

ฤทธิ์ในการต้านมะเร็งของแอลคาลอยด์และสารประกอบที่มีไนโตรเจนภายในโครงสร้าง
จากราเอนโดไฟต์
Anti-Cancer Activity of Alkaloids and Nitrogen-Containing Compounds
from Endophytic Fungi

นพดล รังแก้ว

Noppadon Rangkaew

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเซีย

Faculty of Pharmacy, Eastern Asia University

Received: April 3, 2019

Revised: May 22, 2019

Accepted: May 29, 2019

บทคัดย่อ

เชื้อราเอนโดไฟต์หลายสกุล สามารถสังเคราะห์สารในกลุ่มแอลคาลอยด์และสารที่มีไนโตรเจนภายในโครงสร้างได้หลายชนิด ได้แก่ *Aspergillus sp.*, *Campylocarpon sp.*, *Chaetomium sp.*, *Coniothyrium sp.*, *Emericella sp.*, *Eutypella sp.*, *Fusarium sp.*, *Paecilomyces sp.*, *Paraphaeosphaeria sp.*, *Penicillium sp.*, *Phoma sp.*, *Phomopsis sp.* และ *Trichoderma sp.* และเมื่อนำสารที่แยกได้มาทดสอบกับเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงชนิดต่างๆ กัน พบว่ามีฤทธิ์ที่เป็นพิษที่ดีมากจนถึงเล็กน้อยต่อเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงชนิดต่างๆ และให้ค่าค่าความเข้มข้นของสารที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์ได้ร้อยละ 50 ในช่วงกว้าง

คำสำคัญ: ฤทธิ์ต้านมะเร็ง, ราเอนโดไฟต์, แอลคาลอยด์, ฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์

Abstract

Many genera of endophytic fungi including *Aspergillus sp.*, *Campylocarpon sp.*, *Chaetomium sp.*, *Coniothyrium sp.*, *Emericella sp.*, *Eutypella sp.*, *Fusarium sp.*, *Paecilomyces sp.*, *Paraphaeosphaeria sp.*, *Penicillium sp.*, *Phoma sp.*, *Phomopsis sp.* and *Trichoderma sp.* are able to synthesize alkaloids and nitrogen-containing compounds. These isolated compounds, when tested against different cancer cell lines, displayed strong to weak cytotoxic activity with wide range of IC_{50} values.

Keywords: anti-cancer activity, endophytic fungi, alkaloids, nitrogen-containing compounds, cytotoxic



บทนำ

โรคมะเร็ง คือโรคที่เกิดจากเซลล์ไม่สามารถควบคุม การแบ่งเซลล์และการเจริญ เมื่อเซลล์เกิดกระบวนการ ผ่าเหล่า (mutation) เซลล์มะเร็งสามารถกลูกลามและ ทำลายเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ ลูกกลมเข้าต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง ในที่สุดก็แพร่กระจายเข้าสู่กระแสเลือด กระแส น้ำเหลือง แพร่กระจายไปทุก ๆ อวัยวะ และทุก ๆ ต่อมน้ำเหลือง ทำลายอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย ทำให้เกิดการล้ม เหลวของอวัยวะนั้นๆ อวัยวะที่มักเกิดอาการและตรวจ พบได้บ่อย คือ ปอด ตับ กระดูก ไชกระดูก สมอง และ ต่อมน้ำเหลือง ด้วยเหตุนี้โรคมะเร็งจึงเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วย เสียชีวิต จากการล้มเหลวในการทำงานของอวัยวะสำคัญ ต่างๆ ได้แก่ ไชกระดูก ปอด ตับ ไต และสมอง องค์การอนามัยโลกรายงานว่ามีผู้เสียชีวิตจากมะเร็งเป็นจำนวน 8.8 ล้านคน ในปี ค.ศ. 2015 และมีแนวโน้มที่มีจำนวน เพิ่มสูงขึ้นเป็น 12.6 ล้านคน ในปี ค.ศ. 2030 ปัจจุบัน กระบวนการในการรักษามะเร็งประกอบไปด้วย เคมีบำบัด (chemotherapy) , การฉายรังสี(γ -radiation) , การบำบัดทางภูมิคุ้มกัน(immunotherapy) หรือการรักษาด้วย ยีนฆ่าตัวตาย (suicide gene therapy) ผ่านกระบวนการ apoptosis (Ghobrial, Witzig, and Adjei, 2004) ซึ่ง เคมีบำบัด เป็นกระบวนการที่มีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งที่อยู่ในชั้นลูกกลม หากแต่ว่า การดื้อยาหลายชนิดของเซลล์มะเร็ง และผลข้างเคียงของยา ยังเป็นอุปสรรคที่สำคัญในการรักษาโดยวิธีเคมีบำบัด (Coates et al., 1983)

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่เป็นสารทุติยภูมิจาก กระบวนการเมทาบอลิซึมของพืช สัตว์ แมลง และจุลินทรีย์ อันประกอบด้วย แอลคาลอยด์ เทอร์ปีน สเตียรอยด์ โพลีคี ไทด์ ควิโนน ลิกแนน เอสเทอร์ แลคโตน เป็นต้น ผลิตภัณฑ์ ธรรมชาติที่ค้นพบใหม่มากกว่า 100 ชนิด มีฤทธิ์ต้านเชื้อ จุลินทรีย์ (Seetharamana et al., 2018) ฤทธิ์ต้านเชื้อ แบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคในมนุษย์ (Radic & Strukelj, 2012) การนำมาพัฒนาทางคลินิก โดยเฉพาะการใช้เป็น สารต้านการติดเชื้อ เป็นสารต้านมะเร็ง (Harvey, 2008) เช่น Taxol (paclitaxel) เป็นยาเคมีบำบัด ที่สกัดได้จาก เปลือกของต้นยู (Bark from the Pacific yew, พืชในกลุ่ม ทูเรียนเทสหรือทูเรียนน่า) นำมาใช้รักษามะเร็งได้หลายชนิด เช่น มะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งคาโปซิ

ซาร์โคมา มะเร็งตับ มะเร็งปากมดลูก ปัจจุบันมีรายงาน ว่า เชื้อราหลายชนิด เช่น *Colletotrichum gloeosporioides*, *Glomerella cingulata*, *Nigrospora sphaerica*, *Pestalotiopsis guepinii*, *Alternaria alternata*, และ *Fusarium solani* สามารถสร้างสารนี้ได้ (Andradea et al., 2018) การเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อม, ฤดูกาล และ ภูมิศาสตร์ ปัญหาการตัดไม้ทำลายป่า, การสูญเสียพันธุ์ของ พืชสมุนไพร ส่งผลกระทบต่อพืชที่เป็นแหล่งให้สารสำคัญ ทำให้แหล่งของสารสำคัญลดลง และเกิดปัญหาในการ แยกสารสำคัญเพิ่มเติมจากแหล่งเดิม แต่ในปัจจุบัน ได้มี การศึกษาถึงการดำรงชีวิตร่วมกันของ ราเอนโดไฟต์และ พืช พบว่า ราเอนโดไฟต์สามารถสร้างสารสำคัญได้หลาย ชนิด รวมถึงยังมีสารสำคัญอีกหลายชนิดที่เป็นสารใหม่และ ยังไม่ถูกนำมาวิจัย (Kharwar et al., 2011) ในบทความ นี้ได้รวบรวมข้อมูลของสารในกลุ่มแอลคาลอยด์ที่ได้จาก ราเอนโดไฟต์ ซึ่งเป็นสารใหม่ และมีฤทธิ์เป็นพืชต่อเซลล์ มะเร็ง โดยรวบรวมข้อมูลในช่วงปี 2014-2019

ราเอนโดไฟต์

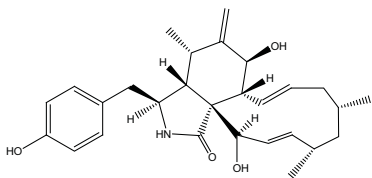
ราเอนโดไฟต์จากพืชเป็นจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ใน เนื้อเยื่อของพืชที่เป็นเจ้าบ้านโดยไม่ก่อให้เกิดอันตรายหรือ ก่อโรครพืช (Stone, Bacon and White, 2000) เป็นแหล่ง ของสารชีวภาพ และสารใหม่ หลายกลุ่ม เช่น แอลคาลอยด์, เทอร์ปีนอยด์, สเตียรอยด์, ควิโนน, ไอโซคูมาริน, ลิกแนน, ฟีนอล และแลคโตน (Zhang, Song, and Tan, 2006; Yu et al., 2010) โดยสารสำคัญที่แยกได้นั้นแสดงฤทธิ์ทาง เกสัชวิทยาแตกต่างกัน เช่น ต้านอนุมูลอิสระ, ต้านไวรัส, ต้านเบาหวาน, ยาปฏิชีวนะ, ต้านมะเร็ง และ กดภูมิคุ้มกัน (Strobel & Daisy, 2003; Gutierrez, Gonzalez, and Ramirez, 2012; Challinor & Bode, 2015; Koul et al., 2016) การดำรงชีวิตอยู่ร่วมกันระหว่างจุลินทรีย์กับ พืช มีหลักฐานจากการพบและวิเคราะห์ซากฟอสซิลของ เนื้อเยื่อพืช (Taylor & Taylor, 2000; Liu, 2015) และ การดำรงชีวิตอยู่ร่วมกันของพืชกับราเอนโดไฟต์ แสดงให้ เห็นถึงความสมดุลระหว่างกลไกในการป้องกันตัวเองของ พืชและการสร้างความเสียหายจากการดำรงชีวิตภายใน เซลล์ของพืชโดยราเอนโดไฟต์ ในกระบวนการสร้างความ สมดุลนั้น พืชที่เป็นเจ้าบ้านจะเป็นแหล่งอาหารและที่หลบ

ภัยให้กับราเอนโดไฟต์ ในขณะที่ราเอนโดไฟต์สร้างสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่ช่วยในการเจริญ และช่วยในการดำรงชีวิตของพืช (Chandra , 2012) พืชชั้นต่ำและพืชชั้นสูงบนโลกมีมากกว่า 300,000 ชนิด แต่มีเพียงบางชนิดที่เป็นแหล่งของราเอนโดไฟต์ และมีราเอนโดไฟต์เพียงไม่กี่สายพันธุ์เท่านั้น ที่ได้ถูกนำมาสกัดแยกและศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารสำคัญที่เป็นสารทุติยภูมิจากกระบวนการเมทาบอลิซึม

สายพันธุ์ราเอนโดไฟต์ที่แยกได้และมีสารที่มีฤทธิ์เป็นพืชต่อเซลล์ประกอบไปด้วย Ascomycota (97%), Basidiomycota (2%), Mucomycota (1%) สายพันธุ์ Ascomycota เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุด สามารถแบ่งออกได้เป็น 4 ชั้น ได้แก่ Sordariomycetes (40%), Dothideomycetes (31%), Eurotiomycetes (24%), Pezizomycetes (1%) และ Agaricomycetes (2%) ราเอนโดไฟต์ที่แยกได้จากพืชมากกว่า 109 สายพันธุ์ สามารถจำแนกได้เป็น 50 สกุล เช่น *Aspergillus* (10 สายพันธุ์), *Penicillium* (10 สายพันธุ์), *Pestalotiopsis* (10 สายพันธุ์), *Fusarium* (6 สายพันธุ์), *Phomopsis* (6 สายพันธุ์), *Alternaria* (5 สายพันธุ์) และ สกุลที่มีจำนวนสมาชิกน้อยกว่า 5 อีก 3 สกุล (Chen et al., 2014)

แอลคาลอยด์และสารประกอบที่มีไนโตรเจนภายในโครงสร้างที่เป็นพืชต่อเซลล์จากราเอนโดไฟต์

แอลคาลอยด์เป็นสารทุติยภูมิที่ได้จากกระบวนการ

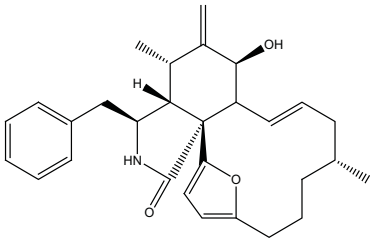


ภาพ 1 4'-hydroxy-deacetyl-18-deoxycytochalastin H

เมทาบอลิซึมมีไนโตรเจนอยู่ในโครงสร้าง พบในอาณาจักรพืชและราหลายชนิด (Rasmussen, Parsons, and Jones, 2012) อาณาจักรราเป็นแหล่งที่สำคัญของสารจากกระบวนการเมทาบอลิซึมที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ และจะนำไปพัฒนาเป็นยาและช่วยในการปกป้องพืช (Duarte et al., 2012) ราเอนโดไฟต์ผลิตสารในกลุ่มเอไมด์ (Bladt, Frisvad, and Knudsen, 2013) แอลคาลอยด์ (Roberts & Lindow, 2014) และ mycotoxin (Atanda et al., 2011) ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพได้หลายชนิด

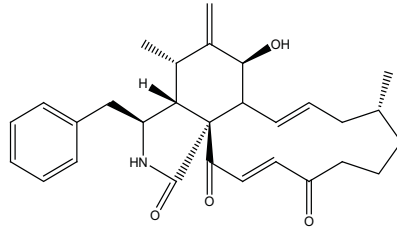
แอลคาลอยด์ที่ได้จากพืชหรือราเอนโดไฟต์มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลากหลายชนิด เช่น ฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ ฆ่าแมลง ฤทธิ์เป็นพืชต่อเซลล์ ฤทธิ์ต้านมะเร็ง (Wang, Zhang, and Lin, 2011; Kharwar , Mishra, and Gond, 2011; Chandra, 2012) ฤทธิ์ในการต้านมะเร็งของสารสำคัญได้ถูกศึกษามากขึ้น เนื่องจากกระบวนการและเทคโนโลยีที่ทันสมัยของการแยกสารและการพิสูจน์เอกลักษณ์ของโครงสร้างสาร ทำให้สามารถค้นพบและจำแนกสารในกลุ่มแอลคาลอยด์ชนิดใหม่เพิ่มมากขึ้น

4'-hydroxy-deacetyl-18-deoxycytochalastin H [1] ได้จากราเอนโดไฟต์ *Trichoderma harzianum* ที่แยกจากส่วนใบของ *Cola nitida* แสดงฤทธิ์เป็นพืชต่อเซลล์เพาะเลี้ยง มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของหนู (L5178Y) และเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งรังไข่ของมนุษย์ ด้วยค่า IC50 เท่ากับ 2.55 และ 6.97 μM ตามลำดับ (Chen et al., 2015a)



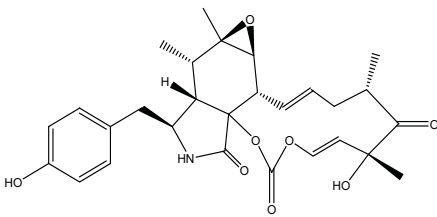
ภาพ 2 Multirostatin A

Multirostatin A [2] และ 20-oxo-deoxaphomin [3] แสดงความเป็นพิษต่อ เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวของมนุษย์, มะเร็งของผนังถุงลมปอดของมนุษย์, SMMC 7221, เซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 และ SW-480 โดยให้ค่า IC₅₀ อยู่ในช่วงระหว่าง 7.7 และ 15.8 μM โดยที่สารดังกล่าวนี้แยกจากราเอนโดไฟต์ *Phoma multirostrata*

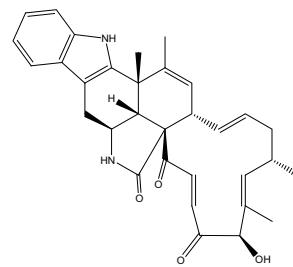


ภาพ 3 20-oxo-deoxaphomin

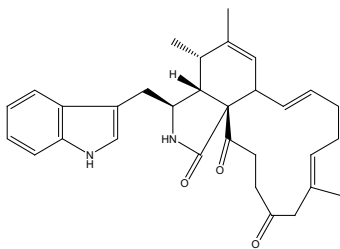
EA-12 ที่ได้จากใบของ *Eupatorium adenophorum* (Chen et al., 2015b) Scoparasin C [4] จากราเอนโดไฟต์ *Eutypella scoparia* PSU-H267 ที่แยกจากส่วนใบของยางพารา (*Hevea brasiliensis*) แสดงฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ Vero ได้ดีมากด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 1.19 μM (Kongprapan et al., 2015)



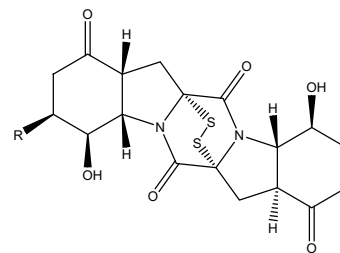
ภาพ 4 Scoparasin C



ภาพ 5 Penochalasin I



ภาพ 6 Penochalasin J

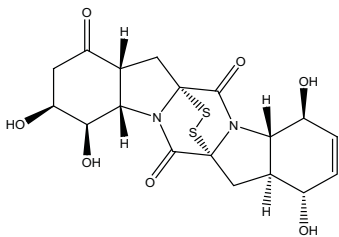


ภาพ 7 Brocazine A ; R = OCH₃

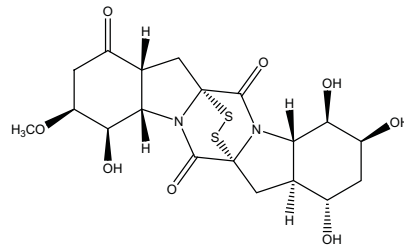
ภาพ 8 Brocazine B ; R = H

เมื่อสกัดแยกสารจากการเพาะเลี้ยง *Penicillium chrysogenum* V11 (แยกได้จากเส้นใยของ *Myoporum bontiodes*) สามารถแยกสารออกมาได้ 2 ชนิดได้แก่ Penochalasin I [5] และ J [6] เมื่อนำไปทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง MDA-MB-435 และ SGC-7901 พบว่า Penochalasin I [5] มีความเป็นพิษสูงต่อเซลล์เพาะเลี้ยง ส่วน Penochalasin J [6] มีความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยงปานกลาง (Huang et al., 2016) เมื่อนำเนื้อเยื่อสดของต้นแสมทะเล (*Avicennia marina*) สามารถแยกสาร *Penicillium brocae* MA-231 ซึ่งผลิตสารอนุพันธ์ในกลุ่ม diketopiperazine ที่มีการเชื่อมต่อระหว่างโมเลกุลด้วยพันธะไดซัลไฟด์ 6 ชนิด ได้แก่ brocazine A, B, C, D, E และ F [7-12] เมื่อนำสารทั้ง 6 ชนิดมาทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง มะเร็งต่อมลูกหมาก(DU145), Hela, เซลล์มะเร็งตับ (HepG2), เซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7), NCI-H460, เซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร(SGC-7901), เซลล์มะเร็งตับอ่อน (SW1990), เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่

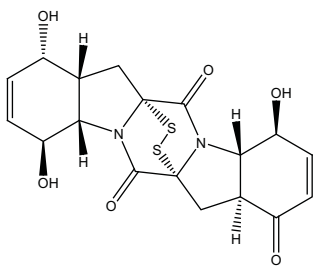
(SW480) และ เซลล์เนื้องอกสมองกลิโอมา (U251) พบว่า brocazine A, B, E และ F มีพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง โดยให้ค่า IC₅₀ อยู่ในช่วง 0.89 ถึง 9.0 μ M แต่ brocazine C และ D ไม่มีฤทธิ์ เนื่องจากโครงสร้างที่มีพันธะคู่ที่ตำแหน่ง C-6 และ C-6' (เปรียบเทียบระหว่างโครงสร้าง E และ F กับ C และ D) หรือ มีพันธะคู่เพียงตำแหน่งเดียวที่ C-6/6' เชื่อมกับหมู่คีโตน ที่ตำแหน่ง C-5/5' (เปรียบเทียบระหว่างโครงสร้าง A และ B กับ C และ D) ทำให้มีความเป็นพิษสูง โครงสร้าง A และ B มีความเป็นพิษสูงต่อเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง SW480 ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 2.0 และ 1.2 μ M ตามลำดับ ในขณะที่โครงสร้าง F มีความเป็นพิษสูงต่อเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง DU145 และ NCI-H460 ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 1.7 และ 0.89 μ M ตามลำดับ และมีรายงานว่า สะพานเชื่อมไดซัลไฟด์ มีผลต่อความเป็นพิษของเซลล์ ในขณะที่หมู่ไทโอเมทิลสองหมู่ไม่ทำให้สารมีฤทธิ์ (Meng et al., 2014)



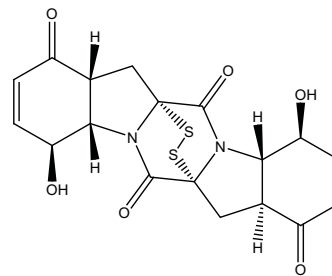
ภาพ 9 Brocazine C



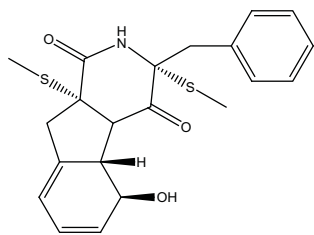
ภาพ 10 Brocazine D



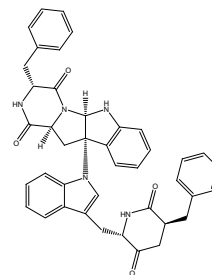
ภาพ 11 Brocazine E



ภาพ 12 Brocazine F

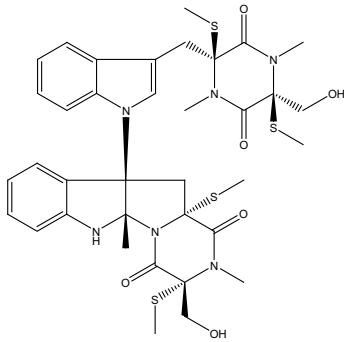


ภาพ 13 Phomazine B



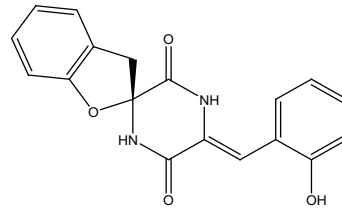
ภาพ 14 asperazine A

Phomazine B [13] ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม thiodiketopiperazine แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง MGC-803 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 8.5 μ M Phomazine B [13] เป็นสารที่ได้จากน้ำหมักจากการเพาะเลี้ยงเชื้อ *Phoma* sp. OUMCMDZ-1847 ซึ่งเป็นเชื้อราที่ได้จากรังกะเท้ (*Kandelia candel*)

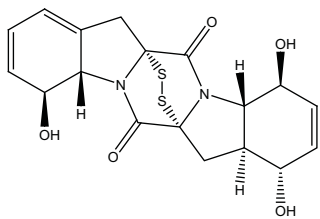


ภาพ 15 Chaetocochin G

(Kong et al., 2014) สารในกลุ่ม diketopiperazine heterodimer ที่ชื่อว่า asperazine A [14] จากเชื้อราเอนโดไฟต์ *Aspergillus niger* แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง A2780 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 56.7 μ M (Li et al., 2015)



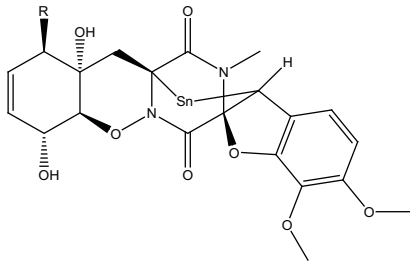
ภาพ 16 Spirobrocazine C



ภาพ 17 Brocazine G

ราเอนโดไฟต์ *Chaetomium* sp. 88194 ให้สารในกลุ่ม indole diketopiperazine คือ Chaetocochins G [15] ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง MCF-7 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 8.3 μ g/ml และทำให้เซลล์ MCF-7 หยุดยั้งการแบ่งเซลล์ในระยะ G2/M และกระตุ้นการตายของเซลล์แบบ apoptosis โดย Chaetocochin G ไปกระตุ้น Caspase 3, PARP และ ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนยีนที่กระตุ้นให้เกิด apoptosis (Bax) มากกว่า ยีนต้านการเกิด apoptosis (Bcl-2) (Wang et al., 2015) สาร 2 ชนิด (Spirobrocazine C [16] และ brocazine G [17]) จากเชื้อราเอนโดไฟต์ *Penicillium brocae* MA-231 ของต้น *Avicennia marina* เมื่อนำสารทั้ง 2 ไปทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์พบว่า Spirobrocazine C [16] ให้ผลปานกลางกับเซลล์เพาะเลี้ยง A2780 (IC_{50} เท่ากับ 59 μ M) brocazine G [17] ให้ผลดีกับเซลล์เพาะเลี้ยง

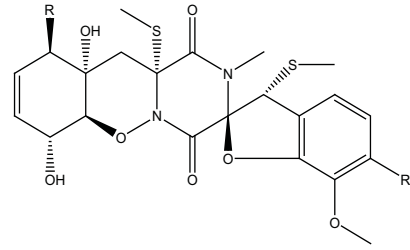
A2780 และ A2780 CisR ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 1.67 และ 12.63 nM ตามลำดับ ซึ่งมีค่าต่ำกว่า cisplatin ที่ใช้เป็นตัวควบคุม (ค่า IC_{50} เท่ากับ 664 และ 661 μ M) (Meng et al., 2016) (ETP) จำนวน 3 ชนิด ได้แก่ penicisulfuranols A-C [18-20] แยกได้จากเชื้อรา *Penicillium janthinellum* HDN13-309 ที่อาศัยอยู่บนต้นลำพู (*Sonneratia caseolaris*) สารทั้ง 3 ชนิด แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง HeLa และ HL-60 ด้วยค่า IC_{50} ในช่วงระหว่าง 0.1 ถึง 3.9 μ M และเมื่อเปรียบเทียบกับโครงสร้าง penicisulfuranols D-F [21-23] ซึ่งไม่มีสะพานไดซัลไฟด์ (disulfide bridge) พบว่า ไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง ($IC_{50} > 30 \mu$ M) สันนิษฐานได้ว่าสะพานไดซัลไฟด์มีผลต่อความเป็นพิษของสาร (Zhu et al., 2017a)



ภาพ 18 Penicisulfuranol A; R = Cl, n = 2

ภาพ 19 Penicisulfuranol B; R = OH, n = 2

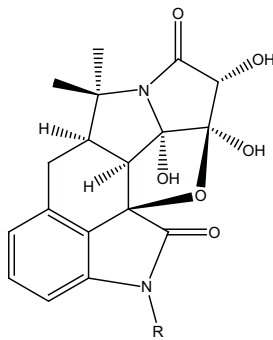
ภาพ 20 Penicisulfuranol C; R = OH, n = 3



ภาพ 21 Penicisulfuranol D; R = Cl, R' = OCH₃

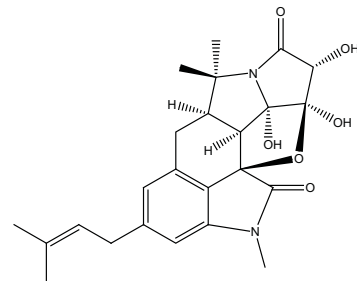
ภาพ 22 Penicisulfuranol E; R = OH, R' = OCH₃

ภาพ 23 Penicisulfuranol F; R = OH, R' = H

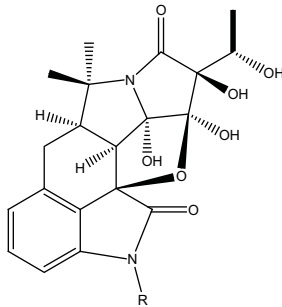


ภาพ 24 Aspergilline A; R = CH₃

ภาพ 25 Aspergilline B; R =



ภาพ 26 Aspergilline C



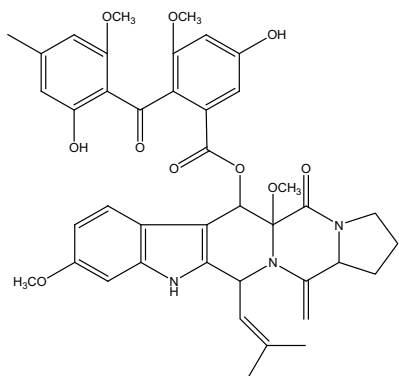
ภาพ 27 Aspergilline D; R = CH₃

ภาพ 28 Aspergilline E; R =

Aspergillus versicolor สร้างสาร aspergillines A-E [24-28] เมื่อนำไปทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง NB4, A549, SHSY5Y, PC3 และ MCF-7 พบว่า aspergillines A, C และ D แสดงฤทธิ์ปานกลางต่อทุกเซลล์เพาะเลี้ยงด้วยค่า IC₅₀ ในช่วงระหว่าง 1.2 ถึง 4.2 μM ส่วน aspergillines B และ E แสดงฤทธิ์ปานกลาง

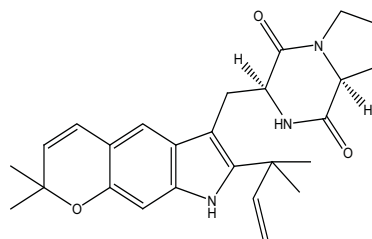
ต่อเซลล์เพาะเลี้ยง 4 ชนิด คือ NB4, SHSY5Y, PC3, MCF7 ด้วยค่า IC₅₀ ที่น้อยกว่า 10 μM สันนิษฐานว่า หมู่เมทิลที่ N-1 (ของสาร 25, 26 และ 27) มีผลต่อความเป็นพิษของสาร (Zhou et al., 2014) ผลการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง HepG2 โดยใช้สาร fumitremorgin D [29] พบว่าเป็นพิษต่อเซลล์น้อย (ค่า

IC₅₀ เท่ากับ 47.5 μ M) และสารดังกล่าวแยกได้จากเชื้อรา

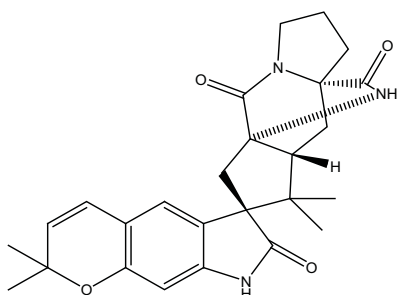


ภาพ 29 Fumitremorgin D

เอนโดไฟต์ *Aspergillus fumigatus* (Liang et al., 2015)



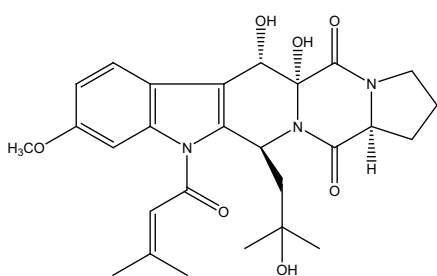
ภาพ 30 Dihydrocarneamide A



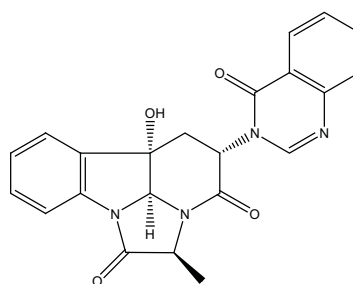
ภาพ 31 Iso-notoamide B

ผลการแยกสารจากเชื้อรา *Paecilomyces variotii* EN-291 แยกได้จาก *Grateloupia turuturu* ได้สารใหม่ในกลุ่ม prenylated indole alkaloids จำนวน 2 ชนิด คือ dihydrocarneamide A [30] และ iso-notoamide B

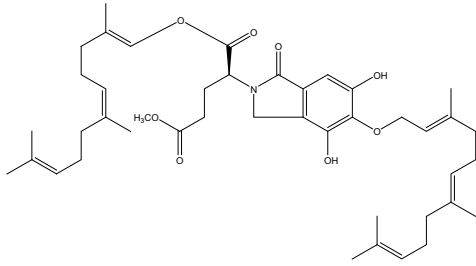
[31] มีความเป็นพิษน้อยเมื่อทำการทดสอบกับเซลล์เพาะเลี้ยง NCI-H460 ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 69.3 และ 55.9 μ mol/L ตามลำดับ (Zhang et al., 2015)



ภาพ 32 Asperfumigatin



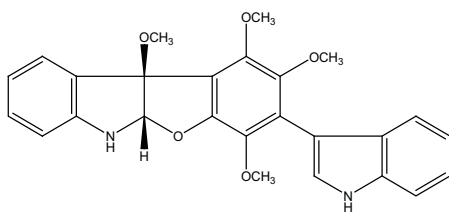
ภาพ 33 Iso-chaetominine



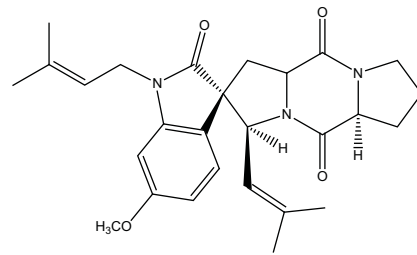
ภาพ 34 Emeriphenolicin E

Asperfumigatin [32] และ Iso-chaetominine [33] มีความเป็นพิษต่อเซลล์ต่ำ เมื่อทดสอบกับเซลล์เพาะเลี้ยง PC3 (ค่า IC_{50} เท่ากับ 30.6 และ 32.2 μM ตามลำดับ) สารทั้ง 2 ชนิด ได้จากการเพาะเลี้ยงราที่มาจาก Chinese liverwort (*Hateroscyphus tener* (S_{TEPH}) Schiffn) คือ *Aspergillus fumigatus* (Xie et al.,2015)

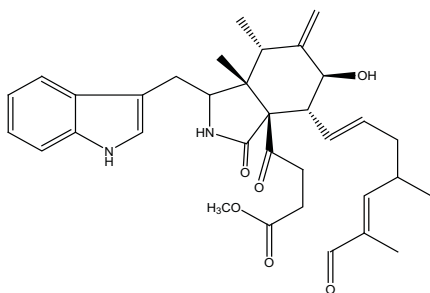
Emeriphenolicin E [34] ซึ่งเป็น isoindolone ที่มี meroterpenoid เป็นองค์ประกอบ สกัดได้จากเชื้อราเอนโดไฟต์ *Emericella nidulans* HDN12-249 มีฤทธิ์ต้านเซลล์เพาะเลี้ยง HeLa, A549 และ HCT-116 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 4.77, 12.04 และ 33.05 μM (Zhou et al., 2016)



ภาพ 35 Varioloid A

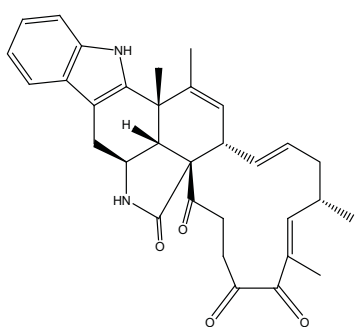


ภาพ 36 Spirotryprostatin F

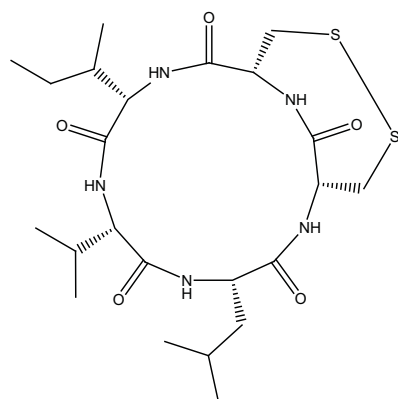


ภาพ 37 Yamchaetoglobosin A

Varioloid A [35] จากเชื้อราเอนโดไฟต์ *Paecilomyces variotii* EN-291 จากสาหร่ายน้ำเค็ม (*Grateloupia turuturu*) แสดงฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยง A549, HCT116 และ HepG2 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 3.5, 6.4 และ 2.5 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ Varioloid A [35] เป็นอนุพันธ์ของสาร indolyl-6,10b-dihydro-5aH-[1] benzofuro[2,3-b]indole (Zhang et al., 2016) Spirotryprostatin F [36] เป็นสารในกลุ่ม indole-diketopiperazine แยกได้จาก *Penicillium brefeldianum* (จากต้นโหราข้าวโพด (*Pinellia ternate*)) ที่เลี้ยงบนอาหารแข็ง เป็นพิษต่อเซลล์เพาะ



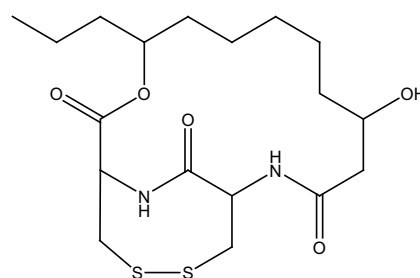
ภาพ 38 Penochalasin K



ภาพ 40 Mulformin E

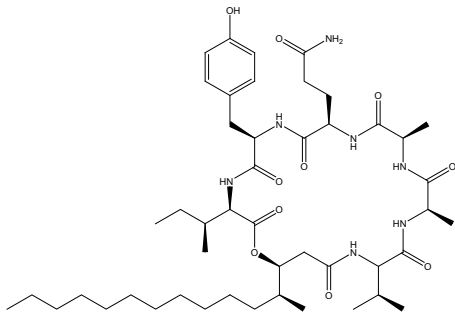
Penochalasin K [38] ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม chaetoglobosin แยกได้จากการเพาะเลี้ยงเชื้อราเอนโดไฟต์ (*Penicillium chrysogenum* V11) ของต้น *Myoporum bontioides* บนอาหารแข็ง Penochalasin K [38] แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ MDA-MB-435, SGC-7901 และ A549 ค่า IC_{50} น้อยกว่า 10 μM (Zhu et al., 2017b) เชื้อราเอนโดไฟต์ *Phomopsis glabrae* ที่แยกได้จากส่วน

เลี้ยง HepG2 และ MDA-MB-231 ด้วยค่า IC_{50} เท่ากับ 14.1 และ 35.5 $\mu\text{mol/L}$ ตามลำดับ (Gao et al., 2017) Yamchaetoglobosin A [37] เป็นสารที่เกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันที่สัมพันธ์กับ cytochalasan แยกได้จากเชื้อ *Chaetomium globosum* ที่นำไปใช้ในกระบวนการหมัก Chinese yam (*Dioscorea opposita*) แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ HL-60, A-549, SMMC-7721, MCF-7 และ SW480 ที่ให้อัตราส่วนของการยับยั้งเท่ากับ 96%, 67%, 51%, 58% และ 61% เมื่อใช้ความเข้มข้นเท่ากับ 40 μM (Ruan et al., 2018)

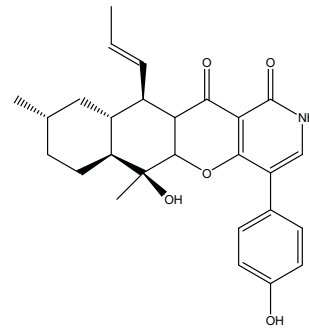


ภาพ 39 Depsipeptide (PM181110)

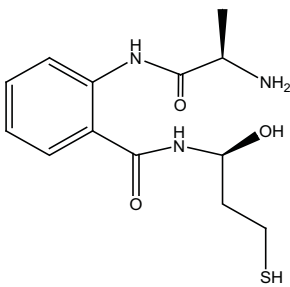
ใบ ของต้น *Pongamia pinnata* ผลิตสาร Depsipeptide (PM181110) [39] ที่มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของมนุษย์ในหลอดทดลอง 40 ชนิด ให้ค่าเฉลี่ย IC_{50} เท่ากับ 0.089 μM ฤทธิ์ต้านมะเร็งในเนื้อเยื่อมะเร็งปลูกถ่าย (xenograph) 24 ชนิด ให้ค่าเฉลี่ย IC_{50} เท่ากับ 0.245 μM (Verekar et al., 2014)



ภาพ 41 Fusaripeptide A



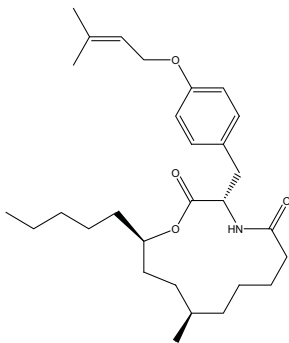
ภาพ 42 Campyridone D



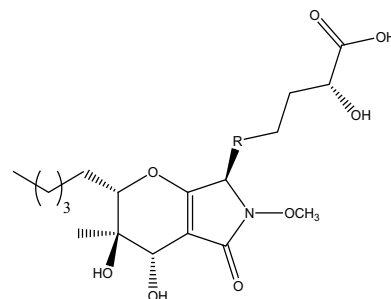
ภาพ 43 Furarithioamide A

Mulformin E [40] เป็นสารที่มีโครงสร้างเป็นเพปไทด์ลักษณะวงแหวนซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 5 ชนิด (Leu-Val-Ile-Cys-Cys) และมีพันธะไดซัลไฟด์เชื่อมระหว่างกรดอะมิโนซิสเทอีนทั้ง 2 โมเลกุล สร้างโดยรา *Aspergillus tamaris* ที่ได้จากรากของมะเดื่อ (*Ficus carica*) สาร Mulformin E [40] แสดงความเป็นพิษที่ดีมากต่อเซลล์เพาะเลี้ยง MCF-7 และ A549 ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 0.65 และ 2.42 μM ตามลำดับ แต่ส่งผลน้อยต่อเซลล์ HepG2 ให้ค่า IC₅₀ เท่ากับ 36.02 μM (Ma et al., 2016) ส่วนรากของต้น *Mentha longifolia* L. สามารถ


แยกเชื้อราเอนโดไฟต์ในสกุล *Fusarium* เมื่อนำไปเพาะเลี้ยง แยกได้สารในกลุ่ม cyclodepsipeptide ที่มีชื่อว่า fusaripeptide A [41] มีฤทธิ์ที่เป็นพิษโดยตรงต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวในหนู (L5178Y) และมีผลปานกลางต่อเซลล์จากต่อมหมวกไตของหนูแรท (PC12) ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 5.71 และ 9.55 μM ตามลำดับ (Ibrahim et al., 2018) Campyridone D [42] จากเชื้อราเอนโดไฟต์สกุล *Campylocarpon* HDN13-307 จากรากของ *Sonneratia caseolaris* เป็นพิษต่อเซลล์ HeLa ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 8.8 μM (Zhu et al., 2016)

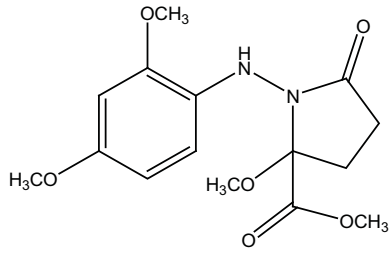


ภาพ 44 N-demethylmelearoride A



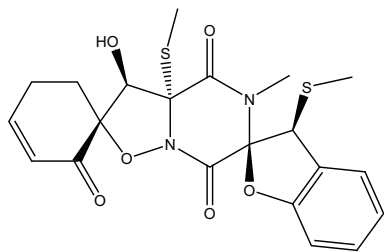
ภาพ 45 Paraphaeosphaeride E; R = S

ภาพ 46 Paraphaeosphaeride G ; R = 



ภาพ 47 Peniproline A

Fusarithioamide A [43] เป็นอนุพันธ์ของ benzamide ได้จาก *Fusarium chlamydosorium* ซึ่งแยกได้จากส่วนใบของต้น *Anvillea garcinii* (Burm.f.) DC. มีฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็ง BT-549 และ SKOV-3 ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 0.4 และ 0.8 μ M ตามลำดับ (Ibrahim et al.,



ภาพ 48 Botryosulfuranol A

Paraphaeosphaeria neglecta FT462 (จากส่วนใบของ *Lycopodiella cernua* (L.) Pic.Serm.) สร้างสาร 2 ชนิด ได้แก่ paraphaeosphaeride E [45] และ G [46] มีฤทธิ์เป็นพิษต่ำ แต่สามารถยับยั้ง NF- κ B ได้ดีมาก ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 7.1 และ 1.5 μ M ตามลำดับ (Li, 2017)

สารที่แยกได้จากการเพาะเลี้ยง *Penicillium decumbens* CP-4 จาก *Cephalotaxus mannii* ได้แก่ peniproline A [47] (เป็นสารในกลุ่ม 1-phenylamino-2-pyrrolidone) มีฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ Bel-7402 และ HeLa ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 8.1 และ 15.5 μ M ตามลำดับ (Wang, 2017) Botryosulfuranol A [48] เป็นสารในกลุ่ม thiodiketopiperazines ได้จาก เชื้อราเอนโดไฟต์ *Botryosphaeria mamane* (ที่ได้จากส่วนใบสดของคำเสด (*Bixa orellana*)) มีฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง ได้แก่ HT-29, HepG2, Caco-2 และ HeLa โดยยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งด้วยค่า GI₅₀ เท่ากับ 11.4, 8.0, 23.0 และ 18.2 μ M ตามลำดับ (Barakat et al., 2019)

2016) *N-demethylmelearoride* A [44] เป็นสารในกลุ่ม macrolide ได้จากการเพาะเลี้ยงเชื้อ *Penicillium brefeldianum* บนอาหารแข็ง *N-demethylmelearoride* A [44] แสดงฤทธิ์ต่อเซลล์ HepG2 ด้วยค่า IC₅₀ เท่ากับ 36.6 μ mol/L (Gao et al., 2017)

สรุป

สารในกลุ่มแอลคาลอยด์และสารที่มีไนโตรเจนภายในโครงสร้างที่เป็นสารใหม่ที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง (ในช่วงปี 2014-2019) แยกได้จากราเอนโดไฟต์ 14 สกุล เมื่อนำสารที่แยกได้ไปทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง พบว่า มีฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ในระดับที่ดีมากไปจนถึงเล็กน้อย ด้วยค่า IC₅₀ ที่แตกต่างกันไป (ดังตาราง 1)

Aspergillus sp. ได้สารใหม่ที่มีฤทธิ์จำนวน 8 ชนิด โดยเฉพาะ Mulformin E ที่มีโครงสร้างเป็นเพปไทด์ลักษณะวงแหวน จาก *Aspergillus tamarii* แสดงความเป็นพิษที่ดีมากต่อเซลล์เพาะเลี้ยง MCF-7 และ A549 และสารที่มีโครงสร้างเป็นเพปไทด์ลักษณะวงแหวน อีก 2 ชนิด คือ Depsipeptide และ Fusaripeptide A (ที่แยกได้จาก *Phomopsis glabrae* และ *Fusarium* sp. ตามลำดับ) พบว่ามีฤทธิ์ที่เป็นพิษต่อเซลล์เช่นกันโดย Depsipeptide มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของมนุษย์ในหลอดทดลองได้ 40

ชนิด ส่วน Fusaripeptide A ฤทธิ์ที่เป็นพิษโดยตรงต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวในหนู สกุล *Botryosphaeria* sp., *Campylocarpon* sp., *Chaetomium* sp., *Emericella* sp., *Eutypella* sp., *Phomopsis* sp. และ *Trichoderma* sp. สร้างสารใหม่ที่มีฤทธิ์สกุลละ 1 ชนิด สกุล *Coniothyrium* sp., *Fusarium* sp. และ *Paraphaeosphaeria* sp. สร้างสารใหม่ที่มีฤทธิ์สกุลละ 2 ชนิด สกุล *Paecilomyces* sp. และ *Phoma* sp. สร้างสารใหม่ที่มีฤทธิ์สกุลละ 3 ชนิด *Penicillium* sp. สร้างสารใหม่ที่มีฤทธิ์จำนวน 13 ชนิด

สารแอลคาลอยด์ในกลุ่ม epipolythiodioxopiperazine (penicisulfuranols A-F) ที่ได้จาก *Penicillium janthinellum* HDN13-309 และสารอนุพันธ์ในกลุ่ม diketopiperazine (brocazine A-F) จาก *Penicillium brocae* ซึ่งสะพานไดซัลไฟด์ ภายในโครงสร้างทำให้สารมีความเป็นพิษต่อเซลล์เพาะเลี้ยงมากขึ้น

ตาราง 1

ราเอนโดไฟต์และฤทธิ์ในการต้านมะเร็งของแอลคาลอยด์และสารประกอบที่มีไนโตรเจนภายในโครงสร้าง

ชื่อราเอนโดไฟต์	พืช/ส่วนหรือเนื้อเยื่อของพืช	ชื่อสาร	เซลล์เพาะเลี้ยง/ เอนไซม์	ฤทธิ์ (IC ₅₀)	ชนิดของการทดสอบ
	<i>Diphylleia sinensis</i>	Fumitremorgin D [29]	HepG2	47.5 µM	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Heteroscyphus tener</i>	Asperfumigatin [32]	PC3	30.6 µM	MTT assay
		Isochaetominine [33]	PC3	32.2 µM	
<i>Aspergillus niger</i>	<i>Heteroscyphus tener</i>	Asperazine A [14]	A2780	56.7 µM	MTT assay
<i>Aspergillus tamarii</i>	<i>Ficus carica</i>	Mulformin E [40]	MCF-7, A549, HepG2	0.65, 2.42, 36.02 µM	MTT assay
<i>Aspergillus versicolor</i>	<i>Paris polyphylla</i> var. <i>yunnanensis</i>	Aspergilline A, C, D [24, 26, 27]	NB4, A549, SHSY5Y, PC3, MCF7	1.2-4.2 µM	MTT assay
			HT-29	11.4 µM	
			HepG2	8.0 µM	
<i>Botryosphaeria mamane</i>	<i>Bixa Orellana</i>	Botryosulfuranol A [43]	Caco-2	23.0 µM	MTT assay
			HeLa	18.2 µM	
<i>Campylocarpon</i> sp. HDN13-307	<i>Sonneratia caseolaris</i>	Campyridone D [42]	HeLa	8.8 µM	SRB method

ชื่อราเอนโดไฟต์	พืช/ส่วนหรือเนื้อเยื่อของพืช	ชื่อสาร	เซลล์เพาะเลี้ยง/เอนไซม์	ฤทธิ์ (IC ₅₀)	ชนิดของการทดสอบ
<i>Chaetomium cochliodes</i> 88194	<i>Cymbidium goeringii</i>	Chaetocochin G [15]	MCF-7	8.3 µg/mL	MTT assay
			Caspase 3, PARP, and Bax	> 8.3 µg/mL	
			Bcl-2	< 8.3 µg/mL	
<i>Chaetomium globosum</i> YNH-16	<i>Hydrocharis dubia</i>	Yamchaetoglobosin A [37]	HL-60, A-549, SMMC-7721, MCF-7, SW480	Inhibition ratios: 96%, 67%, 51%, 58%, 61% at 40 µM	MTS assay
<i>Emericella nidulans</i> HDN12-249	<i>Tamarix chinensis</i>	Emeriphenolicin E [34]	HeLa, A549, HCT-116	4.77, 12.04, 33.05 µM	
<i>Eutypella scoparia</i> PSUH267	<i>Hevea brasiliensis</i>	Scoparasin C [4]	Vero	1.19 µM	-
<i>Fusarium chlamydosporium</i>	<i>Anvillea garcinia</i>	Fusarithioamide A [38]	BT-549, SKOV-3	0.4, 0.8 µM	Neutral red assay
<i>Fusarium</i> sp.	<i>Mentha longifolia</i>	Fusaripeptide A [41]	L5178Y, PC12	5.71, 9.55 µM	MTT assay
<i>Paecilomyces variotii</i> EN-291	<i>Grateloupia turuturu</i>	Dihydrocarneamide A [30]	NCI-H460	69.3 µmol/L	-
		Iso-notoamide B [31]		55.9 µmol/L	-
		Varioloid A [35]		A549, HCT116, HepG2	3.5, 6.4, 2.5 µg/mL
<i>Paraphaeosphaeria neglecta</i> FT462	<i>Lycopodiella cernua</i>	Paraphaeosphaerides E [45], G [46]	NF-kB	7.1, 1.5 µM	Luciferase assay

ชื่อราเอนโดไฟต์	พืช/ส่วนหรือเนื้อเยื่อของพืช	ชื่อสาร	เซลล์เพาะเลี้ยง/เอนไซม์	ฤทธิ์ (IC ₅₀)	ชนิดของการทดสอบ
<i>Penicillium brefeldianum</i>	<i>Pinellia ternata</i>	Spirotryprostatin F [36]	HepG2, MDA-MB-231	14.1, 35.5 $\mu\text{mol/L}$	MTT method
		N-demethylmelearoride A [44]	HepG2	36.6 $\mu\text{mol/L}$	
<i>Penicillium brocae</i> MA-231	<i>Avicennia marina</i>	Brocazines A-B [7, 8], E-F [11, 12]	9 tumor cell lines	0.89-9.0 μM	Trypan blue method
	<i>Avicennia marina</i>	Spirobrocazine C [16]	A2780	59 μM	MTT method
		Brocazine G [17]	A2780, A2780 CisR	664, 661 nM	
<i>Penicillium chrysogenum</i> V11	<i>Myoporum bontioides</i>	Penochalasin I [5]	MDA-MB-435, SGC-7901, A549	7.55, 7.32, 16.13 μM	MTT assay
		Penochalasin J [6]	MDA-MB-435, SGC-7901, A549	36.88, 37.70, 35.93 μM	
		Penochalasin K [38]	MDA-MB-435, SGC-7901, A549	4.65, 5.32, 8.73 μM	
<i>Penicillium decumbens</i> CP-4	<i>Cephalotaxus mannii</i>	Peniproline A [47]	Bel-7402, Hela	8.1, 15.5 μM	MTT method
<i>Penicillium janthinellum</i> HDN13-309	<i>Sonneratia caseolaris</i>	Penicisulfuranol A [18]	HeLa, HL-60	0.5, 0.1 μM	SRB และ MTT method
		Penicisulfuranol B [19]	HeLa, HL-60	3.9, 1.6 μM	
		Penicisulfuranol C [20]	HeLa, HL-60	0.3, 1.2 μM	

ชื่อราเอนโดไฟต์	พืช/ส่วนหรือเนื้อเยื่อของพืช	ชื่อสาร	เซลล์เพาะเลี้ยง/เอนไซม์	ฤทธิ์ (IC ₅₀)	ชนิดของการทดสอบ
<i>Phoma multirostrata</i> EA-12	<i>Eupatorium adenophorum</i>	Multirostratin A [2] 20-oxo-deoxaphomin [3]	HL-60, A-549, SMMC-7721, MCF-7, SW-480	7.7-15.8 μ M	CCK-8 assay
<i>Phoma</i> sp. OUCMDZ-1847	<i>Kandelia candel</i>	Phomazine B [13]	MGC-803	8.5 μ M	SRB method
<i>Phomopsis glabrae</i>	<i>Pongamia pinnata</i>	Depsipeptide [39] (PM181110)13	40 human cancer cell lines	0.089 μ M (ค่าเฉลี่ย)	Modified propidium iodide assay
<i>Trichoderma harzianum</i>	<i>Cola nitida</i>	40-hydroxy-deacetyl-18-deoxycytochalasin H [1]	L5178Y, A2780 sens	2.55, 6.97 μ M	MTT assay



References

- Andradea, H.F., & et al. (2018). Screening of endophytic fungi stored in a culture collection for taxol production. *Brazilian Journal of Microbiology*, 49(1), 59-63.
- Atanda, S.A., & et al. (2011). Fungi and mycotoxins in stored foods. *African Journal of Microbiology Research*, 5(25), 4373-4382.
- Barakat, F., & et al. (2019). Thiodiketopiperazines with two spirocyclic centers extracted from *Botryosphaeria mamane*, an endophytic fungus isolated from *Bixa orellana* L. *Phytochemistry*, 158(1), 142-148.
- Bladt, T.T., Frisvad, J.C., & Knudsen, P.B. (2013). Anticancer and antifungal compounds from *Aspergillus*, *Penicillium* and other filamentous fungi. *Molecules*, 18(9), 11338-11376.
- Challinor, V.L., & Bode, H.B. (2015). Bioactive natural products from novel microbial sources. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 82-97.
- Chandra, S. (2012). Endophytic fungi: novel sources of anticancer lead molecules. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 95(1), 47-59.
- Chen, H.Q., & et al. (2015a). A new cytotoxic cytochalasin from the endophytic fungus *Trichoderma harzianum*. *Natural Product Communications*, 10(4), 585-587.

- Chen, L., & et al. (2014). Endophytic fungi with antitumor activities: their occurrence and anticancer compounds. *Critical Reviews in Microbiology*, 42(3), 1-20.
- Chen, Z. M., & et al. (2015b). Cytochalasins from cultures of endophytic fungus *Phoma multirostrata* EA-12. *Journal of Antibiotics*, 68(1), 23-26.
- Coates, A., & et al. (1983). On the receiving end patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 19(2), 203-208.
- Duarte, G.C., & et al. (2012). Biomass-derived inhibitors of holocellulases. *Bio Energy Research*, 5(3), 768-777.
- Gao, N., & et al. (2017). Alkaloids from the endophytic fungus *Penicillium brefeldianum* and their cytotoxic activities. *Chinese Chemical Letters*, 28(6), 1194-1199.
- Ghobrial, I.M., Witzig, T.E., & Adjei, A.A. (2004). Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *Current Cancer Drug Targets*, 4(7), 569-576.
- Gutierrez, R.M., Gonzalez, A.M., & Ramirez, A.M., (2012). Compounds derived from endophytes: a review of phytochemistry and pharmacology. *Current Medicinal Chemistry*, 19(18), 2992-3030.
- Harvey, A.L. (2008). Natural products in drug discovery. *Drug Discovery*, 13(19-20), 894-901.
- Huang, S., & et al. (2016). Bioactive chaetoglobosins from the mangrove endophytic fungus *Penicillium chrysogenum*. *Marine Drugs*, 14(10), 172.
- Ibrahim, S.R.M., & et al. (2018). Fusaripeptide A: new antifungal and antimalarial cyclodepsipeptide from the endophytic fungus *Fusarium* sp. *Journal of Asian Natural Products Research*, 20(1), 75-85.
- Ibrahim, S.R.M., & et al. (2016). Fusarithioamide A, a new antimicrobial and cytotoxic benzamide derivative from the endophytic fungus *Fusarium chlamydosporium*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 479(2), 211-216.
- Kharwar, R.N., Mishra, A., & Gond, S.K. (2011). Anticancer compounds derived from fungal endophytes: their importance and future challenges. *Natural Product Reports*, 28(7), 1208-1228.
- Kong, F.D., & et al. (2014). Thiodiketopiperazines from the marine-derived fungus *Phoma* sp. OUCMDZ-1847. *Journal of Natural Products*, 77(1), 132-137.
- Kongprapan, T., & et al. (2015). Cytotoxic cytochalasins from the endophytic fungus *Eutypella scoparia* PSU-H267. *Phytochemistry Letter*, 13(1), 171-176.
- Koul, M., & et al. (2016). Secondary metabolites from endophytic fungus *Penicillium pinophilum* induce ROS-mediated apoptosis through mitochondrial pathway in pancreatic cancer cells. *Planta Medica*, 82(4), 344-355.
- Li, C.S., & et al. (2017). NF- κ B inhibitors, unique γ -pyranol- γ -lactams with sulfide and sulfoxide moieties from Hawaiian plant *Lycopodiella cernua* derived fungus *Paraphaeosphaeria neglecta* FT462. *Scientific Reports*, 7(1), 10424.
- Li, X.B., & et al. (2015). A new diketopiperazine heterodimer from an endophytic fungus *Aspergillus niger*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 17(2), 182-187.
- Liang, Z.H., & et al. (2015). An alkaloid and a steroid from the endophytic fungus *Aspergillus fumigatus*. *Molecules*, 20(1), 1424-1433.

- Liu, Y., & et al. (2015), Tetrahydroanthraquinone derivatives from the endophytic fungus *Stemphylium globuliferum*. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(12), 2646-2653.
- Ma, Y.M., Liang, X.A., Zhang, H.C., & Liu, R. (2016). Cytotoxic and antibiotic cyclic pentapeptide from an endophytic *Aspergillus tamarii* of *Ficus carica*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(19), 3789-3793.
- Meng, L.H., Li, X.M., Lv, C.T., Huang, C.G., & Wang, B.G. (2014). Brocazines A-F, cytotoxic bithiodiketopiperazine derivatives from *Penicillium brocae* MA-231, an endophytic fungus derived from the marine mangrove plant *Avicennia marina*. *Journal of Natural Products*, 77(8), 1921-1927.
- Meng, L.H., & et al. (2016). Three diketopiperazine alkaloids with spirocyclic skeletons and one bithiodiketopiperazine derivative from the mangrove-derived endophytic fungus *Penicillium brocae* MA-231. *Organic Letter*, 18(20), 5304-5407.
- Radic, N., & Štrukelj, B. (2012). Endophytic fungi-The treasure chest of antibacterial substances. *Phytomedicine*, 19(14), 1270-1284.
- Rasmussen, S., Parsons, A.J., & Jones, C.S. (2012). Metabolomics of forage plants: a review. *Annual of Botany*, 110(6), 1281-1290.
- Roberts, E., & Lindow, S., (2014). Loline alkaloid production by fungal endophytes of Fescue species select for particular epiphytic bacterial microflora. *Journal of International Society for Microbial Ecology*, 8(1), 359-368.
- Ruan, B.H., & et al. (2018). New bioactive compounds from aquatic endophyte *Chaetomium globosum*. *Natural Product Research*, 32(9), 1050-1055.
- Seetharamana, P. K., & et al. (2018). Antimicrobial and larvicidal activity of eco-friendly silver nanoparticles synthesized from endophytic fungi *Phomopsis liquidambaris*. *Biocatalysis Agricultural Biotechnology*, 16(1), 22-30.
- Stone, J.K., Bacon, C.W., & White, Jr. J.F. (2000). *An overview of endophytic microbes: endophytism defined [J]*. In: Bacon CW, White Jr JF, editors. New York: Marcel Dekker
- Strobel, G., & Daisy, B. (2003). Bioprospecting for microbial endophytes and their natural products. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(4), 491-502.
- Taylor, T.N., & Taylor, E.L., (2000). *The rhynie chert ecosystem: a model for understanding fungal interactions*. New York: Marcel Dekker
- Verekar, S.A., & et al. 2014), Anticancer activity of new depsipeptide compound isolated from an endophytic fungus. *Journal of Antibiotic*, 67(1), 697-701.
- Wang, F.Q., & et al. (2015). Indole diketopiperazines from endophytic *Chaetomium* sp 88194 induce breast cancer cell apoptotic death. *Scientific Reports*, 5(1), 9294.
- Wang, L.-W., Zhang, Y.-L., & Lin, F.-C., (2011). Natural products with antitumor activity from endophytic fungi. *Mini-review in Medicinal Chemistry*, 11(12), 1056-1074.
- Wang, X., & et al. (2017). Peniproline A, a new 1- phenylamino-2-pyrrolidone metabolite from the endophytic fungus *Penicillium decumbens* CP-4. *Natural product research*, 31(15), 1772-1777.
- Xie, F., Li, & et al. (2015). Secondary metabolites from *Aspergillus fumigatus*, an endophytic fungus from the liverwort *Heteroscyphus tener* (Steph.) Schiffn. *Chemistry & Biodiversity*, 12(9),

1313-1321.

- Yu, H.S., & et al. (2010). Recent developments and future prospects of antimicrobial metabolites produced by endophytes. *Microbiological Research*, 165(6), 437-449.
- Zhang, H.W., Song, Y.C., & Tan, R.X. (2006). Biology and chemistry of endophytes. *Natural Product Reports*, 23(5), 753-771.
- Zhang, P., & et al. (2016). Varioloid A, a new indolyl-6,10b-dihydro-5aH-[1]benzofuro[2,3-b]indole derivative from the marine alga-derived endophytic fungus *Paecilomyces variotii* EN-291. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 12(1), 2012-2018.
- Zhang, P., & et al. (2015). Prenylated indole alkaloids from the marine-derived fungus *Paecilomyces variotii*. *Chinese Chemical Letter*, 26(3), 313-316.
- Zhou, H.B., & et al. (2016). Isoindolone containing meroperpenoids from the endophytic fungus *Emericella nidulans* HDN12-249. *Organic Letter*, 18(18), 4670-4673.
- Zhou, M., & et al. (2014). Aspergillines A-E, highly oxygenated hexacyclic indole-tetrahydrofuran-tetramic acid derivatives from *Aspergillus versicolor*. *Organic Letter*, 16(19), 5016-5019.
- Zhu, M.L., & et al. (2016). Campyridones A-D, pyridone alkaloids from a mangrove endophytic fungus *Campylocarpon* sp. HDN13-307. *Tetrahedron*, 72(37), 5679-5683.
- Zhu, M.L., & et al. (2017a). Penicisulfuranols A-F, alkaloids from the mangrove endophytic fungus *Penicillium janthinellum* HDN13-309. *Journal of Natural Products*, 80(1), 71-75.
- Zhu, X.W., & et al. (2017b). Penochalasin K, a new unusual chaetoglobosin from the mangrove endophytic fungus *Penicillium chrysogenum* V11 and its effective semi-synthesis. *Fitoterapia*, 123(1), 23-28.

