

- [15] Darmograi V N. Flavonoids of some species of the genera *Arenaria* and *Cerastium* [J]. *Khim Prirodo*, 1979, 15 (1): 93.
- [16] Wu F E, Koike K, Nikaido T, *et al.* Alkaloids from a Chinese medical plant, *Arenaria kansuensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37(3): 1808-1809.
- [17] Wu F E, Koike K, Nikaido T, *et al.* Terpenoids and flavonoids from *Arenaria kansuensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(8): 2281-2282.
- [18] Su F, Wang X M, Wang H Y, *et al.* The NMR study on a new glycoside of glycoside martynoside [J]. *Chin J Magn Reson* (波谱学杂志), 2000, 17(5): 369-374.

头孢霉属真菌次生代谢产物研究进展

毕韵梅¹, 毕旭滨², 陈远腾³, 谢金伦^{3*}

(1. 云南师范大学化学化工学院, 云南 昆明 650092; 2. 云南省畜牧兽医研究所, 云南 昆明 650224;

3. 云南省工业微生物发酵工程重点实验室, 云南 昆明 650091)

头孢霉(*Cephalosporium* Corda)系半知菌类(Fungi Imperfecti), 丛梗孢目(Moniliales), 丛梗孢科(Moniliaceae)中的一属真菌^[1]。头孢霉属真菌中的某些种, 可产生具有抗革兰阳性和阴性细菌及抗癌活性的次生代谢产物, 如产黄头孢霉、顶头孢霉等真菌可产生头孢菌素 C。因此, 对该属真菌次生代谢产物的研究, 是国内外学者们的重要研究课题。

关于头孢菌素 C, 已有许多专著。笔者仅简要综述已从此属真菌的次生代谢产物中分离到的其他化合物的结构、提取分离和生物活性。

1 二萜

1.1 结构: 1973 年 Dalziel^[2] 从头孢霉属真菌 *Cephalosporium aphidicola* Petch 中分离到一种新的四环二萜化合物 aphidicolin (I)。英国的 Hanson 等在对 aphidicolin 的生物合成途径的研究^[3] 中发现, 在发酵培养 3~4 周后, *C. aphidicola* 真菌以 aphidicolin 为主要代谢产物; 而在培养 8~9 周后, 该真菌进一步产生一些极性更大的 aphidicolin 衍生物^[4-6], 如 16 β -18-dihydroxyaphidicolan-17-oic acid (), 16 β -17-dihydroxyaphidicolan-18-oic acid (), methyl 16 β -17-dihydroxyaphidicolan-18-oate (), methyl 17-formyloxy-16 β -hydroxyaphidicolan-18-oate (), 其结构见图 1。

1.2 提取分离: *C. aphidicola* 真菌的发酵液用氯仿萃取, 萃取液经浓缩后, 放置结晶, 再用醋酸乙酯重结晶, 则可得 aphidicolin 的针状晶体。而对其衍生物的分离, 主要是对真菌发酵液的醋酸乙酯-正丁醇以及正丁醇提取物进行硅胶柱色谱分离。

1.3 活性: Aphidicolin 可通过干扰 DNA 聚合酶- α 而阻止有丝分裂细胞的分裂, 从而具有抗肿瘤活性^[7]。Arabshahi 等还发现 aphidicolin 通过 C-3 和 C-17 上的羟基与 DNA 聚合酶- α 键合。C-17 上的羟基被乙酰化的 aphidicolin 衍生物, 抑制 DNA 聚合酶- α 的活性减弱; aphidicolin 的 17, 18 位上羟基的二乙酰化和 3, 17, 18 位上羟基的三乙酰化衍生物则无活性^[8]。

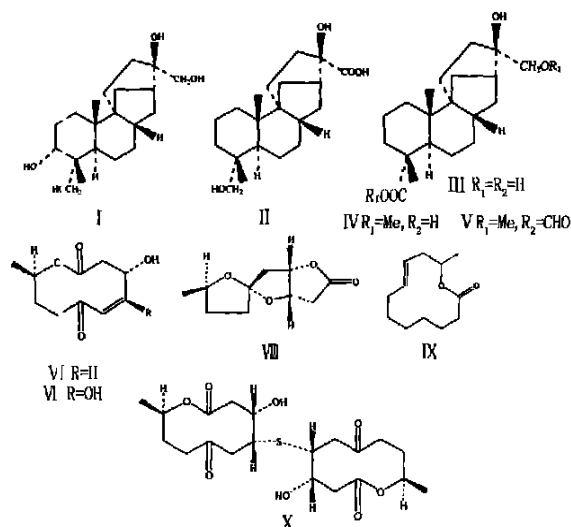


图 1 头孢霉属真菌产生的二萜类和内酯类化合物

Fig. 1 Diterpenoids and lactones from *Cephalosporium* Carda fungi

2 内酯

2.1 结构: *C. aphidicola* 真菌还能产生一系列被称为头孢内酯(cephalosporolides)的十元环内酯, 如头孢内酯 B (cephalosporolide B,), 头孢内酯 C (cephalosporolide C,) 和硫代双头孢内酯(thiobiscephalosporolide,)等次生代谢物(如: 头孢内酯 E, cephalosporolide E,)^[9,10]。另一种头孢霉属真菌瑞塞菲氏头孢 *C. recifei* NRRL 5161 能产生十二元环内酯 recifeiolid ()^[11,12]。

2.2 提取分离: 用醋酸乙酯萃取 *C. aphidicola* 真菌或 *C. recifei* 真菌发酵液, 再对萃取物进行硅胶柱色谱分离, 则可得相应的内酯化合物。

2.3 活性: 这些内酯化合物中的一些成员是甾体生物合成的抑制剂^[13]。

3 肽类化合物

* 收稿日期: 2003-12-18

3.1 结构: Kimura 等^[14]从真菌 *Cephalosporium* sp. KM388 的发酵液中, 分离到一种具有独特氨基酸(如脯氨酸、组氨酸、亮氨酸和醛基等)组成的肽类化合物 prohisin。另一种类似泽范霉素(zervamicins)结构的新的肽类抗生素 XR586, 也已从真菌 *Acremonium persicinum* Xenova 中分离出^[15], 这种肽类化合物分子中有大量的 α -氨基丁酸(Aib)残基, 在溶液中呈现一种螺旋形的结构。

3.2 提取分离: 对 prohisin 的分离, Kimura 采用真菌 *Cephalosporium* sp. KM388 的发酵液, 用活性炭吸附浓缩后, 通过 CM-Sephadex C-25 柱和 Amberlite XAD-4, 再用 Avicel SF 和反相 LKC-18F 制备薄层色谱分离得到 prohisin 纯品。将 *A. persicinum* 真菌的发酵液通过 Diaion HP20 树脂、Sephadex LH20 后, 再经半制备反相 HPLC 纯化, 可得到肽类抗生素 XR586。

3.3 活性: Prohisin 对蛋白酶有选择性的抑制作用, 它能抑制胰蛋白酶和硫蛋白酶(如木瓜蛋白酶等), 而对金属蛋白酶(如嗜热菌蛋白酶)和酸性蛋白酶(如胃蛋白酶)则无活性。肽类化合物 XR586 具有抗菌活性和毒性。

4 其他化合物

除上述几类化合物外, 从头孢霉属真菌的次生代谢物中, 还分离到 *L*-肉碱^[16]、外多糖^[17]和能抑制肝素酶的苷^[18]等化合物。最近笔者从 *Cephalosporium* sp. AL031 真菌中也分离到甾醇、青霉素、吡喃酮等化合物^[19, 20]。

5 结语

通过广泛查阅文献发现, 除头孢菌素外, 关于头孢霉属真菌次生代谢产物研究的报道不多。但从已报道的化合物来看, 头孢霉属真菌次生代谢产物结构特殊, 生物活性多样化, 因此, 值得深入研究。

References:

[1] Shao L P, Shen R X, Zhang S X, *et al.* *Taxonomy of Fungi* (真菌分类学) [M]. Beijing: China Forestry Publishing House, 1984.

[2] Dabziel W, Hesp B, Stevenson K M. The structure and absolute configuration of the antibiotic aphidicolin: a tetracyclic diterpenoid containing a new ring system [J]. *J Chem Soc Penkin Trans I*, 1973(7): 2841-2851.

[3] Hanson J R, Hitchcock P B, Jarvis A G, *et al.* Aphidicolane metabolites of *Cephalosporium aphidicola* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(3): 799-803.

[4] Hanson J R, Takahashi J A. The isolation of 16 β 18-dihydroxy-aphidicolan-17-oic acid from *Cephalosporium aphidicola* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(6): 1551-1552.

[5] Hanson J R, Truneh A. 16 β , 17-Dihydroxyaphidicolan-18-oic acid, a minor diterpenoid metabolite of *Cephalosporium aphidicola* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 47(3): 423-424.

[6] Ackland M J, Hanson J R. Studies in terpenoid biosynthesis Part 30. The acetate and mevalonate labeling patterns of the diterpenoid, aphidicolin [J]. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1984(5): 2751-2754.

[7] Ikegami S, Taguchi T, Ohashi M, *et al.* Aphidicolin prevents mitotic cell division by interfering with the activity of DNA polymerase- α [J]. *Nature*, 1978, 275(5): 458-459.

[8] Arabshahi L, Brown N, Khan N, *et al.* Inhibition of DNA polymerase alpha by apidicolin derivatives [J]. *Nucleic Acid Res*, 1988, 16(11): 5170-5113.

[9] Ackland M J, Hanson J R, Hitchcock P B. The structure of thiobiscephalosporolide A, a dimeric pentaketide macrolide from *Cephalosporium aphidicola* [J]. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1984(5): 2755-2757.

[10] Ackland M J, Hanson J R, Hitchcock P B. Structures of the cephalosporolides B—F, a group of C₁₀ lactones from *Cephalosporium aphidicola* [J]. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1985(2): 843-847.

[11] Vesonder R F, Stodola F H, Rohwedder W K. Formation of the δ -lactone of 3, 5-dihydroxydecanoic acid by the fungus *Cephalosporium recifei* [J]. *Can J Biochem*, 1971, 50(4): 363-365.

[12] Vesonder R F, Stodola F H, Wickerham L J, *et al.* 11-Hydroxy-trans-8-dodecenoic acid lactone, a 12-membered ring compound from a fungus [J]. *Can J Chem*, 1971, 49(12): 2029-2032.

[13] Farooq A, Gordon J, Hanson J R, *et al.* Two C₁₀ lactones from *Cephalosporium aphidicola* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 38(2): 557-558.

[14] Kimura T, Tsuchiya K, Qmura S. Prohisin, new thiol protease inhibitor produced by *Cephalosporium* sp. KM388 [J]. *Agric Biol Chem*, 1984, 48(6): 1685-1686.

[15] Sharman G J, Try A C, Williams D H. Structure elucidation of XR586, a peptaibol-like antibiotic from *Acremonium persicinum* [J]. *Biochem J*, 1996, 320(3): 723-728.

[16] Nakahama K, Izama M, Kanamaru T, *et al.* Manufacture of *L*-carnitine with *Cephalosporium* and *Acremonium* [P]. JP: 07170990, 1995-07-11.

[17] Gomoiu I. Exopolysaccharides production by strains of *Cephalosporium* and *Schizophyllum* [J]. *Rev Roum Biol Ser Biol Veg*, 1995, 40(1): 65-68.

[18] Ko H R, Kim B Y, Oh W K. CRM646-A and -B, novel fungal metabolites that inhibit heparinase [J]. *J Antibiot*, 2000, 53(2), 211-214.

[19] Bi Y M, Wang H Q, Chen Y T, *et al.* Studies on chemical constituents of mycelium of fungus *Cephalosporium* sp. AL031 (I) [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2001, 24(8): 568-569.

[20] Bi Y M, Wang H Q, Xie J L, *et al.* Studies on chemical constituents of mycelium of fungus *Cephalosporium* sp. AL031 (II) [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2003, 26(1): 21-22.

2005 年《中国中西医结合杂志》征订启事

《中国中西医结合杂志》是由中国科协主管, 中国中西医结合学会和中国中医研究院主办的, 全国性中西医结合综合性学术期刊, 本刊设有: 述评、专题笔谈、临床论著、实验研究、博士之窗、论著摘要、学术探讨、思路与方法学、基层园地等栏目。

本刊为大 16 开本, 月刊, 国内外公开发行; 2005 年每期 96 页, 全部用铜版纸印刷, 国内定价为 10.00 元/期, 全年定价 120.00 元 国内邮发代号: 2-52, 国外代号: M 640 可直接汇款至本社邮购, 地址: 北京西苑操场 1 号中国中西医结合杂志社, 邮编 100091; 电话: 010-62886827, 传真: 010-62877592