

## 微生物产生物碱研究的进展和展望

李家藻

(中国科学院西北高原生物研究所, 西宁)

到 1977 年为止, 已报道从微生物中分离到的已命名的生物碱共 165 种。其中除 37 种 (22.3%) 是在动植物组织中也含有的外, 都是在微生物中新发现的。产生生物碱的微生物, 包括分属于真菌、细菌和放线菌的 29 科、45 属、120 种、本文拟就这方面的研究作一综述。

### 各类微生物产生物碱

#### 一、真菌生物碱

产生物碱的真菌中, 研究得较多较早的是麦角菌 (*Claviceps* spp.)。它寄生在麦类子房中形成菌核 (麦角), 含有多生物碱。由于它会使误食的人畜中毒, 引起了研究工作者的注意。Tanret<sup>[1]</sup> 1875 年首次从黑麦的麦角中提取出生物碱麦角亭宁 (Ergotinine)。Bonnes<sup>[2]</sup> 首次用玉米培养基成功地培养了麦角菌, 并从菌丝体中得到了生物碱。之后, 各国科学工作者从黑麦、雀麦等麦类作物和其它杂草上分离到不同种、型的麦角菌株。并从这些菌株的培养物中分离到一系列麦角生物碱。其中有些可作医药, 如麦角新碱是迄今所知毒性最低、效果最好的分娩促进剂; 麦角胺和麦角毒有收缩血管、收缩子宫、刺激中枢神经系统、抗 5-羟色胺和抑制肾上腺素的作用, 可用于减轻偏头痛、抑制泌乳; D-麦角酸二乙胺可刺激中枢神经系统, 用于治疗某些精神病; 1-甲基-D-麦角酸丁醇酰胺有抗 5-羟色胺作用, 可用于预防偏头痛, 抑制某些癌肿。

在麦角菌的分类、麦角生物碱产生菌种的选育和麦角生物碱发酵条件、生物合成途径方面, Abe, Arcamore, Hofmann 等进行过较深入的工作。Abe 等<sup>[3]</sup> 建议的含甘露醇为碳源、以丁二酸铵为氮源的培养基, 较适于产生麦角生物碱。后来 Hofmann<sup>[4]</sup> 发现以葡萄糖或蔗糖代替昂贵的甘露醇, 有时能得到更好的结果。有时添加金属盐类有助于提高生物碱的产量。Abe 等还证明用氨基酸或其盐类代替丁二酸铵有助于增加生物碱产量。

Arcamore 等<sup>[5]</sup> 和 Tonolo 等<sup>[6]</sup> 在优良菌种选育方面作了出色的工作, 对麦角生物碱的工业发酵生产作出了重要贡献。他们把不感染黑麦子房的雀稗麦角

(*Claviceps paspali*) 接种在萌发的黑麦胚芽上, 从染病胚芽组织中分离出可较强地感染黑麦子房, 并在深层培养中能产生少量 (20 微克/毫升) 生物碱的菌株。再经几次选种, 得到生物碱产量可高达 5 毫克/毫升的菌株。该菌株主要发酵产物是 D-麦角酸甲基甲醇酰胺, 水解后获得的麦角酸可用于合成麦角胺、麦角新碱、1-甲基-D-麦角酸丁醇酰胺和其它肽类生物碱。

Abe 等<sup>[3]</sup> 和 Ohashi 等<sup>[7]</sup> 在研究麦角生物碱的生物合成途径时发现, 麦角菌的无细胞系统可使田麦角碱 (Agroclavine) 和野麦角碱 (Elymoclavine) 互为转化, 并可将其麦角碱转化为肽型生物碱。Sajdl 等<sup>[8]</sup> 发现麦角菌的无细胞系统能将裸麦角碱 (Chanoclavine) 转变为田麦角碱, 转变率为 21%。雀稗麦角菌不仅能将 32% 的裸麦角碱转变为田麦角碱, 并能将 14% 的野麦角碱转变为裸麦角碱。这些现象说明麦角菌体内存在具有这种转化功能的酶系统。Ohashi 等<sup>[7]</sup> 发现能合成麦角生物碱的野麦型菌株 HA-6 和冰草型菌株 KK-2 的无细胞系统能从标记 <sup>14</sup>C-色氨酸和 4( $\gamma$ ,  $\gamma$ -二甲基丙烯基)-色氨酸-H<sup>+</sup> 合成毛麦角碱 (Setoclavine)。大量研究工作已经证明, 构成麦角生物碱的母体 Ergoline, 是由色氨酸和 Mevalonic acid 合成的。各种类型的麦角生物碱, 如棒麦角素 (Clavine) 型生物碱, 麦角酸 (Lysergic acid) 和异麦角酸 (Isolysergic acid) 的衍生物, 或是复杂的环状三肽衍生物, 都是以 Ergoline 为母体构成的。关于麦角生物碱及其生物合成, Stoll<sup>[10]</sup>, Hofmann<sup>[11]</sup>, Stoll 和 Hofmann<sup>[12]</sup>, Voigt<sup>[13]</sup> 和 Thomas<sup>[14]</sup> 等人的综述可供参考。

高等真菌产生的生物碱, 以毒蘑菇鹅膏属 (*Amanita*) 研究较多。Honda 1917 年最早从蛤蟆菌 (*A. muscaria*) 中分离到  $\alpha$  和  $\beta$  两种生物碱, 名为 Myketosine。Wieland 等从黄色鹅膏菌中得到生物碱蟾蜍色胺 (Bufotenine)。Tyler 等从橙黄鹅膏 (*A. citrina*) 和褐云斑鹅膏 (*A. porphyria*) 的子实体中分离到蟾蜍色胺、蟾蜍色胺 N-氧化物、5-羟色胺 (Serotonin)、N-甲基-5-羟色胺和 N, N-二甲基色胺及其 5-甲氧基衍生物, 并从蛤蟆菌中分离到毒蕈碱 (Muscarine) 等。1967 年, Eugster 又从蛤蟆菌中分离到两种高活性的生物碱, Muscimol 和 Ibotenic acid。还先后从鹅膏属的许多种

中分离到  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  四种鹅膏亭 (Amanitine)。

鹅膏属真菌所含生物碱, 大多是剧毒的, 这些生物碱的对人类的毒性反应如表 1 所示。Wicland<sup>[13]</sup> 对鹅

表1 鹅膏属产生生物碱对人类的毒性反应

生物碱	毒性反应
鹅膏亭 ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\epsilon$ )	流涎, 呕吐, 便血, 皮肤青紫, 肌肉抽搐, 痉挛, 肝脂肪变性, 肝坏死, 肾坏死。
蝇蕈特宁	引起幻觉, 停止呼吸, 运动失调, 心血管反应。
蕈毒碱	流涎, 催泪, 发汗, 恶心, 呕吐, 腹泻, 心动徐缓, 循环性肺萎缩。
Muscazone	同上
Muscimol	神经错乱。
鬼笔碱	同鹅膏亭。
Ibotenic acid	神经错乱。

青属有毒真菌的化学、药理学和毒理学等作了评述。他将鹅膏毒素分为毒肽 (Phalloin) 和毒伞肽 (Amanitin) 两类, 列出了这两类毒素的数目、化学性质、化学结构、毒性及作用速度等, 并讨论了毒性和化学结构的相关性。

裸盖菇属 (*Psilocybe*) 大都含有使人产生幻觉和神经错乱的有毒生物碱裸盖菇辛 (Psilocine) 和裸盖菇碱 (psilocybine)。在锥盖伞属 (*Conocybe*) 和斑褶菇属 (*Panaeolus*) 的某些种中, 也含有上述成分。这些生物碱存在于子实体及人工培养的菌丝体和菌核中, 干菌丝体中它们的含量为 0.2—0.4%。

List 等<sup>[16,17]</sup> 从鬼伞属 (*Coprinus*) 中分离到腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、麦角硫因 (ergothioneine)、核新宁 (herycine)、组胺 (histamine)、酪胺 (tyramine)、胆碱 (choline) 等生物碱。我国一些地区生长的墨汁鬼伞 (*C. atramentarius*), 对某些人可能有毒性反应。毛头鬼伞 (*C. comatus*) 也含引起类似反应的物质。从硫色多孔菌中 (*Polyporus sulphureus*) 分离到腺嘌呤、甜菜碱 (betaine)、胆碱、核新宁、胡芦巴碱 (trigonelline)、 $\beta$ -苯基乙胺 ( $\beta$ -phenethylamine) 等生物碱<sup>[18]</sup>。此外, 从食用真菌如蘑菇 (*Agaricus campestris*)、美味牛肝菌 (*Boletus edulis*) 分离到胆碱、甜菜碱、腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、腐胺等生物碱。

低等真菌生物碱, 从五十年代才开始有人进行研究。Cunningam 等<sup>[19]</sup> 首次从圆弧青霉 (*Penicillium cyclopium*) 菌丝体中分离到喹啉生物碱 2, 3-二羟基-4-苯基喹啉 (viridicatin)。Luckner 等<sup>[20]</sup> 从圆弧青霉和鲜绿青霉 (*P. viridicatum*) 菌丝体中, 除也分离到

该种生物碱外, 还发现另外两种生物碱: Cyclopenin A 和 B。Holzapfel 等<sup>[21]</sup> 也从圆弧青霉中发现了两种生物碱: Cyclopiazonic acid 和 Biscodehydrocyclopiazonic acid。Birch 等<sup>[22]</sup> 和 Wilson 等<sup>[23]</sup> 分别从短密青霉 (*P. breviscompactum*) 和鲜绿青霉的培养物中得到了 brevianamide A 和 B。Abe 等<sup>[24]</sup> 和 Ohmomo 等<sup>[25]</sup> 从凹结青霉 (*P. concavovrugulosum*) 中分离到裸麦角碱和 rugulovasine A 和 B。后两种生物碱有降血压作用。Ohmomo 又从萎地青霉 (*P. roquefortii*) 的培养物中分离到三种喹啉生物碱: roquefortine A、B 和 C。Nage<sup>[26]</sup> 从草酸青霉 (*P. oxalicum*) 分离到生物碱 oxaline。Cole 等<sup>[27]</sup> 从岛青霉 (*P. islandicum*) 培养物中得到两种异构体毒素。

曲霉属 (*Aspergillus*) 的一些种含有多种麦角生物碱。Spilsburg 等<sup>[28]</sup> 和 Yamono 等<sup>[29]</sup> 从烟曲霉 (*A. fumigatus*) 中分离到新型麦角生物碱——烟麦角碱 (fumigaclavine) A、B 和 C。还有人分别从杂色曲霉 (*A. versicolor*)、海枣曲霉 (*A. phoenicis*) 和阿姆斯特丹曲霉 (*A. amstelodami*) 中得到 cyclopiazonic acid (一种致命的真菌毒素), cyclopiazonic acid imine 和 biscodehydrocyclopiazonic acid, nigragilline 和 neochinulin 等生物碱。

镰刀菌生物碱 bostrycoidin, lycoramine 和萎蕨酸 (fusarinic acid) 是分别从 *Fusarium bostrycoides*, *F. lycopersici* 和尖孢镰刀菌 (*F. oxysporium*) 中分离得到的。萎蕨酸有抗高血压作用, 能抑制几种酶的活性, 并有抗细菌作用。

除以上三属低等真菌外, 其它低等真菌产生生物碱研究得很少。一些零星报道总结在表 3 中。

二、细菌生物碱

细菌产生的生物碱研究得很少。Hays 等<sup>[30]</sup> 和 Well 等<sup>[31]</sup> 曾从铜绿色假单胞杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 中分离到 2-n-庚基-、2-n-壬基-、2-[ $\Delta^1$ -壬烯基]-4-羟基喹啉和 2-n-庚基-、2-n-壬基-、2-n-11 基-4-羟基喹啉-N-氧化物。后来 Hashimoto 等<sup>[32]</sup> 又发现了另一喹啉衍生物。Treibs 等<sup>[33]</sup>、Castro 等<sup>[34]</sup> 和 Williams 等<sup>[35]</sup> 从神灵芽孢杆菌 (*Bacillus prodigiosus*) 和粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*) 中分离到灵菌素 (prodigiosin)。这是一类吡咯类抗生素。

三、放线菌生物碱

最早在放线菌中发现的生物碱是氯霉素。以后陆续发现的, 不少有抗微生物活性, 例如从阿比链霉菌 (*Streptomyces abikoensis*) 和淡红色链霉菌 (*S. rubescens*) 中分离到的阿比霉素。从链霉菌中还分离到烟云杯伞素, 它最初在高等真菌烟云杯伞 (*Clitocybe nebularine*) 中分离到。还有一些抗生素, 如环丝氨酸、放线菌酚、

环己酰亚胺、抗生素 AM-2282 等,也是放线菌生物碱。Sutoshi 等<sup>[36]</sup>从一株灰黄链霉菌变种 (*S. griseoflavus* var. *purindicus*) 的培养滤液中分离到生物碱 Pyrindicin 的盐酸盐,这种生物碱有几种药理活性,也有微弱的抗微生物活性。Terashima 等<sup>[37]</sup>筛选到几株产生生物碱的链霉菌。其中由黑化链霉菌 (*S. nigrifaciens*) FFD-101 变种中分离的黑化菌素 (nigrifactin) 毒性低,有较强的抗组胺和抗胆碱作用。Onda 等<sup>[38]</sup>和 Omura 等<sup>[39]</sup>还分别从灰色链霉菌、链霉菌 NA-337 和高温放线菌 TM-64 等中分离到乙酰酪胺, (E, E)-4-甲基-2-戊二烯-1-吡咯啉和 TM-64。这些生物碱的生理活性和抗微生物活性仍不了解。

四、小结

从一百年来微生物生物碱的研究进展来看,在三大类微生物中,真菌研究得较多,放线菌次之,细菌的研究最少。在真菌中,以属于担子菌纲的高等真菌研究较多。到 1960 年,已从本纲真菌的 13 属 28 个种中分离到 17 种生物碱。到 1977 年为止,发现含有生物碱的高等真菌增加到 24 属 50 种,共 37 种生物碱。其中研究得比较多的是属于毒蘑菇的鹅膏属、裸盖菇属等。半知菌纲真菌在 1960 年以前研究得很少。仅在 2 属 6 种中分离到两种生物碱。到 1977 年分离出生物碱的半知菌纲真菌增加到 8 属 34 种,共 39 种生物碱。其中研究得比较多的是青霉、曲霉两个属。由于在医药上的应用价值,子囊菌纲中研究得比较多的是麦角菌属,在这一属真菌中发现的生物碱也是最多的,1960 年时发现 40 种,1969 年为 55 种,1977 年为 65 种。担子囊

菌纲的其它属,迄今仍很少有人研究。放线菌生物碱的研究,在 1960 年前开展很少,但近来发展较快,到 1977 年已在链霉菌科的两个属中分离到 14 种生物碱。细菌生物碱的研究,迄今进展不大,到 1977 年为止,只分离出 3 种生物碱。不同年代微生物生物碱的研究进展情况,列于表 2。

从分类学上看微生物生物碱的分布

在各类微生物中生物碱的分布见表 3。由该表可见,迄今所知微生物生物碱主要分布在担子菌纲、子囊菌纲和半知菌纲中;藻状菌纲中最少。

有一部分微生物生物碱也在动植物中含有。例如腐胺,在牻牛儿苗属 (*Erodium*)、大麦属 (*Hordeum*) 植物和蛴螬 (*Melolontha*) 等动物中也含有。另一部分广泛分布在微生物和植物中。如  $\beta$ -苯基乙胺,不仅在鬼伞属、牛肝菌属、多孔菌属、丝盖伞属、小皮伞属、鳞伞属、沿丝伞属、麦角菌属等属真菌中含有,而且在楝木属 (*Cornus*)、金合欢属 (*Acacia*)、槲寄生属

表 3 微生物产生的生物碱\*

分类单位	生物碱
担子菌纲 (Basidiomycetes) 鹅膏科 (Amanitaceae) 鹅膏属 (Amanita)	agarin, $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\epsilon$ -鹅膏亭 (amanitine), 甜菜碱 (betaine), 蟾蜍特宁 (bufotenine) bufotenine-N-oxide, 胆碱 (choline), 核新宁 (hercynine), 天仙子胺 (hyoscyamine) ibotenic acid, 蕈毒定 (muscaridine), 蕈毒碱 (muscarine), muscazone, muscimol, pre-muscimol, myketosine- $\alpha$ , $\beta$ , phalloidine, pilzotropine, 腐胺 (putrescine) 5-羟色胺 (serotonin), N-甲基-5-羟色胺 (N-methylserotonin), N, N-二甲基色胺 (N, N-dimethyl-tryptamine, N, N-二甲基-5-甲氧基色胺 (N, N-dimethyl-5-meo-tryptamine)
蘑菇科 (Agaricaceae) 蘑菇属 (Agaricus)	agaritine, 甜菜碱、胆碱,核新宁 (hercynine), nebularine
灰斑褶伞属 (Copelandia)	裸盖菇碱 (psilocybine)

表 2 不同时期产生生物碱微生物及分离到的生物碱的数量增长情况

微 生 物		到 1960 年*			到 1969 年**			到 1977 年***		
		属	种	生物碱数	属	种	生物碱数	属	种	生物碱数
真 菌	担子菌纲	13	28	17	20		37	24	50	52
	半知菌纲	2	6	2	8		22	8	35	39
	子囊菌纲	2	3	40	3		55	4	6	65
	藻状菌纲	1	1	1	1		2	1	3	4
放线菌	链霉菌科	1	3	2	1		5	2	21	13
	分枝杆菌科	0	0	0	0		0	1	1	1
细 菌	芽孢杆菌科	0	0	0	1		2	1	1	2
	假单胞杆菌科	1	2	6	0		0	1	2	9
	肠杆菌科	0	0	0	0		0	1	1	1

\* 据 Foidl<sup>[40]</sup> 资料统计; \*\* 据 Raffauf<sup>[41]</sup> 资料统计; \*\*\* 作者统计。

续 表

分类单位	生 物 碱
粪伞科 (Bolbitiaceae)	裸盖菇碱, 裸盖菇辛 (psilocine)
锥盖伞属 (Conocybe)	
牛肝菌科 (Boletaceae)	<b>boletine</b>
牛肝菌属 (Boletus)	腺嘌呤 (adenine), $\gamma$ -butyrobetaine, 胆碱, $\beta$ -苯基乙胺 ( $\beta$ -phenylethylamine) 胍 (guanidine), 鸟嘌呤 (guanine), 核新宁, 次黄嘌呤 (hypoxanthine) 蕈毒碱, 腐胺
鬼伞科 (Coprinaceae)	
鬼伞属 (Coprinus)	腺嘌呤, 胆碱, 麦角硫因 (ergothioneine), $\beta$ -苯基乙胺, 胍, 鸟嘌呤, 核新宁, 组胺, N, N-二甲基组胺 (N, N-dimethylhistamine) 次黄嘌呤, 腐胺, 精胺 (spermine), 色胺 (tryptamine), 酪胺 (tyramine)
斑褶菇属 (Panacolus)	裸盖菇辛, 裸盖菇碱, 5-羟色胺
伏革菌科 (Corticaceae)	
伏革菌属 (Corticium)	<b>rugulovasin-A, B</b>
薄膜革菌属 (Pellicularia)	
丝膜菌科 (Cortinariaceae)	
盔孢伞属 (Galerina)	$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$ -鹅膏亭
丝盖伞属	$\beta$ -苯基乙胺, 蕈毒碱, 腐胺
齿菌科 (Hydaceae)	
齿菌属 (Hydnum)	胍
鬼笔科 (Phallaceae)	
鬼笔属 (Phallus)	<b>ivonine</b>
多孔菌科 (Polyporaceae)	
革褶菌属 (Lenzites)	rugulovasin-A, B
多孔菌属 (Polyporus)	腺嘌呤, 甜菜碱, $\gamma$ -butyrobetaine, 胆碱, $\beta$ -苯基乙胺, 核新宁, homarine, 胡芦巴碱 (trigonelline)

分类单位	生 物 碱
口蘑科 (Tricholomataceae)	
杯伞属 (Clitocybe)	ergometrine, 麦角胺 (ergotamine), 蕈毒碱, pilzotropine
金钱菌属 (Collybia)	pilzotropine
小皮伞属 (Marasmius)	$\beta$ -苯基乙胺
口蘑属 (Tricoloma)	口蘑酸 (tricholomic acid)
红菇科 (Russulaceae)	
红菇属 (Russula)	蕈毒碱, pilzotropine
球盖菇科	
沿丝伞属 (Naematoloma)	$\beta$ -苯基乙胺
磷伞属 (Pholiota)	$\beta$ -苯基乙胺
裸盖菇属 (Psilocybe)	裸盖菇辛, 裸盖菇碱
球盖菇属 (Stropharia)	裸盖菇辛, 裸盖菇碱
黑粉菌科 (Ustilaginaceae)	
黑粉菌属 (Ustilago)	ustilagotoxine, ustilaginine
半知菌纲 (Deuteromycetes)	
丛梗孢科 (Moniliaceae)	
曲霉属 (Aspergillus)	田麦角碱 (agroclavine), aspergillomarasmine-A, B, 裸麦角碱 I (chanoclavine I) biscodehydrocyclopiazonic acid, cyclopiazonic acid imine, 海胆灵 (echinulin), 野麦角碱 (elymoclavine), festuclavine, fumigaclavine-A, B, C, 胶毒素 (gliotoxin), neoechinulin, nigragilline, 水苏碱 (stachydrine) 胶毒素
粘帚霉属 (Gliocladium)	
青霉属 (Penicillium)	dl-裸麦角碱, 肋麦角碱 (costaclavine), cyclophenine, cyclophenol, cyclopiazonic acid, biscodehydrocyclopiazonic acid,

续 表

分类单位	生 物 碱
木霉属 ( <i>Trichoderma</i> )	cyclopiazonic acid imine, 胶毒素, oxaline, rugulovasine-A, B, C, toxin-A, B, 鲜绿霉素 (viridicatine) 胶毒素
束梗孢科 ( <i>Stilbaceae</i> ) 漆斑菌属 ( <i>Myrothecium</i> )	verrucarin-E
瘤座孢科 ( <i>Tuberculariaceae</i> ) 镰孢属 ( <i>Fusarium</i> )	bostrycoidin, 萎蔫酸 (fusarinic acid) lycomarasmine
球壳孢科 ( <i>Sphaeropsidaceae</i> ) 茎点霉属 ( <i>Phoma</i> ) <i>Pithomyces</i>	phomazarine  sporidesmin, sporidesmin-B, C, D, E, F.
无孢群 ( <i>Mycelia sterilis</i> ) 丝核菌属 ( <i>Rhizoctonia</i> )	salfranine

## 子囊菌纲 (Ascomycetes)

麦角菌科 ( <i>Clavicipitaceae</i> ) 麦角菌属 ( <i>Claviceps</i> )	胍基丁胺 (agmatine), 田麦角碱, 裸麦角碱 I 异裸麦角碱 I, 裸麦角碱 II (chanoclavine-II) dl-裸麦角碱, 肋麦角碱, 野麦角碱, 麦碱 (ergine), 异麦碱 (isoergine), 麦角考宁 (ergocornine), 麦角考宁碱 (ergocorninine), 麦角脊宁 (ergocristine), 麦角脊亨宁 (ergocristinine), 麦角六碱 (ergoheptine), 麦角七碱 (ergohexine), $\alpha$ , $\beta$ -麦角隐宁 (ergocryptine), $\alpha$ , $\beta$ -麦角隐亨宁 (ergocrytinine) 8-COOH-8,9-dehydro-6-methyl-ergolene, 麦角新碱 (ergometrine), 麦角异新碱 (ergometrinine), ergosecalinine, 麦角辛 (ergosine), 麦角辛宁 (ergosinine), 麦角斯亨 (ergostine), 麦角斯亨宁 (ergostinine) 麦角胺 (ergotamine), 麦角胺宁 (ergotaminine), 麦角碱因, $\beta$ -phen-
--	---

分类单位	生 物 碱
	ylethylamine, festuclavine, 组胺, d-lysergic acid-1-OH-ethylamide, d-lysergic acid- $\alpha$ -ethoxyamide, iso-lysergic acid-1-OH-ethylamide, d-dihydrolysergol, lysergyl-L-valine-methyl-ester, 软麦角碱 (molliclavine), paspaline, paspalicine, 羽麦角碱 (penniclavine), 异羽麦角碱 (isopenniclavine), 毛果芸香辛 (pilosine), 腐胺, 焦麦角碱 (pyroclavine), 毛麦角碱 (setoclavine), 异毛麦角碱 (iso-setoclavine), 降毛麦角碱 (nor-setoclavine), sporine, 酪胺, 二氢麦角辛 (dihydro-ergosine), N-[N-(d-lysergyl)-valyl-L-phenylalanyl-D-proline lactam, 麦角亭宁 (ergotinine), 麦角毒 (ergotoxine), paliclavine, paspaclavine, 二氢毛麦角碱 (dihydro-setoclavine), roquefortine-A, B, C.
盘菌科 ( <i>Pezizaceae</i> ) 鹿花菌属 ( <i>Gyromitra</i> )	鹿花菌毒素 (gyromitrin)
酵母科 ( <i>Saccharomycetaceae</i> ) 酵母属 ( <i>Saccharomyces</i> )	杂黄质 (heteroxanthin)
粪壳科 ( <i>Sordariaceae</i> ) 脉孢菌属 ( <i>Neurospora</i> )	精胺

## 蕈状菌纲 (Phycomycetes)

毛霉科 ( <i>Mucoraceae</i> ) 根霉属 ( <i>Rhizopus</i> )	田麦角碱, 麦角辛, 水苏碱 (stachydrine), fumigaclavine B.
--	--

## 裂殖菌纲 (Schizomycetes)

链霉菌科 ( <i>Streptomycetaceae</i> ) 链霉菌属 ( <i>Streptomyces</i> )	阿比霉素 (abikoviromycin), 放线菌酚 (actiphenol), AM-2282, 氯霉素 (chloramphenicol), 环己酰亚胺 (cycloheximide), 次
---	--

分类单位	生 物 碱
高温放线菌属 ( <i>Thermoactinomyces</i> )	黄嘌呤, 弱头头草碱( <i>nebularine</i> ), <i>nigrifactin</i> , 氧霉素( <i>oxamycin</i> ), <i>piridicin</i> , [(E, E)-4-methyl-2-pentadienyl-1-pyrroline], N-乙酰酪胺( <i>N-acetyl-tyramine</i> ) TM-63
分枝杆菌科 ( <i>Mycobacteriaceae</i> )	麦角硫因
分枝杆菌属 ( <i>Mycobacterium</i> )	
芽孢杆菌科 ( <i>Bacillaceae</i> )	灵菌素( <i>prodigiosine</i> ), 赛氏菌素( <i>serratine</i> )
芽孢杆菌属 ( <i>Bacillus</i> )	
假单胞菌科 ( <i>Pseudomonadaceae</i> )	次黄嘌呤, 2-n-庚基-4-氧-喹啉 (2-n-heptyl-4-oxy-quinoline), 2-n-庚基-3-氧-4-喹啉(2-n-heptyl-3-oxy-4-quinoline), 2-n-庚基-氧-喹啉-N-氧化物(2-n-heptyl-4-oxy-quinoline-N-oxide), 2-(2庚烷基)-3-甲基-4-喹啉醇 [2(2-heptenyl)-3-methyl-4-quinolinol], 2(n- $\Delta^1$ -壬烯基)-4-氧-喹啉 [2-(n- $\Delta^1$ -nonenyl)-4-oxy-quinoline], 2-n-壬基-4-氧-喹啉 2-n-nonyl-4-oxy-quinoline), 2-n-壬基-4-氧-喹啉-N-氧化物 (2-n-nonyl-4-oxy-quinoline-N-oxide), 2-n-壬基-4-氧-喹啉-N-氧化物 (2-n-undecyl-4-oxy-quinoline-N-oxide).
假单胞菌属 ( <i>Pseudomonas</i> )	
肠细菌科 ( <i>Enterobacteriaceae</i> )	灵菌素
沙雷氏菌属 ( <i>Serratia</i> )	

\* 英文黑体所示为只在微生物中发现的生物碱。

(*Viscum*)、山楂属 (*Crataegus*)、梨属 (*Pyrus*)、山梅花属 (*Philadelphus*) 等属植物组织中含有。以上两部分生物碱占已发现的微生物生物碱总数的 22.3%。

有的生物碱, 只存在于属于同一科的某几属中。例如胶毒素, 只在丛梗孢科的粘帚霉、木霉、青霉、曲霉等属中分离到。又如裸盖菇素和裸盖菇碱, 只存在于锥

盖伞、灰斑褶伞、裸盖菇和球盖菇属中, 而据 Ainsworth 和 Bisby 的分类系统, 这 4 属均属于伞菌科。

有的生物碱只存在某一属微生物中。例如萎蕤酸和 lycoramine 已知只含于镰刀菌属, *viridicatin* 已知只含于青霉属中。

还有些生物碱可能是某一个种特有的, 如烟曲霉中含有的烟麦角碱, 土壤基点霉含有的 *Phomazarin* 等, 迄今未见曲霉属、基点霉属的其它种中发现。

由以上可见, 某些微生物生物碱的存在和产生菌的分类学位置之间存在一定的相关性。微生物生物碱的研究可能为微生物的化学分类研究提供有价值的资料。

前面已经讲到, 已发现的微生物生物碱大多是其它动植物组织中不含有的。进一步分析这些新型生物碱在分类学上的分布, 对今后探索新型生物碱的研究工作, 将具有一定的意义。

由表 4 可见, 担子菌纲真菌中, 只在微生物中含有的生物碱只占在这纲真菌内分离的生物碱总数的 50% 左右, 新型生物碱出现频率较低。半知菌纲和链霉菌属中分离到的生物碱, 有 90% 以上是动植物中不曾发现过的。至于细菌中, 因研究不多, 尚难评价。

表 4 新型生物碱在各类微生物中出现的频率

微 生 物		已发现的生物碱		
		总数	已在动植物中发现的	微生物独有的
真 菌	担子菌纲	52	24	28
	半知菌纲	39	3	36
	子囊菌纲	65	17	48
	藻状菌纲	4	2	2
放 线 菌	链霉菌科	13	1	12
	分枝杆菌科	1	1	0
细 菌	芽孢杆菌科	2	1	1
	假单胞杆菌科	9	1	7
	肠杆菌科	1	0	1

## 结 语

据李惠林等<sup>[42]</sup>报道, 截止 1968 年, 已从 282 科, 7400 种的高等植物中分离到 4020 种生物碱。微生物的种群并不比植物少, 但到 1977 年为止, 仅从 29 科 45 属 120 种微生物中分离到 116 种生物碱。因此, 从微生物中探索生物碱的研究工作, 有非常广阔的前景。目前在麦角菌属中已分离到 65 种生物碱, 再发现新的可能性较小。担子菌纲的其它科属, 仍是探索的对象。担子菌纲的生物碱也研究得较多, 但已分离的生物碱中, 近半数是在动植物中已发现的, 新型的生物碱较少。半

知菌纲真菌生物碱的研究,近年来发展较快,分离到的生物碱,大多数是新型生物碱,因此是寻找新生物碱的很有希望的来源。放线菌(特别是其中的链霉菌属)生物碱的研究,虽然过去开展不多,但近年来在该类微生物中发现了许多新型生物碱,而且其中不少有实用价值,因此,应是探索生物碱的重要研究对象。

## 参 考 文 献

- [1] Tanret, C.: *Compt. Rend.*, **81**: 896, 1875.
- [2] Bonnes, W. W.: *Am. J. Bot.*, **9**: 339, 1922.
- [3] Abe, M.: *J. Agric. Chem. Soc. Japan*, **22**: 2, 1948.
- [4] von Hofmann, A., R. Brunner et al.: *Helv. Chim. Acta*, **40**: 1358, 1957.
- [5] Arcamone, F., E. B. Chain et al.: *Proc. Roy. Soc.*, **155B**: 26, 1961.
- [6] Abe, M., S. Yamatodani et al.: *J. Agric. Chem. Soc. Japan*, **41**: 72, 1967.
- [7] Ohashi, T. and M. Abe: *ibid* **44**: 519, 1970.
- [8] Sajdl, P. and Z. Řeháček: *Folia Microbiol.*, **20**: 365, 1975.
- [9] Ohashi, T. et al.: *J. Agric. Chem. Soc. Japan*, **46**: 207, 1972.
- [10] Stoll, A.: *Fortscher. Chem. Organ. Naturst.*, **9**: 114, 1952.
- [11] Hofmann, A.: *Die Mutterkorn-alkaloide*. Enke, Stuttgart. 1964.
- [12] Stoll, A. and A. Hofmann: *The Alkaloids*, Vol. 8, Academic Press, 1965.
- [13] Voigt, R.: *Pharmazie*, **23**: 285, 354, 419, 1968.
- [14] Thomas and Bassett: *The Biosynthesis of Ergot Alkaloids, Progress in Phytochemistry*, Vol. 3, London, Interscience, 1972.
- [15] Wieland, T.: *Science*, **159**: 946, 1968; *Cienc. Cull. Cult.* (Sao Paulo), **20**: 3, 1968; *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **25**: 214, 1967.
- [16] List, P. H.: *Arch. Pharm.*, **290**: 517, 1957; **291**: 502, 1958.
- [17] List, P. H. and H. Hetzel: *Planta Med.*, **8**: 105, 1960.
- [18] List, P. H.: *Arch. Pharm.*, **292**: 21, 260, 1959; *Planta Med.*, **6**: 424, 1958.
- [19] Cunningham, K. G. and G. G. Freeman: *Biochem. J.*, **53**: 328, 1953.
- [20] Luckner, M. and K. Mothes: *Tetrahedron Lett.* **18**: 1035, 1962; *Arch. Pharm.*, **296**: 18, 1963.
- [21] Holzapfel, C. W., Hutcheson, R. D. et al.: *Tetrahedron Letter*, **26**: 5239, 1970.
- [22] Birch, A. J. and J. J. Wright: *J. Chem. Soc. D12, Chem. Commun.*, **644**, 1969.
- [23] Wilson, B. G. et al.: *Appl. Microbiol.*, **26**: 633, 1973.
- [24] Abe, M. et al.: *J. Agric. Chem. Soc. Japan*, **43**: 575, 1969.
- [25] Ohmomo, S., M. Abe et al.: *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, **50**: 331, 1976; **49**: 1615, 1975.
- [26] Nagel, D. W. et al.: *J. Chem. Soc. Lond., Chem. Commun.*, **24**: 1021, 1974.
- [27] Cole, R. J., H. G. Kirksey et al.: *Can. J. Microbiol.*, **22**: 741, 1976.
- [28] Spilsburg, J. F. and S. Wilkinson: *J. Chem. Soc.*, **2085**, 1961.
- [29] Yamono, T., K. Kishino et al.: *Annu. Rep. Takeda Res. Labs.*, **21**: 95, 1962.
- [30] Hays, E. E., I. C. Wells et al.: *J. Biol. Chem.*, **159**: 725, 1945.
- [31] Wells, I. C., W. H. Elliott et al.: *ibid*, **196**: 321, 1952.
- [32] Hashimoto, M. and K. Hattori: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**: 718, 1967.
- [33] Treibs, A. and R. Zimmer-Galler: *Z. Physiol. Chem.*, **318**: 12, 1960.
- [34] Castro, A. J., A. H. Corwin et al.: *J. Org. Chem.*, **24**: 455, 1959.
- [35] William, R. P. et al.: *Antibiotics*, Springer Verlag, Berlin and New York, 1967.
- [36] Sutoshi, O. et al.: *J. Agric. Biol. Chem. Soc. Jap.* **38**: 899, 1974.
- [37] Terashima, T., Y. Kuroda et al.: *Agr. Biol. Chem.*, **34**: 747, 753, 1970.
- [38] Onda, M., Y. Konda et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **22**: 2916, 1974.
- [39] Omura, S., Y. Suzuki et al.: *ibid*, **28**: 639, 1975.
- [40] Biot, Hans-G: *Ergebnisse der Alkaloid-Chime bis* 1960, 1961.
- [41] Raffauf, R. F.: *A Handbook of Alkaloids and Alkaloid-Containing Plants*, Wiley, New York, 1970.
- [42] Hui-Lin Li and J. J. Willaman: *Economic Botany*, **26**: 61, 1972.