

·学科进展与展望·

高等真菌化学成分及其生物活性的研究

刘吉开*

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

[摘要] 西南地区孕育着丰富的高等真菌资源,高等真菌物种多样性及生物量之高举世公认。利用西南地区丰富的高等真菌资源,从中寻找和发现新的药物和先导化合物具有重要的现实价值和长远的战略意义。文中简叙了该项目近年来取得的研究进展。

[关键词] 高等真菌,天然产物,生物活性

我国约有真菌 18 万种,90% 以上还没有认识,是很重要的国家战略生物资源。真菌在维护人类健康方面发挥着非常重要的作用。在国际上,从有限的真菌资源中先后发现了一系列治疗人类重大疾病的药物或先导化合物,并处于一个上升的发现高峰期。

西南地区有着古老的地史,地貌地形错综复杂,立体型的多种气候环境带并存,物种、植被及生态类型多种多样,使之该地区被列为具有国际意义的生物多样性研究的关键地区。该地区孕育着丰富的高等真菌资源,高等真菌物种多样性及生物量之高举世公认,分布在该地区的子囊菌和担子菌种类约占我国高等真菌的 80% 以上,同时该地区还存有大量的特有、特殊及珍稀濒危物种。此外,该地区环境与真菌演化发展关系复杂,在青藏高原和横断山脉形成和抬升过程中,许多高等真菌和植物间的协同进化关系有待人们去认识。

真菌生物合成的“创新指数”(creative index, CI)高,真菌中发现的化学成分结构新颖。一系列非常有用的药物或先导化合物从真菌中先后被发现(如 penicillin, cyclosporin, acarbose, merinolol),使人们对真菌刮目相看。在长期进化过程中,自然界许多生物体在争夺食物和生存空间的争斗中建立和发展起一套化学防御体系以对付竞争者。生物体所使用的“化学武器”随着进化变得越来越精致,往往是在接收到“侵略信号”时即启动和使用这套系统,并且可能随着“敌人”的不同和“受侵犯”程度的不同而反应有所不同。如何理解这些生物体之间的关

系,并利用这种关系来产生对人类有用的物质,是一个值得探索和研究的重要领域。也就是说真菌天然产物经过了“进化预选”(evolutionary pre-selected)。真菌这些性质对发现创新药物或先导化合物具有重要价值,并有可能提供新的治疗策略和新的作用机理。

近些年来,高等真菌在制药工业界愈来愈引起人们的重视。一方面是因为从高等真菌中不断发现结构新颖和具有显著生物活性的化合物,且结构变化大。这种化学分子的结构多样性对于药物(或农药)的发现具有重要意义。另一方面高等真菌不仅可以直接用子实体作为研究材料,而且可以收藏菌种,很多种类可以较方便地发酵培养,一旦发现有应用价值的化合物,就有可能通过发酵解决工业化生产的资源来源问题。利用西南地区丰富的高等真菌资源,从中寻找和发现新的药物和先导化合物具有重要的现实价值和战略意义。

从 1998 年始我们系统地开展了西南高等真菌化学成分及其生物活性的研究。到目前为止已完成了 100 余种云南产野生高等真菌的化学成分研究,并对高等真菌子实体和发酵液提取物进行了多方面的活性筛选,分离鉴定了 300 余个不同类型的化合物,其中有 150 多个新化合物,包括 4 个新的结构骨架类型,发现了一系列结构新颖、有价值的生物活性物质,截至目前,该项目已在国际期刊上发表 SCI 收录论文 70 余篇。本项目研究成果曾获得 2003 年度国家自然科学基金二等奖。在美国《化学评论》和日本《杂环》杂志上发表了结合我们在高等真菌化学和活

* 2002 年度国家杰出青年科学基金获得者。

本文于 2007 年 1 月 10 日收到。

性研究方面的专题综述^[1-3]。先后有5个化合物入选 *Nat. Prod. Rep.* “热点化合物”。其中有意义的是从地花菌 (*Albatrellus confluens*) 中发现了作用于肿瘤信号分子传导并诱导细胞凋亡的活性成分, 以及抗植物病原菌活性成分等^[4-6]。从高等真菌炭球菌 (*Daldinia concentrica*) 发酵液中发现一种具有阻断艾滋病病毒和细胞融合的新化学物质, 该研究结果已经申请了国际专利并已公开^[7]。长期以来, 科学家对在地质沉积物和石油中发现的 A 环 1, 2, 3, 4 或 B 环 6 位上带有甲基的芳香化甾体, 一直迷惑不解, 因其可能的甾类前体在活的生物体中从未被发现。从炭球菌中还分离到了两个新的 A, B 环芳香化甾体, 这是此类化合物首次被发现存在于活的生物体中。其中化合物 B 在 1 位上带有一个甲基, 这非常罕见。通过分析认为, 这类化合物的产生源于其甾类前体在微生物作用下的转化, 化合物 A 和 B 正是科研人员长期一直寻找的存在于地质沉积物中的芳香化甾体在活的生物体中的甾类前体, 它们在生物活体中的存在, 显示微生物在最初的地质沉积过程中起了某种关键作用^[8]。从云南高等真菌韧革 (*Boreostereum vibrans*) 发酵液中分离鉴定出一种结构新颖并具有很强胰脂肪酶抑制活性的天然活性物质——韧革菌素 (vibrallactone)。目前, 肥胖症已经成为世界性问题, 无论是发达国家还是发展中国家发病率均呈快速上升趋势。全球有超过 2.5 亿成年人患肥胖症, 另外至少 5 亿人超重。超重带来一系列健康问题如心血管疾病、高血压、糖尿病等。脂代谢通常维持着人体内脂的合成和降解的平衡。此平衡一旦被打破即引起肥胖症。脂代谢调节剂可用来控制这些紊乱。国际大制药公司 Aventis-Sanofi 曾申请了一个专利保护其发现的减肥化合物 percyquinnin。我们通过研究发现, 该公司所声明保护的化合物实际上和我们发现的化合物是同一物质, 但他们结构鉴定有误, 保护了一个化学结构错误的化合物。我们在申请了专利, 覆盖了 Aventis-Sanofi

专利后, 近日又在美国化学会刊物《有机快报》上发表了研究结果^[9]。

综上所述, 西南丰富的高等真菌资源中蕴藏着结构新颖、变化多样和具有显著生物活性的化合物, 属于十分重要的研究领域, 它的经济价值和药用潜力越来越受到人们的重视^[10]。

致谢 本项研究得到国家自然科学基金杰出青年基金(30225048)和面上基金(30470027)的资助。

参 考 文 献

- [1] Liu J K. N-containing Compounds from Macromycetes. *Chem Rev.* 2005, 105: 2723—2744.
- [2] Liu J K. Natural Terphenyls, Development since 1877. *Chem Rev.* 2006, 106: 2209—2223.
- [3] Liu J K. Biologically Active Substances from Mushrooms in Yunnan, China. *Heterocycles*, 2002, 57: 157—167.
- [4] Mao Ye, Ji-Kai Liu, Zhong-Xin Lu et al. Grifolin, a potential antitumor natural product from the mushroom *Albatrellus confluens*, inhibits tumor cell growth by inducing apoptosis in vitro. *FEBS Letter*, 2005, 579: 3437—3443.
- [5] Du-Qiang Luo, Fei Wang, Xiao-Ying Bian et al. Rufuslactone, a New Antifungal Sesquiterpene from the Fruiting Bodies of the Basidiomycete *Lactarius rufus*. *J Antibiot*, 2005, 58: 456—459.
- [6] Du-Qiang Luo, Hong-Jun Shao, Hua-Jie Zhu et al. Activity *in vitro* and *in vitro* against Plant Pathogenic Fungi of Grifolin Isolated from the Basidiomycete *Albatrellus dispansus*. *Z Naturforsch*, 2005, 60c: 50—56.
- [7] WO 2005037841.
- [8] Xiang-Dong Qin, Ji-Kai Liu. Natural Aromatic Steroids as Potential Molecular Fossils from the Fruiting Bodies of the Ascomycete *Daldinia concentrica*. *J Nat Prod*, 2004, 67: 2133—2135.
- [9] Dong-Ze Liu, Fei Wang, Tou-Gen Liao et al. Vibrallactone: A Lipase Inhibitor with an Unusual Fused β -Lactone Produced by Cultures of the Basidiomycete *Boreostereum vibrans*. *Org Lett*, 2006, 8: 5749—5752.
- [10] 刘吉开编著, 高等真菌化学. 北京: 中国科学技术出版社, 2004.

BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM HIGHER FUNGI

Liu Jikai

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

Abstract As a part of our search for naturally occurring bioactive metabolites of mushrooms, we have investigated the chemical constituents of more than 100 Basidiomycetes and Ascomycetes fungi, and isolated over 300 including 150 new terpenoids, phenolics and nitrogen-containing compounds. The isolation, structural elucidation and biologically activity of the natural products from the higher fungi are briefly discussed.

Key words Higher fungi, natural products, bioactivities