

- Med*, 1992, 58(5): 454-458.
- [15] Murthy R S R, Basu D K, Murti V V S. Antifertility activity of (+) gossypole [J]. *Curr Sci*, 1981, 50(2): 64-66.
- [16] Waller D P, Bunyaphrathasara N, Martin A, *et al.* Effect of (+)-gossypol on fertility in male hamsters [J]. *J Androl*, 1983, 4(4): 276-279.
- [17] Johnson I J, Gandhidasan R, Murugesan R. Cytotoxicity and superoxide anion generation by some naturally occurring quinones [J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26(9-10): 1072-1078.
- [18] Hewage C M, Bandara B M R, Karunaratne V, *et al.* Antibacterial activity of some medicinal plants of Sri Lanka [J]. *J Natl Sci Counc Sri Lanka*, 1998, 26(1): 27-34.
- [19] Benhaim P, Mathes S J, Hunt T K, *et al.* Induction of neutrophil Mac-1 integrin expression and superoxide production by the medicinal plant extract gossypol [J]. *Inflammation*, 1994, 18(5): 443-458.
- [20] Nagappa A N, Cheriyan B. Wound healing activity of the aqueous extract of *Thespesia populnea* fruit [J]. *Fitoterapia*, 2001, 72(5): 503-506.
- [21] Kavimani S, Ilango R, Karpagam S, *et al.* Anti-steroidogenic activity of floral extract of *Thespesia populnea* Corr. in mouse ovary [J]. *Indian J Exp Biol*, 1999, 37(12): 1241-1242.

高等真菌次生代谢产物及其生物活性

刘吉开, 胡琳, 丁智慧, 高锦明, 董泽军, 谭建文

(中国科学院昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650204)

摘要: 对本研究组近年来进行的高等真菌化学成分及生物活性研究情况进行了综述。从地花菌 *Albatrellus confluens* 中分离鉴定出一个具有 VR1 受体拮抗作用 (IC_{50} 5 μ mol/L) 结构新颖的化合物 (1); 从大红菇 *Russula lepida* 中分离鉴定出新的抗真菌、farnesyl 转移酶抑制活性的萜类化合物 (2~8); 从干巴菌中鉴定出不寻常的多苯乙酰化联三苯类化合物 (9~15)。从块菌 *Tuber indicum* 和 *Russula cyanoxantha*, *Polyporus ellisii* 中发现系列活性鞘脂 (16~21), 同时在肉球菌 *Engleromyces gotzii* 和金耳 *Tremella aurantilba* 中发现结构奇特的化合物 (22, 25), 从硫磺菌 *Laetiporus sulphureus* 中鉴定出引起视觉活性化合物 (26, 27)。

关键词: 高等真菌; 次生代谢; 生物活性

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2003)01-0084-03

Secondary metabolites of higher fungi and their biological activity

LIU Ji-kai, HU Lin, DING Zhi-hui, GAO Jin-ming, DONG Ze-jun, TAN Jian-wen

(State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, CAS, Kunming 650204, China)

Key words: higher fungi; secondary metabolites; bioactivity

药物开发的成功主要取决于筛选模型的治疗价值和尽快鉴定出先导化合物并通过构效关系研究来优化先导结构。各种生物来源结构多样的小分子天然产物是寻找先导化合物的重要源泉。其中真菌属于“创造系数”特别高的生物, 含有大量结构多样的次生代谢产物。云南省由于其独特的地理环境和气候条件具有非常丰富的生物资源。我们把重点放在云南的高等真菌上。通过收集子实体、菌种收藏、发酵培养、生物活性筛选和化学研究发现了一系列新的天然产物和生物活性化合物。化合物 1~27, 35, 36 的化学结构见图 1。本文简述其研究进展。

1 地花菌中一个作用于 VR1 受体结构新颖的化合物^[1]

VR1 (vanilloid receptor) 受体是近年来证实的一个与疼痛有关的重要受体, 寻找可以口服吸收又没有刺激性的

VR1 受体激动剂被认为对研究开发新的无成瘾性镇痛药具有重要意义^[2,3]。从云南地花菌 *Albatrellus confluens* 中分离鉴定出一个结构新颖的化合物, 命名为 albaconol (1)。通过生物活性试验发现该化合物具有 VR1 受体拮抗作用, 其 IC_{50} 为 5 μ mol/L。

2 大红菇中新的萜类化合物及其抗真菌、farnesyl 转移酶抑制活性^[4,5]

红菇科是担子菌中一个大科^[6]。其中乳菇的次生代谢产物研究得相当充分, 但红菇却很少引起注意^[7]。大红菇 *Russula lepida* 子实体粗提物显示出抗肿瘤活性^[8], 但活性成分一直不清楚。从其子实体中我们分离鉴定出 4 个新的三萜和 3 个倍半萜化合物 (2~8), 其中 3, 4 和 8 的 A 环在 3, 4 位断裂, 这在自然界还是首次发现。5~7 这一类型的倍半萜

收稿日期: 2002-01-20

基金项目: 云南省自然科学基金 (2000B0066M, 2000B0067M); 国家自然科学基金 (39969005)

作者简介: 刘吉开 (1962-), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 近年来主要从事高等真菌化学及其生物活性研究, 已发表论文 80 余篇 (大多在 SCI 收录刊物上), 申请国内外专利 7 项。

也相当稀少。化合物 2 显示出抗真菌活性(YNG-CA, IC_{50} 2.9 $\mu\text{g/mL}$; YNG-CG, IC_{50} 2.3 $\mu\text{g/mL}$), 化合物 3 显示出 farnesyl 转移酶抑制活性(IC_{50} 24 $\mu\text{g/mL}$)。

3 干巴菌中不寻常的多苯乙酰化联三苯类化合物^[9,10]

干巴菌 *Thelephora ganbajun* 是生长在云南的一种美味

食用菌, 有一种独特的气味。令人感到意外的是从该菌的子实体中鉴定出 7 个新的多苯乙酰化联三苯类化合物(9~15)。多苯乙酰基取代在联三苯类化合物中还没有报道过。近年来有报道联三苯类化合物具有多种生物活性^[11~14], 如 5-脂氧化酶抑制、抗昆虫、抗菌等。

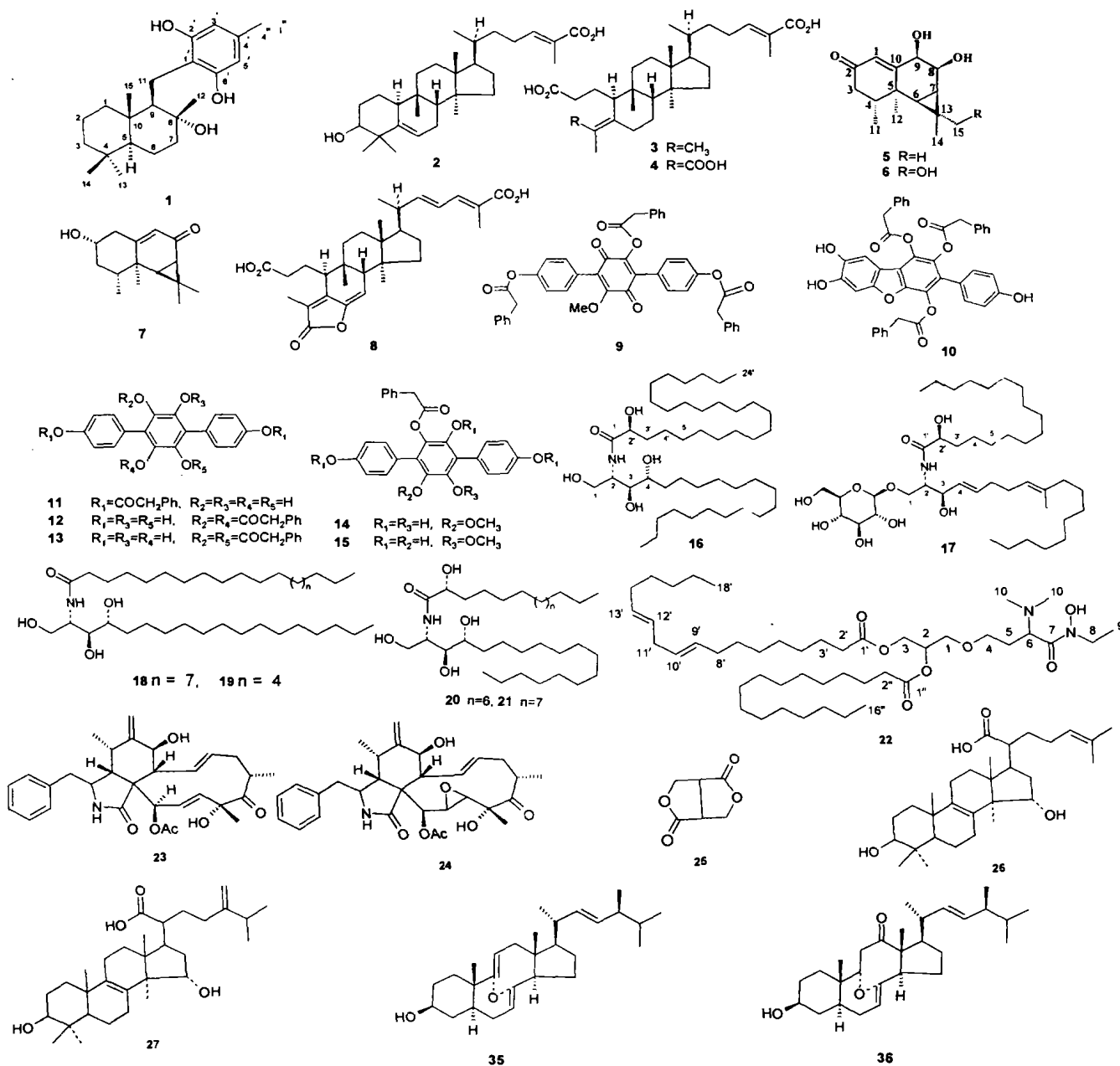


图 1 化合物 1~27, 35, 36 的化学结构

Fig. 1 Structures of compounds 1-27, 35, 36

4 块菌 *Tuber indicum* 和 *Russula cyanoxantha*, *Polyporus ellisii* 中的活性鞘脂

鞘脂类化合物近年来引起人们广泛注意, 它参与调节细胞多种生物学过程, 如生物信息传递、抗原抗体反应等, 因此具有多种功能。近来有越来越多的报道关于这些化合物的活性如抗肿瘤、免疫调节、保肝等^[15,16]。最近我们报道了从 *Russula cyanoxantha* 和 *Polyporus ellisii* 中发现两个新的鞘

脂类化合物(16, 17)^[17,18]。

块菌被称为“黑色钻石”, 是一种生长在地下的一种蘑菇, 味道十分鲜美, 具有非常大的商业价值。从云南产的印度块菌中除我们报道的新菌株外^[19], 首次分离得到 4 个新的鞘脂类化合物(18~21)。初步生物活性表明化合物 20 具有弱的磷脂酶(PLA_2)抑制活性。

5 肉球菌、金耳和硫磺菌中一些有趣的化合物

肉球菌 *Engleromyces gotzii* 生长在高山竹子上,民间用来消炎和抗感染。从该菌中除分离鉴定了 2 个 cytochalasin (23,24) 类化合物外,还分离得到一个结构新奇的含氮化合物(22)^[20]。此外从金耳 *Tremella aurantilba* 中鉴定了一个结构高度对称的化合物(25)^[21]。

Appleton 报道硫磺菌 *Laetiporus sulphureus* 能引起小孩幻觉^[22]。但究竟是什么化学成分起作用一直不清楚。我们从该菌子实体中分离得到了 2 个主要成分(26,27)。这些化合物在猴体内试验(im 3.8 mg/kg)中显示具有多巴胺 D₂ 受体激动样作用。多巴胺 D₂ 受体激动剂临床上用来治疗帕金森氏症。

6 用高等真菌中大量来源的阿洛糖醇为原料合成(3S, 4R, 5S, 6R)四羟基氮卓糖

由于氮卓糖具有多种潜在的用途如治疗癌症、糖尿病,在过去几年里氮卓糖引起很多有机化学家和药物化学家的浓厚兴趣。很多高等真菌含有大量阿洛糖醇。我们利用高等真菌来源的阿洛糖醇为原料首次合成了(3S, 4R, 5S, 6R)四羟基氮卓糖(34)。

7 紫色粉孢牛肝菌中 2 个新颖的裂甾醇

紫色粉孢牛肝菌 *Tylopilus plumbeoviolaceus* 是生长在云南一种不可食的具有苦味的蘑菇。从其子实体中分离鉴定了 2 个新化合物 tylopiol A (35) 和 tylopiol B (36), 见图 1。它们的基本骨架是麦角甾醇但 C-8, C-9 处断裂形成烯醚, 这种结构十分稀少, 类似的化合物只有海绵中报道的化合物 jereisterol A。结构由 X 晶体衍射得到确定^[23]。

致谢:感谢中国科学院昆明植物研究所刘培贵教授和王向华女士在采集原料和鉴定标本方面给予的支持。感谢德国拜耳公司 Henkel T, Mueller H, Stadtler M, Hellwig V, Wittka R, Mauer F 和 Freitag J 博士, 法国 Pierre-Fabre 公司 Duflos A 和 Etievant C 博士, 法国 CNRS 的 Guyot M 教授以及中国科学院昆明动物研究所马原野教授在生物活性测定方面给予的帮助。

References:

- [1] Ding Z H, Dong Z J, Liu J K. Albaconol, a novel prenylated resorcinol (= benzene-1, 3-diol) from basidiomycetes *Albatrellus confluens* [J]. *Helv Chim Acta*, 2001, 84(1): 259-262.
- [2] Rouhi A M. Vanilloids; hot relief for pain [J]. *Chem Eng*, 1998, 26(1): 26.
- [3] Szallasi A, Biro T, Szabo T, et al. A non-pungent triprenyl phenol of fungal origin, scutigeral, stimulates rat dorsal root ganglion neurons via interaction at vanilloid receptors [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 126(6): 1351.
- [4] Tan J W, Dong Z J, Liu J K. New terpenoids from basidiomycetes *Russula lepida* [J]. *Helv Chim Acta*, 2000, 83(12): 3191-3197.
- [5] Tan J W, Dong Z J, Liu J K. A new sesquiterpenoid from *Russula lepida* [J]. *Acta Bot Sin*, 2001, 43(3): 329-330.
- [6] Witthaker R H. New concepts of kingdoms of organisms [J]. *Science*, 1969, 163: 150-167.
- [7] Vidari G, Che Z, Garlaschelli L. New nardosinane and aristolane sesquiterpenes from the fruiting bodies of *Russula lepida* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 6073-6076.
- [8] Yuan M, Sun P. *Sichuan Mushrooms* (四川菌类植物) [M]. Chengdu: Sichuan Academic Press, 1995.
- [9] Hu L, Gao J M, Liu J K. Unusual poly (henylacetyloxy)-substituted 1, 1 : 4', 1"-terphenyl derivatives from fruiting bodies of the basidiomycete *Thelephora ganbajun* [J]. *Helv Chim Acta*, 2001, 84: 3342-3349.
- [10] Hu L, Liu J K. Two novel phenylacetoxylated *p*-terphenyls from *Thelephora ganbajun* Zang [J]. *Z Naturforsch*, 2001, 56c: 983-987.
- [11] Takahashi C, Yoshihira K, Natori S, et al. The structures of toxic metabolites of *Aspergillus candidus*. I. The compounds A and E, cytotoxic *p*-terphenyls [J]. *Chem Pharm Bull*, 1976, 24: 613-620.
- [12] Kawada K, Arimura A, Tsuru T, et al. Total synthesis of kawprein, a highly potent and novel immunoglobulin E antibody suppressant [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 973-975.
- [13] Belofsky G N, Gloer K B, Gloer J B, et al. New *p*-terphenyl and polyketides metabolites from the sclerotia of *Penicillium raistrickii* [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61: 1115.
- [14] Takahashi A, Takemoto A, Nozoe S. 5-Lipoxygenase inhibitors isolated from the mushroom *Boletopsis leucomelas* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40: 3194-3196.
- [15] Kolter T, Sandhoff K. Sphingolipids-their metabolic pathways and the pathobiochemistry of neurodegenerative diseases [J]. *Angew Chem Int Edit*, 1999, 38: 1532-1568.
- [16] Hannun Y A, Bell R M. Function of sphingolipids and sphingolipid breakdown products in cellular regulation [J]. *Science*, 1989, 243: 500-507.
- [17] Gao J M, Dong Z J, Liu J K. A new ceramide from the basidiomycete *Russula cyanoxantha* [J]. *Lipids*, 2001, 36(2): 175-180.
- [18] Gao J M, Hu L, Dong Z J, et al. New glycosphingolipid containing an unusual sphingoid base from the basidiomycete *Polyporus ellisii* [J]. *Lipids*, 2001, 36(5): 521-527.
- [19] Gao J M, Hu L, Liu J K. A novel sterol from Chinese truffles *Tuber indicum* [J]. *Steroids*, 2001, 66(10): 771-775.
- [20] Liu J K, Tan J W, Dong Z J, et al. Neoengleromycin, a novel compound from *Engleromyces goetzii* [J]. *Helv Chim Acta*, 2002, 85: 1439-1442.
- [21] Ding Z H, Lin J P, Liu J K. Tremellin, a novel symmetrical compound from the basidiomycete *Tremella aurantialba* [J]. *Helv Chim Acta*, 2002, 85: 882-884.
- [22] Appleton R E, Jan J E, Kroeger P D. *Laetiporus sulphureus* causing visual hallucinations and ataxia in a child [J]. *Can Med Assoc J*, 1988, 139(1): 48-49.
- [23] Wu S H, Luo X D, Ma Y B, et al. Two novel secoergosterols from the fungus *Tylopilus plumbeoviolaceus* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63: 534-536.