了两个具有细胞毒活性 indol-3-yl-[13] cytochalasan 衍生物 chaetoglobosin A 和 B 以来^[2],世界各国的学者相继对该菌的天然产物及生物活性进行了研究^[3-10]。Zhang 等^[1]和 Fatima 等^[11]分别综述了毛壳菌属次

级代谢产物的研究状况,综述内容涉及 2014 年以前报道的次级代谢产物。自 2015 年以来,世界各国学者对 *C. globosum* 次级代谢产物的研究愈加深入,越来越多的具有高活性的天然产物相继被发现,因此十分有必要加以关注。本文以化合物的结构类型为主线,就 2015 年以来 *C. globosum* 中分离的次级代谢产物及其生物活性进行综述,为球毛壳菌天然产物的研究和利用提供参考。

1 生物碱

生物碱是一类来源于生物界(主要为植物)的含氮有机化合物,以其显著的生物活性而备受关注。近几年来新报道 *C. globosum* 来源的生物碱主要包括球毛壳素类化合物 1~58、吲哚生物碱类化合物 59~68、吡啶酮类化合物 69、70 和其它含氮化合物 71。

收稿日期:2017-08-30 接受日期:2017-12-04

基金项目:江西科技师范大学研究生创新基金(YC2017-X39);国家自然科学基金(31260137);国家自然科学基金(31760160);江西省教育厅科技项目(GJJ161624)

* 通信作者 Tel:86-791-83832166; E-mail: zhudu12@163.com

1.1 球毛壳菌素类

球毛壳菌素类化合物亦属于细胞松弛素类(cytochalasins),它具有的吡啶基取代了原来细胞松弛素中苯基的位置,迄今有60余种这类化合物从球毛壳菌真菌中分离得到,球毛壳菌素是*C. globosum*产生的次生代谢产物中非常重要的一大系列化合物,不仅结构特征上呈现多样性,而且表现出广泛的、良好的生物活性^[12-16]。近年来新发现的球毛壳素类化合物有很多,其中大部分都具有较强的生物活性,化学结构式见图1。

2015年,Chen等人从节肢动物狢狢中分离到*C. globosum* TW1-1,并从中分离得到10个新的球毛壳素类生物碱 armochaetoglobins A(1)、B(2)、C(3)、D(4)、E(5)、F(6)、G(7)、H(8)、I(9)、J(10)以及4个已知的球毛壳素类化合物 cytoglobosin E(11)、isochaetoglobosin J(12)、cytoglobosin C(13)和 chaetoglobosin W(14),其中化合物1具有特殊的吡咯环,对化合物2~10进行细胞毒活性检测,结果显示化合物8对5种人类癌细胞株显示中等抑制活性,其 IC_{50} 为3.31~9.83 μM ^[17]。同年,Chen等人又从该菌中分离得到化合物 armochaetoglobins K(15)、L(16)、M(17)、N(18)、O(19)、P(20)、Q(21)、R(22)以及3个已知的化合物 penochalasin A(23)、B(24)、C(25),对所有物质进行抗HIV活性试验,结果表明化合物16、17、18、21、22、24均具有显著的抗HIV活性,其 EC_{50} 值为0.11~0.55 μM ,SI值为12.33~75.42^[18]。2016年Chen等人又从该菌株中分离得到9个新化合物 armochaetoglobins S-Z(26~33)和7-O-acetylarmochaetoglobosin S(34)以及8个已知化合物 chaetoglobosins F(35)、U(36)、V(37)、Y(38)、cytoglobosin A(39)、20-dihydrochaetoglobosin A(40)、prochaetoglobosins I(41)和II(42),对化合物26~34进行5种人癌细胞系生物活性检测,发现化合物32和33表现出很强的细胞毒活性,其 IC_{50} 值在10.45到30.42 μM 之间^[19]。

2个新的化合物 Cytoglobosins H(43)和I(44)和7个已知的细胞松弛素类生物碱 cytoglobosin B(45)、chaetoglobosin F_{ex}(46)、chaetoglobosins F(35)、chaetoglobosins E(47)、cytoglobosin C(13)、chaetoglobosins B(48)、isochaetoglobosin D(49)分离自*C. globosum* MCCC 3A00607菌株,该菌株分离自印度洋深海沉积物,在人乳腺癌细胞(MDA-MB-

231)、人前列腺癌细胞(LNCaP)和小鼠黑色素瘤细胞(B16F10)抗增殖生物活性检测中,发现化合物47对LNCaP和B16F10有很强的抗增殖活性,其 IC_{50} 值分别为0.62和2.78 μM ^[20]。Jiang等人从*C. globosum* CBS148.51菌株代谢产物中分离出1个新的细胞松弛素 chaetoglobosin Z(50)和6个已知化合物 chaetoglobosins A(51)、B(48)、D(52)、E(47)、O(53)、V(37),这些化合物对HepG2细胞系显示出强烈的生物学抑制效应^[21]。Yan等人从极端环境中分离得到具有细胞毒性*C. globosum* SNSHI-5菌株,并从该菌代谢物中获得2个新的化合物,命名为 cytoglobosin A_b(54)和 isochaetoglobosin D_b(55)^[22]。李明从白茅内生菌*C. globosum* IFB-WQ菌株的固体发酵产物中分离获得4种细胞松弛素类化合物 dihydrocytochalasin D(56)、chaetoglobosins F(35)、cytochalasin A(57)、chaetoglobosins E(47),其中56为新化合物,体外细胞毒活性检测发现,化合物35和57对人宫颈癌细胞株(HeLa)具有较强的体外抑制活性,化合物35、47和57对人肝癌细胞(HepG2)具有较强的体外抑制活性^[23]。新化合物 yamchaetoglobosin A(58)分离自*C. globosum* YNH-16菌株,该菌株是从中国云南丽江市采集的枸杞样本中获得,当化合物58在浓度为50 μM 时,其对LPS诱导巨噬细胞分泌NO和抗乙酰胆碱酯酶活性的抑制率分别为92.5%和38.2%;在浓度为40 μM 时,其对HL-60、A-549、SMMC-7721、MCF-7和SW480抑制比率为51%~96%;当PT为16.8 s时,其显示弱的抗凝血活性^[24]。

1.2 吡啶类生物碱

2个新的吡啶类生物碱 chaetocochin J(59)、chaetoglobosin A(60)和8个已知化合物 chetomin(61)、chetoseminudin A(62)、chaetocochin D(63)、cochliodinol(64)、semicochliodinol(65)、chaetocochins G(66)、H(67)、I(68)分离自来源于土壤菌株*C. globosum*,其中化合物59、60、61和62对枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)显示出抑菌活性,其MIC分别为25、0.78、0.78、和50 $\mu\text{g}/\text{mL}$;化合物60和61在浓度分别为200和100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,对白色念珠菌(*Candida albicans*)、禾本科镰刀菌(*Fusarium graminearum*)、镰孢镰刀菌(*Fusarium vasinfectum*)、酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)和黑曲霉(*Aspergillus niger*)表现出无明显的生物活性;化合物60对1,

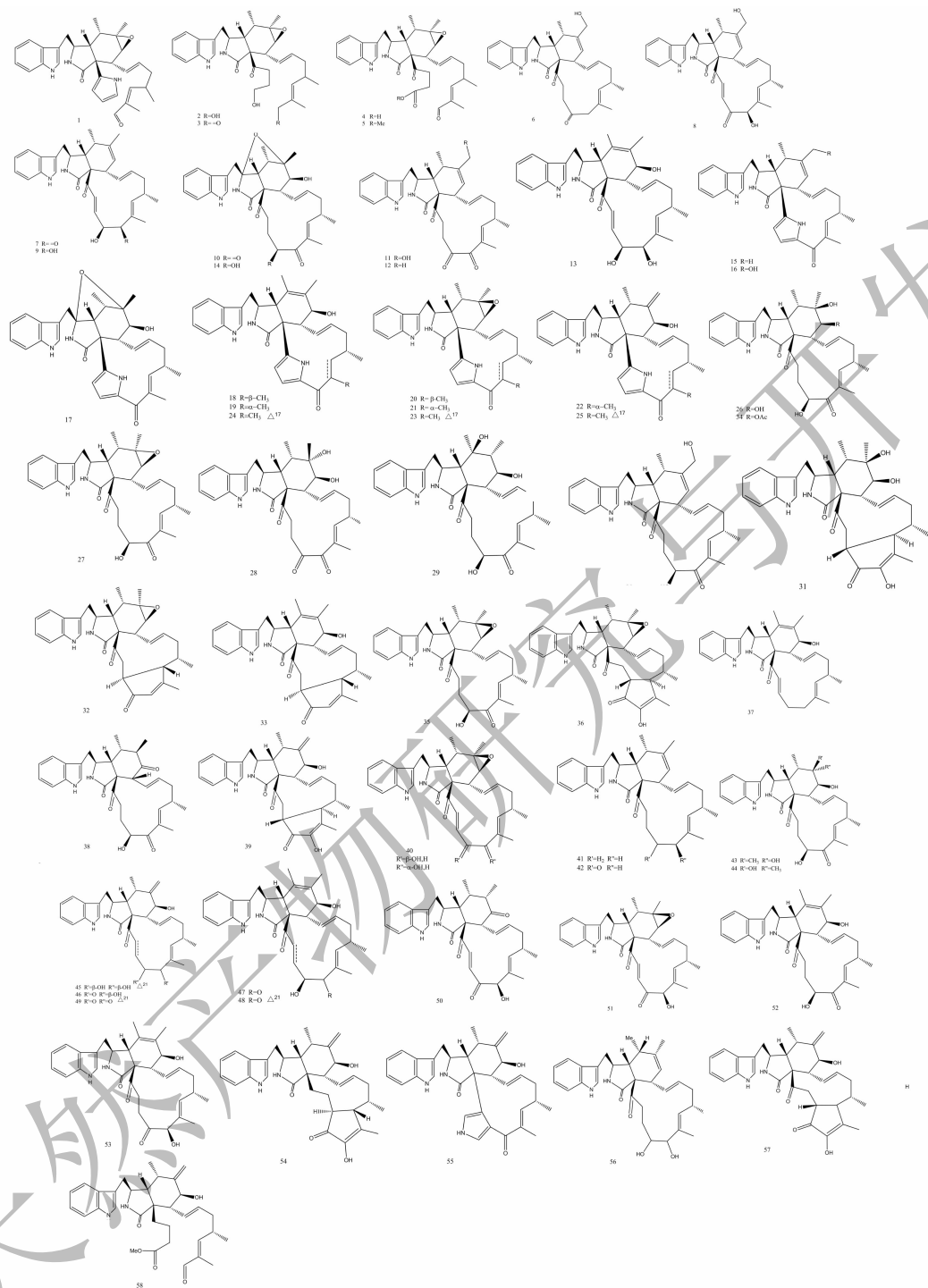


图1 化合物 1~58 的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of compounds 1~58

1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH) 和 2, 2-azino-bis-3-ethyl-benzothiazoline-6-sulfonicacid radical (ABTS + ·) 显示出较强的自由基清除能力, IC_{50} 值分别为 143.6 和 45.2 μM ^[25]。

1.3 吡啶酮类

化合物 uracil (69) 和 5-methyluracil (70) 是李明

从来源于植物白茅的内生菌 *C. globosum* IFB-WQ 中分离获得^[23]。

1.4 其它含氮化合物类

李明从植物白茅内生菌 *C. globosum* IFB-WQ 菌株的固体发酵产物中分离获得化合物 N-benzoylphenylalaninyl-N-benzoylphenylalaninate (71), 生物学活

性研究表明该化合物对人宫颈癌细胞株 (HeLa) 具有中等体外抑制活性^[23]。

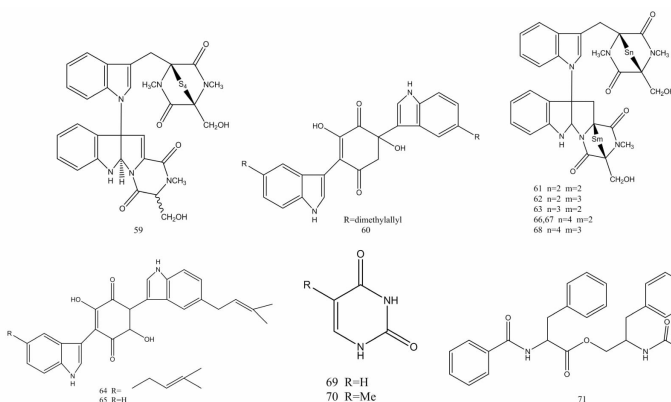


图2 化合物 59 ~ 71 的化学结构

Fig. 2 The chemical structures of compounds 59 ~ 71

2 嗜氮酮类

嗜氮酮类化合物 (azaphilones) 是一类结构新奇的真菌源聚酮类次级代谢产物, 含有异色满 (isochroman) 和异喹啉骨架, 大多数此类化合物都具有广泛的生物活性, 如抗肿瘤、降血脂、抗炎症、抗病毒和抗真菌等, 具有很广泛的应用前景^[26-29]。近几年新报道的 *C. globosum* 来源的嗜氮酮类化合物 72 ~ 85, 化学结构见图 3。

2015 年, Youn 等人从 *Wikstroemia wuarsi* 叶子中得到内生真菌 *C. globosum*, 从其代谢产物中获得 2 个新的化合物 Azaphilones chaetoviridins J (72) 和 K (73) 以及 7 个已知的化合物 chaetomugilin D (74)、11-epi-chaetomugilin I (75)、chaetomugilin I (76)、chaetomugilin N (77)、chaetomugilin J (78)、chaetomugilin E (79) 和 chaetomugilin F (80), 其中化合物 79 和 80 为 74 的衍生物。生物学活性检测显示, 化合物 75、76、78、79 和 80 可以抑制 NO 产生, 其 IC_{50} 值在 0.3 到 5.8 μM 之间; 化合物 75、76 和 78 在对 TNF- α 诱导 NF- κB 上显示出一定的生物学活性, 其 IC_{50} 值在 0.9 到 5.1 μM 之间^[26]。Chen 等人从来源于节肢动物犴鼠的 *C. globosum* TW1-1 菌株中, 分离获得 2 个新的嗜氮酮类衍生物 chaephilones A (81)、B (82) 和 4 个已知化合物 chaetomugilin Q (83)、chaetomugilin D (74)、11-epichaetomugilin A (84)、chaetomugilin S (85), 5 种人癌细胞株 (HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7、SW480) 细胞毒活性检测结果表明, 化合物 81 和 82 在浓度高达 40 μM 时均没有显示出细胞毒性^[30]。

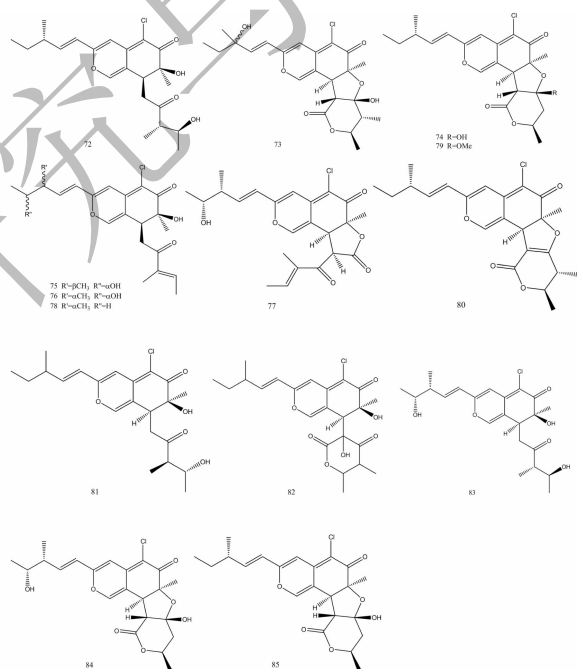


图3 化合物 72 ~ 85 的化学结构

Fig. 3 The chemical structures of compounds 72 ~ 85

3 萜类

萜类化合物是指存在自然界中分子式为 $(C_5H_8)_n$ 的烃类及其含氧衍生物, 普遍存在于植物界, 在动物界为数甚少。它们除以萜烃的形式存在外, 数目众多的是以各种含氧衍生物形式存在, 包括醇、醛、酮、羧酸、酯类以及甙等。Ruan 等从中国云南丽江市采集的枸杞样本中得到 *C. globosum* YNH-16 菌株, 从其代谢产物中分离出 1 种新的化合物 10,11-dihydroxylaureonitol (86), 该化合物在 PT 为

16.8 s 时显示弱的抗凝血活性^[24]。

4 酯类

酯类化合物是由无机酸或有机酸与醇进行酯化反应缩去水而成的一类化合物,广泛存在于自然界中。Eman 等从埃及土壤样品中得到的一株 *C. globosum* 菌株,从中分离到化合物(E)-methyl-2-hydroxy-6,6-dimethyl hept-3-enoate(87),该化合物对 MCF-7 和 HEPG-2 等 2 种细胞系的增殖表现出很强的抑制作用^[31]。

5 黄酮类

黄酮类化合物是一类存在于自然界的、具有 2-

苯基色原酮(flavone)结构的化合物,大多呈黄色或淡黄色,数量种类繁多、结构类型复杂多样,生物活性多样显著,受到国内外研究人员的广泛关注。Eman 等从埃及土壤样品中分离到 *C. globosum* 菌株,在其中获得化合物 Methyl-9-dihydro-8-trihydroxy-9-oxo-H-xanthe-1-carboxylate(88),该化合物在对 MCF-7 和 HEPG-2 等 2 种细胞系增殖具有抑制作用^[31]。

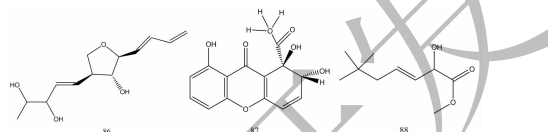


图 4 化合物 86~88 的化学结构

Fig. 4 The chemical structures of compounds 86~88

表 1 球毛壳菌天然产物

Table 1 Natural products of *Chaetomium globosum*

化合物类型 Types	化合物 Compounds	代谢菌株 Producing Strains	菌株来源 Source	生物活性 Bioactivity	参考文献 References
球毛壳素类 Chaetoglobosins	1~42	<i>C. globosum</i> TW1-1	<i>Armadillidium vulgare</i>	inhibitory activities, anti-HIV activities, cytotoxic activities	17-19
	43~49, 13, 35	<i>C. globosum</i> MCCC 3A00607	Deep-sea sediments, Indian Ocean.	antiproliferative activity	20
	50~53, 37, 47, 48	<i>C. globosum</i> CBS148.51	/a	cytotoxic activities	21
	54, 55	<i>C. globosum</i> SNSHI-5	Extreme environment, biochemical pool	cytotoxic activities	22
	56, 57, 35, 47	<i>C. globosum</i> IFB-WQ	<i>Imperata cylindrical</i>	cytotoxicity, AchE inhibitory activity	23
	58	<i>C. globosum</i> YNH-16	<i>Hydrocharis dubia</i> , Lijiang, China	anti-acetylcholinesterase activity, cytotoxicity	24
吡啶类生物碱 Chaetoglobosins	59~68	<i>C. globosum</i>	Soil, Xichang, Sichuan Province, China	antibacterial activities, DPPH radical scavenging	25
吡啶酮类 Indole alkaloid	69, 70	<i>C. globosum</i> IFB-WQ	<i>Imperata cylindrical</i>	-	23
其它含氮类 Other N-containing compounds	71	<i>C. globosum</i> IFB-WQ	<i>Imperata cylindrical</i>	cytotoxic activities	23
嗜氮酮类 Azaphiliones	72~80	<i>C. globosum</i>	<i>Wikstroemia uva-ursi</i>	antitumor activity	26
	81~85, 74	<i>C. globosum</i> TW1-1	<i>Armadillidium vulgare</i>	cytotoxic activities	30
萜类 Terpenes	86	<i>C. globosum</i> YNH-16	<i>Hydrocharis dubia</i> , Lijiang, China	anticoagulant activity	24
酯类 Esters	87	<i>C. globosum</i>	Soil, Egyptian	cytotoxicity	31
黄酮类 Flavonoids	88	<i>C. globosum</i>	Soil, Egyptian	cytotoxicity	31

/a: no Source was reported ; - : no bioactivity was reported

6 展望

天然产物一直是药物研发最有效、最快捷的途径,自 20 世纪发现青霉素、链霉素等重要抗生素以来,从微生物次生代谢产物发现新药及先导化合物一直是天然药物的热点研究领域^[32]。1976 年 Seki-

ta 等^[2]首次从 *C. globosum* 真菌中分离到球毛壳菌素至今,已发现 300 多个结构新颖的活性次生代谢产物。自 2015 年以来,共从 *C. globosum* 中分离获得次级代谢产物 88 个,其中新化合物有 43 个。这些化合物中大多数表现出很强的生物学活性,尤其是其中的细胞松弛素类生物碱,具有显著的抗炎、抗

肿瘤、抗菌等活性^[33-36]。从球毛壳菌来源看,主要分离自动物、土壤和植物,其比例依次为 54%、23% 和 20%;从分离到的化合物结构来看,广义生物碱类化合物(球毛壳素类,吡啶类等)占比例为 80%,嗜氮酮类化合物占 17%,其后依次为萜类、酯类、黄酮类,各仅占 1%。在分离的生物碱中,球毛壳素类化合物占 65%,是球毛壳菌真菌代谢的主要产物。

鉴于毛壳菌属真菌是结构多样性天然产物的巨大宝库,因此建议今后需要进一步加大以下三方面的研究:① 进一步开展毛壳菌属真菌资源的分离筛选。特别是要加大极端环境,如动植物内生环境、海洋和极热极冷环境中毛壳菌属真菌的分离筛选,获得更为丰富的毛壳菌属真菌资源,为天然产物的分离和开发奠定基础;② 充分发掘现有菌株的天然产物资源。采用 OSMAC(One strain many compounds)策略,即将菌株在不同培养基和培养条件下进行培养,充分发挥真菌代谢产物的合成潜力,以尽可能地获得更多的天然代谢产物。在此基础上,利用现代分离、分析技术对毛壳菌属真菌产物进行有效分离;③ 进一步加大毛壳菌属真菌天然化合物应用开发。结构复杂多样的天然产物是现代药物的重要组成部分和新药发现的重要源泉,据统计,超过 40% 的现代临床药物直接或间接地来源于天然产物^[32]。因此,应加大毛壳菌属真菌天然化合物特别是结构新颖化合物生物活性的探索,开展构效关系研究,以从中发现药物先导物或者药物,为人类健康与医药工业的发展做出贡献。

综上所述,随着 *C. globosum* 相关研究的不断开展以及技术的不断更新,该真菌一定会有更多的价值被研究者所发现并应用。

参考文献

- Zhang Q, et al. Chemical and bioactive diversities of the genus *Chaetomium* secondary metabolites [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2012, 12: 127-148.
- Sekita S, et al. Structures of chaetoglobosin A and B, cytotoxic metabolites of *chaetomium globosum* [J]. *Cheminform*, 1973, 4: 2109-2112.
- Fujimoto H, et al. immunomodulatory constituents from an Ascomycete, *Chaetomium seminudum* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(1): 98-102.
- Ge HM, et al. ChemInform abstract: chaetoglobins A and B, two unusual alkaloids from endophytic *Chaetomium globosum* culture [J]. *Cheminform*, 2009, 40: 5978-5980.
- Qin JC, et al. ChemInform abstract: bioactive metabolites produced by *Chaetomium globosum*, an endophytic fungus isolated from *Ginkgo biloba* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 40: 1572-1574.
- Li X, et al. Cytotoxic azaphilone alkaloids from *Chaetomium globosum* TY1. [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(10): 2945-2947.
- Wijeratne EMK, et al. A new dihydroxanthone from a plant-associated strain of the fungus *Chaetomium globosum*, demonstrates anticancer activity [J]. *Cheminform*, 2006, 14: 7917-7923.
- Park JH, et al. Antifungal activity against plant pathogenic fungi of chaetoviridins isolated from *Chaetomium globosum* [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2005, 252: 309-313.
- Borges WS, et al. Azaphilones from the endophyte *Chaetomium globosum* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(5): 1182.
- Li W, et al. Anti-phytopathogen, multi-target acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant activities of metabolites from endophytic *Chaetomium globosum* [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30: 2616-2619.
- Fatima N, et al. *Chaetomium*, endophytes: a repository of pharmacologically active metabolites [J]. *Acta Physiol Plant*, 2016, 38(6): 1-18.
- Jiang C, et al. New productions process of the antifungal chaetoglobosin A using cornstalks [J]. *Braz J Microbiol*, 2017, 48: 410-418.
- Jiao W, et al. Chaetoglobosins Q, R, and T, three further new metabolites from *Chaetomium globosum* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67: 1722-1725.
- 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.
- Wang Y, et al. Bioactive metabolites from *Chaetomium globosum* L18, an endophytic fungus in the medicinal plant *Curcuma wenyujin* [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3-4): 364-368.
- 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.
- 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.
- Chen C, et al. Armochaetoglobins K-R, anti-HIV pyrrole-based cytochalasans from *Chaetomium globosum* TW1-1 [J]. *Eur J Org Chem*, 2015, 2015: 3086-3094.