

• 实验研究 •

## 去氢木香内酯在内生真菌 Y0 液体发酵中的生物转化研究

郭 晶<sup>1,3</sup>, 陈 帅<sup>1</sup>, 邹秋萍<sup>1</sup>, 刘明秀<sup>1</sup>, 李宝晶<sup>1</sup>, 何红平<sup>2</sup>, 汪伟光<sup>3</sup>, 李艳平<sup>1\*</sup>

(1. 云南中医药大学中药学院暨云南省南药可持续利用重点实验室, 云南 昆明 650500;

2. 云南中医药大学云南省傣医药与彝医药重点实验室, 云南 昆明 650500;

3. 云南民族大学国家民委民族药内生菌天然产物合成生物学重点实验室, 云南 昆明 650500)

**摘要:** 目的 去氢木香内酯在内生真菌 Y0 液体发酵中的生物转化。方法 对内生真菌 Y0 纯化培养, 采用色谱法及波谱技术对转化产物进行分离及结构鉴定, 并采用 MTT 法评价其对结肠癌 SW620 细胞的毒性。利用网络药理学相关数据库获取化合物 1、2 以及结肠癌 SW620 细胞靶点信息, 对化合物与结肠癌 SW620 细胞结合能较强的靶点做进一步的分子对接。结果 去氢木香内酯在 Y0 菌液中转化得到 2 个化合物, 分别鉴定为 (1S, 3S, 5S, 6S, 7S, 11S)-3-hydroxyl-11, 13-dihydrodehydrocostuslactone 和 (1S, 3S, 5S, 6S, 7S, 11R)-3-hydroxyl-11, 13-dihydrodehydrocostuslactone。化合物 1 和 2 对结肠癌 SW620 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 (42.82 ± 8.32) μg/mL, (29.23 ± 7.17) μg/mL。化合物 1 和 2 与结肠癌 SW620 细胞均有结合靶点。结论 化合物 1 和 2 为愈创木烷型倍半萜类化合物, 化合物 1 与化合物 2 对 SW620 细胞毒性相比, 化合物 2 的细胞毒性更强。

**关键词:** 去氢木香内酯; 传半格; 内生真菌; 生物转化; 细胞毒; 木香

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2023)03-0065-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.03.012

## Biotransformation of Denydrocostus Lactone in the Liquid Fermentation Broth of Endogenous Fungi Y0

GUO Jing<sup>1,3</sup>, CHEN Shuai<sup>1</sup>, ZOU Qiuping<sup>1</sup>, LIU Mingxiu<sup>1</sup>, LI Baojing<sup>1</sup>,

HE Hongping<sup>2</sup>, WANG Weiguang<sup>3</sup>, LI Yanping<sup>1</sup>

(1. Yunnan Key Laboratory of Southern Medicinal Utilization, College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. Yunnan Key Laboratory of Dai and Yi Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

3. Key Laboratory of Natural Product Synthesis Biology of Endophytic Fungi for Ethnic Medicine of the State Ethnic Affairs Commission, Yunnan Minzu University, Kunming 650500, China)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the biotransformation of dehydrocostuslactone in the liquid fermentation of endogenous fungus Y0. **Methods** The endophytic fungus of Y0 were purified and cultured, and then the transformed products were isolated and identified by chromatographic and spectral techniques. The toxicity to SW620 cells was evaluated by MTT assay. The targets information of two compounds and colon cancer SW620 cells was obtained by using online pharmacologic database. Further molecular docking of the compounds with targets with strong binding energy of colon cancer SW620 cells was performed. **Results** Two compounds were obtained by the way of biotransformation from dehydrocostuslactone in endogenous fungus Y0 and identified as (1S, 3S, 5S, 6S, 7S, 11S)-3-hydroxyl-11, 13-dihydrodehydrocostuslactone and (1S, 3S, 5S, 6S, 7S, 11R)-3-hydroxyl-11, 13-dihydrodehydrocostuslactone. The IC<sub>50</sub> of compounds 1 and 2 against coloncancer cell SW620 were (42.82 ± 8.32) μg/mL and (29.23 ± 7.17) μg/mL. Compounds 1 and 2 have binding targets to colon cancer SW620 cells. **Conclusion** Compounds 1 and 2 are guaiaicane sesquiterpenoids. Compound 1 was more cytotoxic to SW620 cells than compound 2.

**KEY WORDS:** dehydrocostuslactone; sesquiterpenoids; endophytic fungi; biotransformation; cytotoxicity; *Aucklandia lappa*

基金项目: 国家自然科学基金地区基金(81660717); 云南省应用基础研究计划项目面上项目(202201AT070228)

作者简介: 郭晶(1996-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 503390111@qq.com

\* 通信作者: 李艳平(1986-), 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 天然产物提取分离及应用, E-mail: lyp8691@163.com

微生物转化(microbial transformation, MT)是通过微生物细胞将复杂的底物进行结构修饰,也就是利用微生物代谢过程中产生的某个或某一系列的酶对底物特定部位进行的催化反应<sup>[1]</sup>。近年来,微生物转化技术因具有反应类型广、特异性强、副产物少、反应条件温和可控、环保无污染等优点,已逐渐成为开发高活性、低毒性新药的一条高效途径<sup>[2-3]</sup>。利用微生物独特而多样的酶系统,以中药活性成分作为底物,将微生物转化技术应用于中药活性成分的结构修饰,可获得更多结构新颖活性显著的天然产物,可为现代中药研发提供一种新的有效路径。Ma 等<sup>[4]</sup>报道了 *Mucor polymorphosporus* AS 3.3443 能够通过有效催化脱氢,使广木香内酯的 C<sub>11</sub>-C<sub>13</sub> 双键专一性还原转化为 11 $\alpha$ , 13-二氢脱氢广木香内酯(11 $\alpha$ , 13-dihydrodehydrocostuslactone)。刘伟<sup>[5]</sup>发现 *Cunninghamella elegans* AS 3.2028 能够转化莪术二酮为环氧化产物 8, 9-环氧化莪术二酮。Arakawa 等<sup>[6]</sup>报道了土曲霉和黑曲霉(*Aspergillus terreus*)(*A. niger*)对芽孢素 A 的生物转化,获得了三种具有新颖结构骨架的倍半萜衍生物。与原始天然产物相比,真菌转化产物对 HL-60 细胞的细胞毒性更低。

木香(*Aucklandia lappa*)具有解痉、降压及抗菌作用<sup>[7]</sup>,是多种中成药的组方之一,例如香砂养胃片,其中主要活性成分是木香烯内酯和去氢木香内酯,其中木香烯内酯 0.400~1.463 mg/片,去氢木香烯内酯 0.512~0.983 mg/片<sup>[8]</sup>。木香烯内酯为倍半萜内酯类化合物,结构中  $\alpha$ -亚甲基- $\gamma$ -内酯是其具有抗肿瘤活性的必要基团,天然存在的倍半萜内酯类化合物虽然种类多,但含量较少,相关研究也较少。去氢木香内酯具有愈创木烷骨架<sup>[9]</sup>,被认为是生物合成倍半萜内酯的重要中间体,但因其较低的水溶性限制了它在临床上的应用,而通过具有立体和区域专一性的生物转化作用能够有效改善其溶解性和生物活性<sup>[10]</sup>。Choi 等<sup>[11]</sup>研究了去氢木香内酯的抗肿瘤活性,考察了其对人类乳腺癌细胞和卵巢癌细胞的作用,发现去氢木香内酯具有潜在的抗肿瘤活性。Park 等<sup>[12]</sup>的研究也表明去氢木香内酯和木香烯内酯还具有显著抑制人类乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-453 的活性。Liu 等<sup>[13-14]</sup>主要研究了木香烯内酯对人类肝癌细胞(Hepatic Cell

Carcinoma)有丝分裂时细胞活力的影响,表明木香烯内酯可以降低人类肝癌细胞(HCC)有丝分裂时细胞活力,抑制细胞周期。以上研究表明木香中以木香烯内酯和去氢木香内酯为主的衍生物具有较好的生物活性和开发利用前景,而通过生物转化的方式利用富含丰富酶系的真菌对木香烯内酯和去氢木香内酯进行转化,有可能获得毒性较低,生物活性好的结构修饰产物<sup>[15]</sup>。本研究将探索木香烯内酯和去氢木香内酯在真菌 Y0 中生物转化的情况。同时通过 MTT 法检测转化产物对结肠癌细胞 SW620 的细胞毒性,并根据网络药理学预测转化产物的作用靶点。

## 1 材料与方法

1.1 仪器和试剂 立式压力蒸汽灭菌器(上海博迅实业有限公司医疗设备厂);恒温振荡培养箱(常州国华电器有限公司);霉菌培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司);分析天平;高效液相色谱仪(安捷伦公司);AV-600 Hz 核磁共振仪(德国 Bruker 公司)。

乙酸乙酯(分析纯)、甲醇(色谱纯)、葡萄糖(分析纯);木香烯内酯、去氢木香内酯;PDA(Potato Dextrose Agar 马铃薯葡萄糖琼脂)培养基(上海博微生物科技有限公司);PDB 培养基(新鲜去皮马铃薯:葡萄糖:蒸馏水,比例为 10:1:50);正相硅胶柱色谱(100~200 目)。

1.2 菌株培养鉴定和生物转化 去氢木香内酯和木香烯内酯分别在内生真菌 Y0(*Coniothyrium pyrimum*)发酵液进行生物转化研究。用 PDA 培养基活化菌株 Y0,倒置于 28 °C 恒温培养箱中培养,无菌条件下,挑取长势良好的新鲜菌落放入装有 PDB 培养基离心管,恒温振荡培养箱 28 °C、120 rpm 培养。

分别称取 50 mg 去氢木香内酯和木香烯内酯置于离心管中,加 DMSO 溶解,用 PTFE 膜过滤,制成 25 mg/mL 的化合物溶液。取 80  $\mu$ L 化合物溶液至培养液(50 mL)中,混匀并做好标记,设置仅含培养基不含化合物溶液的菌液做为空白对照,恒温振荡培养箱 28 °C、120 rpm 培养。第 1、3、5、7 天分别取发酵液(2 mL)用等体积乙酸乙酯超声提取,离心,取上清液旋干,用色谱甲醇溶解后用高效液相检测,在第 3 天有转化产物生成。

1.3 提取、分离纯化及鉴定 培养液加入等体积乙酸乙酯超声提取 30 min,离心,取上清液蒸干,浓缩。将浓缩液用硅胶柱色谱分离,用石油醚-乙酸乙酯(15:1~1:1 梯度洗脱),得到 Fr 1~Fr 4,Fr 2 用高效液相色谱检测。采用色谱柱 Zorbax SB-C18 (250 mm×9.4 mm,5 μm);检测波长:210 nm;柱温:30 ℃;以乙腈为流动相 A,水为流动相 B,乙腈/水=40:60 (v/v);流速:流速 3 mL/min 等度洗脱,得到化合物 1 (5 mg, $t_R$  = 16.16 min)和化合物 2 (0.7 mg, $t_R$  = 15.57 min)。通过薄层色谱 GF254 硅胶板,以 10%浓硫酸-乙醇显色检识转化产物,根据化合物波谱数据对化合物结构进行解析( $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR)。

1.4 细胞毒检测方法 收集对数生长期的结肠癌 SW620 细胞,以  $5 \times 10^4$  个/mL 的密度接种于 96 孔板 (100 μL/孔),培养 24 h 后去除旧培养基,加入含化合物 1、化合物 2,且浓度为 10~50 μg/mL 的新培养基,并孵育 24 h,丢弃上清,每孔加入 10 μL 5mg/mL MTT 溶液,4 h 后,去除 MTT 溶液,加入 200 μL 二甲基亚砜 (DMSO)。在波长为 490 nm 的酶标仪下测定 OD 值。根据以下公式计算细胞存活率:细胞存活率 = (A 化合物组 - A 调零组) / (A 对照组 - A 调零组) × 100%。

1.5 化合物 1 和 2 与结肠癌 SW620 细胞靶点预测与分子对接 使用 GeneCards (www.genecards.org) 数据库和 OMIM (omim.org) 数据库获取结肠癌 SW620 细胞相关靶点;使用 Swiss Target Prediction (www.swisstargetprediction.ch) 数据库对化合物 1 和化合物 2 的靶点进行预测;使用 Origin 2021 软件对两个化合物的靶点与疾病的靶点做交集维恩图;使用 UniProt (www.uniprot.org) 数据库和 PDB (www.rcsb.org) 数据库获取两个化合物与疾病各自的交集靶点;使用 PyMOL 2.3.0 软件和 ChemDraw 2020 软件对靶点蛋白和两个化合物分别进行分子对接前处理;使用 Auto Dock Tools 1.5.6 和 Auto Dock Vina 1.2.0 软件对两个化合物和各自的交集靶点蛋白进行分子对接;使用 PyMOL 软件对对接结果进行可视化处理。

## 2 结果

2.1 高效液相色谱检测图 去氢木香内酯、木香烃内酯、Y0 菌液以及去氢木香内酯 + Y0 菌液和木香烃内酯 + Y0 菌液制成检测液,用乙腈-水 (10%~100%) 梯度分析 30 min,检测结果如图 1、图 2 所示。

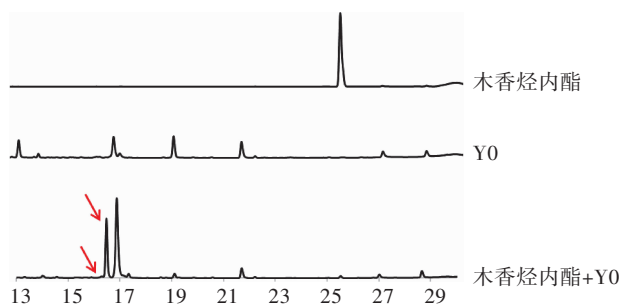


图1 去氢木香内酯、Y0菌液、去氢木香内酯 + Y0菌液高效液相检测图

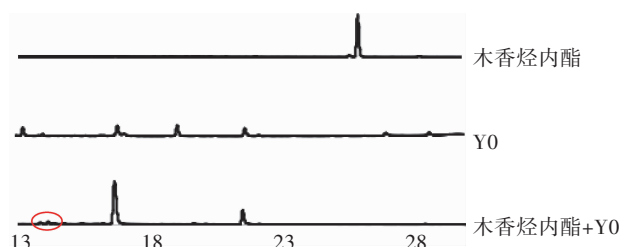


图2 木香烃内酯、Y0菌液、木香烃内酯 + Y0菌液高效液相检测图

## 2.2 去氢木香内酯在 Y0 液体发酵液中转化过程图

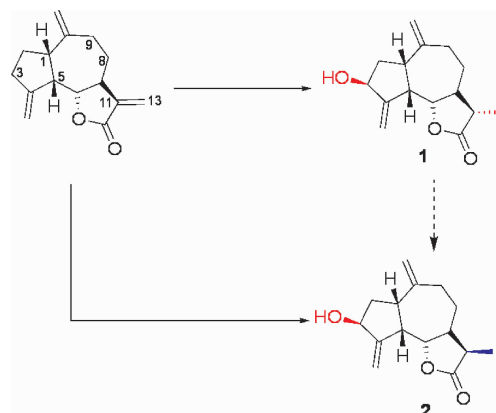


图3 去氢木香内酯在 Y0 液体发酵液中转化过程图

## 2.3 结构鉴定

2.3.1 化合物 1 黄色油状,  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ ,  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 2.81 (1H, m, H-1), 2.11 (1H, m, H-2a), 2.09 (1H, m, H-2b), 2.50 (1H, m, H-5), 3.83 (1H, t,  $J$  = 9.5 Hz, H-6), 1.78 (1H, dd,  $J$  = 10.4, 9.5 Hz, H-7), 2.03 (2H, m, H-8), 2.50 (1H, m, H-9a), 1.78 (1H, m, H-9b), 2.27 (1H, m, H-11), 1.13 (3H, d,  $J$  = 7.0 Hz, H-13), 5.22 (1H, m, H-14a), 5.21 (1H, m, H-14b), 4.87 (1H, m, H-15a), 4.71 (1H, m, H-15b).  $^{13}\text{C}$ -NMR (150 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 44.3 (C-1), 40.7 (C-2), 74.5 (C-3), 156.7 (C-4), 50.5 (C-5), 85.8 (C-6),

50.6(C-7), 33.2(C-8), 39.0(C-9), 151.3(C-10), 42.2(C-11), 178.5(C-12), 13.5(C-13), 111.0(C-14), 112.0(C-15). 以上波谱数据与文献报道基本一致<sup>[6]</sup>, 故鉴定化合物 **1** 为 (1*S*, 3*S*, 5*S*, 6*S*, 7*S*, 11*S*)-3-hydroxyl-11, 13-dihydrodehydrocostuslactone。

2.3.2 化合物 **2** 无色针晶, C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ <sub>H</sub>: 2.81 (1H, m, H-1), 1.92(2H, m, H-2), 4.60(1H, m, H-3), 2.81(1H, m, H-5), 3.96(1H, m, H-6), 2.11 (1H, m, H-7), 1.36 (1H, dd, *J* = 12.6, 4.6 Hz, H-8a), 1.79 (1H, m, H-8b), 2.00(1H, dd, *J* = 12.6, 4.6 Hz, H-9a), 1.92 (1H, m, H-9b), 2.63 (1H, m, H-11), 1.10 (3H, d, *J* = 7.8 Hz, H-13), 5.24 (1H, m, H-14a), 5.22(1H, m, H-14b), 4.87(1H, s, H-15a), 4.73(1H, s, H-15b). <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ <sub>C</sub>: 44.2(C-1), 39.8(C-2), 74.4(C-3), 156.7(C-4), 45.4(C-5), 85.8(C-6), 51.0(C-7), 29.6(C-8), 38.8(C-9), 151.3(C-10), 41.0(C-11), 179.7(C-12), 11.6(C-13), 111.1(C-14), 111.9(C-15). 以上波谱数据与文献报道基本一致<sup>[6]</sup>, 故鉴定化合物 **2** 为 (1*S*, 3*S*, 5*S*, 6*S*, 7*S*, 11*R*)-3-hydroxyl-11, 13-dihydrodehydrocostuslactone。

2.4 化合物 **1** 和 **2** 对结肠癌 SW620 细胞的细胞毒性结果显示, 化合物 **1** 和 **2** 对结肠癌 SW620 细胞表现出温和的细胞毒性(表 1)。

表 1 转化产物 **1** 和 **2** 对结肠癌细胞 SW620 的细胞毒性

化合物	细胞	IC <sub>50</sub> (μg/mL)
<b>1</b>	SW620	42.82 ± 8.32
<b>2</b>	SW620	29.23 ± 7.17

2.5 化合物和结肠癌 SW620 细胞靶点预测与分子对接结果 使用 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库获取到结肠癌 SW620 细胞相关靶点共 960 个; 使用 Swiss Target Prediction 数据库预测到化合物 **1** 的靶点有 100 个, 化合物 **2** 的靶点有 57 个; 化合物与疾病靶点交集图如下图 4。分子对接结果如下表 2、3, 一般来说结合能小于 -7 kcal/mol 代表结合作用强烈。取各自结合能最好的对接组进行对接情况可视化, 如下图 5、6。化合物 **1** 与结肠癌细胞 SW620 的交集靶点有 26 个, 化合物 **2** 与结肠癌细胞 SW620 的交

集靶点有 16 个。其中化合物 **1** 与靶点蛋白 VDR 中的 LEU-230、LEU-233 和 VAL-234 等多个氨基酸残基形成多条疏水作用键, 化合物 **2** 与靶点蛋白 CDK1 中的 ILE-10、VAL-18 和 ALA-31 等多个氨基酸残基形成多条疏水作用键, 且两组结合能分别为 -9.7 kcal/mol 和 -8.5 kcal/mol, 结合能优异且结合作用强烈。推断化合物 **1** 和化合物 **2** 具有抑制结肠癌细胞 SW620 的作用。

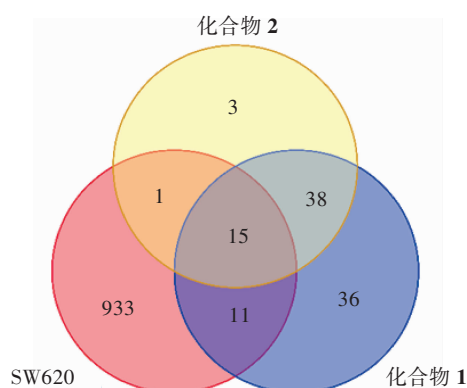


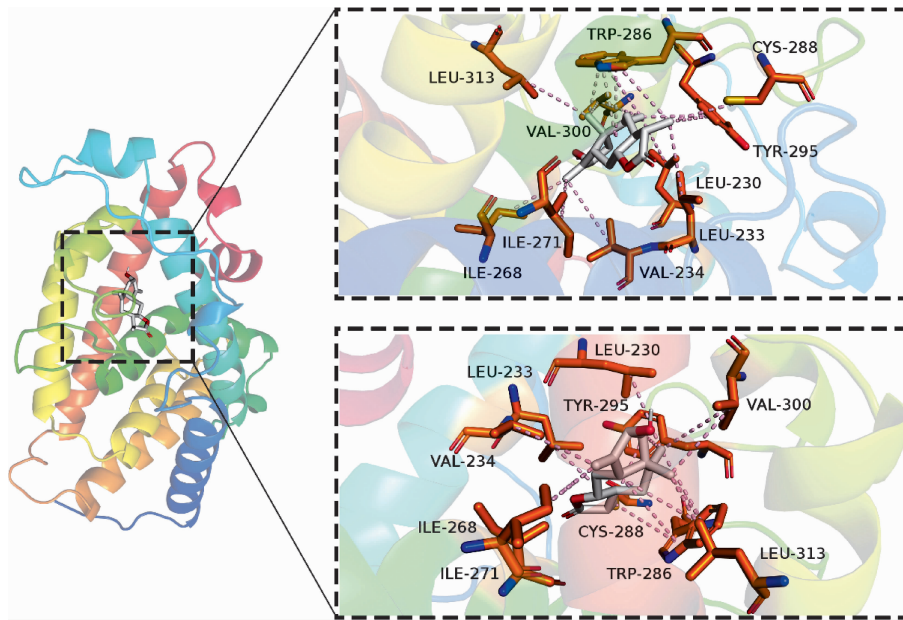
图 4 化合物 **1**、化合物 **2** 靶点与疾病靶点交集图

表 2 化合物 **1** 与交集靶点结合能数据

蛋白质	PDB ID	结合能 (kcal/mol)	蛋白质	PDB ID	结合能 (kcal/mol)
VDR	3b0t	-9.7	NR3C2	4pf3	-7.9
PARP1	2rd6	-8.8	SCN5A	6lqa	-7.9
AKR1B1	1us0	-8.7	MAPK14	7bdo	-7.7
JAK2	3krr	-8.6	EGFR	1ivo	-7.6
CDK1	6gu2	-8.3	MET	2uzx	-7.6
MAPK1	1tvo	-8.3	MAPK8	4hyu	-7.5
CYP19A1	3s79	-8.2	MAPK3	3FHR	-7.4
NR3C1	4p6w	-8.2	mmp9	116j	-7.2
PTGS2	5f1a	-8.2	AR	2am9	-7
HSD11B2	AF	-8.1	TYMS	3gh0	-6.8
PRKCA	4ra4	-8.1	MMP1	1hfc	-6.7
CCR5	5uiw	-8	CDC25A	1c25	-6.6
MAP3K5	2clq	-8	PRSS1	1trn	-6.1

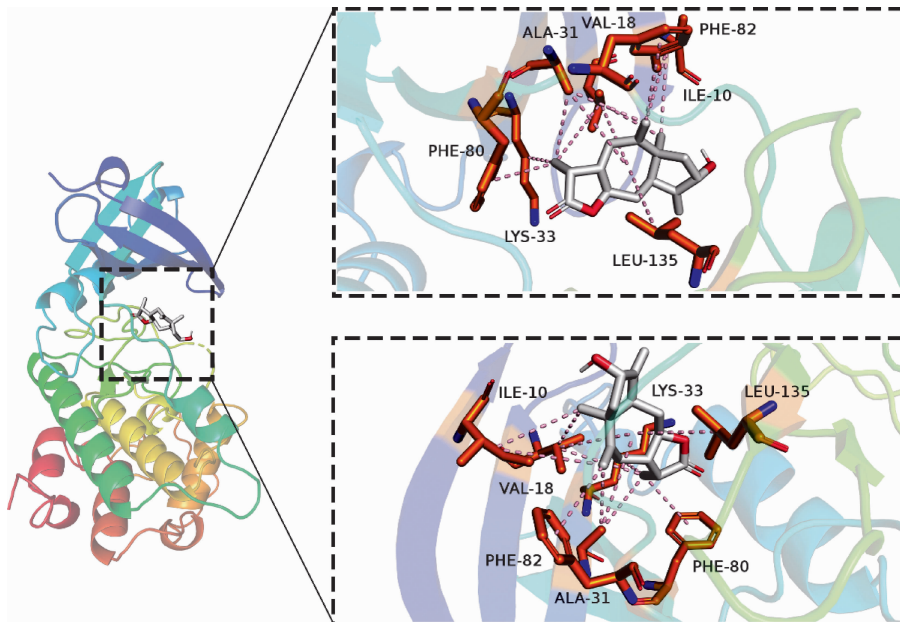
表 3 化合物 2 与交集靶点结合能数据

蛋白质	PDB ID	结合能 (kcal/mol)	蛋白质	PDB ID	结合能 (kcal/mol)	蛋白质	PDB ID	结合能 (kcal/mol)	蛋白质	PDB ID	结合能 (kcal/mol)
CDK1	6gu2	-8.5	NR3C1	4p6w	-8	EDNRA	AF	-7.6	TYMS	3gh0	-6.9
PARP1	2rd6	-8.5	PTGS2	5f1a	-7.9	MAPK14	7bdo	-7.5	MMP1	1hfc	-6.6
MAPK1	1tvo	-8.3	PRKCA	4ra4	-7.8	MAPK3	3FHR	-7.4			
CYP19A1	3s79	-8.2	NR3C2	4pf3	-7.7	AR	2am9	-6.9			



注:图中白色分子为化合物 1,橙色分子为化合物 1 与靶点蛋白 VDR 形成作用的氨基酸残基,粉色虚线为疏水作用键

图 5 化合物 1 与结肠癌 SW620 细胞的蛋白结合图



注:图中白色分子为化合物 2,橙色分子为化合物 2 与靶点蛋白 VDR 形成作用的氨基酸残基,粉色虚线为疏水作用键

图 6 化合物 2 与结肠癌 SW620 细胞的蛋白结合图

### 3 讨论

前期研究了木香烯内酯与去氢木香烯内酯在 Y0 液体菌液中的生物转化,第 1、3、5、7 天分别对菌液检测,在第 3 天检测有转化产物生成,但由于木香烯内酯的生物转化产率低,未能分离得到转化产物,后期将会继续优化生物转化条件,以期分离得到转化产物。去氢木香内酯在 Y0 菌液中转化得到 2 个产物,产物 1 转化产率为 10%,产物 2 转化产率为 1.4%。作为分子转化的工具,微生物能够利用酶对传统化学合成中的惰性位点进行结构修饰,具有空间选择性和立体选择性的特点,能够实现化学合成难以实现的反应,解决化学合成过程繁琐、污染、成本过高等问题。羟化酶、还原酶及异构酶是微生物中常见酶<sup>[18]</sup>,本实验中通过微生物转化获得到的 2 个产物 1 和 2 均是去氢木香内酯 C-3 位发生羟基化,C-11 发生还原所得,这表明发生在 C-11 的还原反应可能没有立体选择的特异性,因此获得了 S、R 两种构型的产物。

转化产物 1 和 2 对结肠癌细胞 SW620 具有一定的细胞毒性,通过网络药理学对化合物 1、2 靶点预测,并从 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库获取结肠癌 SW620 细胞相关靶点。化合物 1 与结肠癌细胞 SW620 的交集靶点有 26 个,化合物 1 与靶点蛋白维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合能为-9.7 kcal/mol,且与 VDR 中的 LEU-230、LEU-233 和 VAL-234 等多个氨基酸残基形成多条疏水作用键,结合作用强烈。VDR 是一种核转录因子通过与配体特异结合调控多种基因的表达,从而调节多种生命活动的进行,在人体各组织细胞中广泛存在,在结肠、肾上腺皮质、肺等部位的细胞及淋巴细胞中表达量较高<sup>[19-20]</sup>。Cross 等<sup>[21]</sup>研究证实,1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> 能有效降低直肠癌、乳腺癌、卵巢癌等多种癌症的死亡率。近年来大量研究表明:1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> 主要通过依赖 VDR 途径调节肿瘤细胞的增殖分化,诱导肿瘤细胞凋亡等,从而抑制肿瘤细胞生长。网络药理与分子对接结果显示化合物 1 与 VDR 有很好的结合,因此化合物 1 有可能通过抑制 VDR 发挥潜在治疗结肠癌的作用。化合物 2 与结肠癌细胞 SW620 的交集靶点有 16 个,其中与靶点蛋白 CDK1 中的 ILE-10、VAL-18 和 ALA-31 等多个氨基酸残基形成多条疏水作用键,结合能为-8.5 kcal/mol,结合作用强烈。细

胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent protein kinase 1, CDK1) 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,作为控制细胞周期的起始、进展和终止的主要角色,于细胞周期多个环节中均可作为抗癌天然靶标。由于 CDK1 在有丝分裂过程的调控中具有重要作用,已有较多的关于降低 CDK1 活性的物质被开发为抗癌药物。其中,一些药物可以通过抑制 CDK1 的活性阻滞 G2/M 期以达到治疗结直肠癌的目的。例如斑蝥素就是通过抑制 CDK1 活性导致结直肠癌 colo 205 细胞中的 G2/M 期阻滞和细胞凋亡的<sup>[22]</sup>。但化合物 1、2 抗结肠癌的活性与可能的作用机制有待进一步的体内外实验来探讨。

### 参考文献:

- [1] LOUGHLIN W A. Biotransformations in organic synthesis [J]. *Bioresour Technology*, 2000, 74(1): 49-62.
- [2] 马宗敏,段绪红,秦梦,等. 微生物发酵技术在中药苷类生物转化中的应用进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2017, 19(5): 858-864.
- [3] 阮晓东,张惠文,蔡颖慧,等. 微生物在中药生物转化中的应用[J]. *中草药*, 2009, 40(1): 149-152.
- [4] MA X C, ZHENG J, GUO D A. Microbial transformation of dehydrocostuslactone and costunolide by *Mucor polymorphosporus* and *Aspergillus candidus* [J]. *Enzyme and Microbial Technology*, 2007, 40(5): 1013-1019.
- [5] 刘伟. 莜术油中两种活性倍半萜生物转化的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2007.
- [6] ARAKAWA N S, GOBBO-NETO L, AMBROSIO S R, et al. Unusual biotransformation products of the sesquiterpene lactone budlein A by *Aspergillus* species [J]. *Phytochemistry*. 2013, 96: 92-100.
- [7] 江苏新医学院. 中药大辞典(上册)[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1986: 354.
- [8] 蒋秋香,黄昊,蓝凤良. HPLC 法测定香砂养胃片中 4 种有效成分的含量[J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(9): 1669-1673.
- [9] 戴笑丽,汤建,章凌琼,等.  $\alpha$ -山道年光催化重排衍生物的制备及细胞毒活性研究[J]. *有机化学*, 2015, 35(10): 2142-2149.
- [10] TAKASHI I. Biotransformation of terpenoids by mammals, microorganisms and plant-cultured cells [J]. *Chemistry & Biodiversity*, 2005, 2(5): 569-590.

- [11] CHOI E J, KIM G H. Evaluation of anticancer activity of dehydrocostuslactone in vitro[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2010, 3(1):185-188
- [12] PARK H, CHOI E J, LEE Y S, et al. Sesquiterpene lactones from *Saussurea lappa* and their cell proliferation effects on human breast cell lines [J]. *Yakhak Hoeji*, 2007, 51(2):145-149.
- [13] LIU C Y, CHANG H S, CHEN L S, et al. Costunolide causes mitotic arrest and enhances radi osensitivity in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Radiation Oncology*, 2011, 6(1):56-60.
- [14] 朱文豪, 周青, 童东昌, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨雷公藤治疗肝癌的作用机制[J]. *云南中医学院学报*, 2021, 44(1):68-75, 102.
- [15] HEGAZY M E, CHIKA K, AKIHITO M, et al. Biotransformation of sesquiterpenoids having  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl groups with cultured plant cells of *Marchantia polymorpha* [J]. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 2006, 39(1-4):13-17.
- [16] WAN X, XIAN L, NING L, et al. Sesquiterpene lactones from *Saussurea involucrate* [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(7):983-987.
- [17] 韩斌青, 冯冰, 马百平. 皂苷的生物转化研究进展[J]. *中草药*, 2009, 40(10):1664-1668.
- [18] 关松磊, 吴雅馨, 孙赫, 等. 微生物转化技术在中药开发中的应用进展[J]. *微生物学通报*, 2018, 45(4):900-906.
- [19] CHIANG K C, YEH C N, CHEN M F, et al. Hepatocellular carcinoma and vitamin D: a review[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2011, 26(11):1597-1603.
- [20] SALEHITABAR R, NGUYENYAMAMOTO L, TAVERA-MENDOZA L E, et al. Vitamin D receptor as a master regulator of the c-MYC/MXD1 network [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(46):18827-18832.
- [21] CROSSH S, PETERLIK M. Vitamin D, calcium, and cancer[J]. *Anticancer Research*, 2009, 29(9):3685.
- [22] HUANG W W, KO S W, TSAI H Y, et al. Centharidin induces G2/M phase arrest colo 205 cells through inhibition of CDK1 activity and caspase-dependent signaling pathways[J]. *International Journal of Oncology*, 2011, 38(4):1067-1073.

(收稿日期:2022-12-17)

(上接第29页)

- [7] RIBEIRO J P, CHIAPPA G R, NEDER J A, et al. Respiratory muscle function and exercise intolerance in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2009, 6(2):95-101.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 六分钟步行试验临床规范应用中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(5):432-442.
- [9] DICK S A, EPELMAN S. Chronic heart failure and inflammation; what do we really know?[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1):159-176.
- [10] TANAI E, FRANTZ S. Pathophysiology of heart failure [J]. *Compr Physiol*, 2015, 6(1):187-214.
- [11] 葛均波, 霍勇, 杨杰孚, 等. 慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(8):769-781.
- [12] 曾德菲, 郑婉, 魏俊萍, 等. 运动康复训练对老年冠心病慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(7):1543-1546.
- [13] 郑晓丹, 盛炜, 高想. 从“痰”论治心系病[J]. *云南中医学院学报*, 2019, 42(5):28-32.
- [14] 刘振. 参麦注射液治疗慢性心力衰竭临床疗效及对血  $\beta_2$  微球蛋白的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2009, 32(1):52-54.
- [15] 陈勇, 王洁, 杨彤, 等. 心衰病中西医研究进展[J]. *陕西中医*, 2022, 43(1):134-136.
- [16] 黄帝内经素问[M]. 姚春鹏, 译. 北京:中华书局, 2012:252.
- [17] 唐宗海. 血证论[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:4-6, 134-135.
- [18] 郭雪峰, 成丽娟, 刘桂林. 针刺足三里及丰隆治疗顽固性心力衰竭 30 例临床观察[J]. *山东中医药大学学报*, 2020, 44(3):282-285.
- [19] 钟玲, 邢军, 赵保礼, 等. 增强型体外反搏联合中强度间歇训练对冠心病心肺储备能力及运动耐力的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2023, 38(4):478-484.
- [20] 徐小义, 王君, 杜小杰. 运动康复护理对稳定期慢性心衰患者心功能及运动耐力的影响[J/OL]. *微量元素与健康研究*:1-3[2023-04-21].

(收稿日期:2022-11-30)