

# 海绵来源真菌天然产物的研究进展

杨君泽, 吴小凯, 何 山\*

宁波大学李达三海洋生物医药研究中心, 宁波 315211

**摘要:**随着海洋药物及其药物先导化合物研究的不断深入, 海绵来源微生物, 因其种类繁多、代谢产物复杂多样, 引发了科研工作者的兴趣。许多化合结构新颖、具有强烈生物活性的化合物从海绵来源真菌中发现, 包括多肽、生物碱、聚酮类、萜类等。本文仅就近年来所报道的海绵来源真菌新天然产物的结构类型及其生物活性做简要介绍。

**关键词:** 海绵; 真菌; 天然产物; 生物活性

中图分类号: R282.77

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.4.027

## Review on Natural Products from Sponge-associated Fungi

YANG Jun-ze, WU Xiao-kai, HE Shan\*

*LiDaSan Marine Biopharmaceutical Research Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China*

**Abstract:** Along with the in-depth research of marine drugs and leading compounds, sponge-associated microbes attract the interest of researchers, because of its great varieties and complicated metabolites. A number of bioactive compounds with unique structural features and strong biological activities were isolated from sponge-associated fungi, including peptides, alkaloids, polyketides, terpenoids. This paper reviewed the types of compound structures and their biological activities of new natural products from sponge-derived fungi reported in recent years.

**Key words:** Sponge; fungi; natural products; bioactivity

海洋生物生存的海洋环境具有高盐、高压、低温、缺氧等特点, 形成了有别于陆生生物的独特的新陈代谢途径、生存繁殖方式、适应机制, 从而代谢产生结构独特的、具有多种生物活性的次级代谢产物。海洋微生物、海藻和无脊椎动物是海洋天然产物的三大来源, 而在药物开发中, 海洋微生物被认为是最有前景的, 并且越来越多的无脊椎动物如海绵中发现的结构新颖的化合物被证实其真正的来源是与其共附生的微生物, 因此近年来海绵共附生微生物成为了活性天然产物的重要来源之一<sup>[1]</sup>。海洋微生物来源的天然产物的数量正迅速扩增, 据不完全统计, 2010年1月至2013年2月已报道895个海洋微生物新化合物, 其中576个来源于海洋真菌, 占64.36%。这足以说明海洋来源真菌确实是产生新化合物的巨大宝库<sup>[2]</sup>。目前海绵来源真菌因其代谢途径复杂, 能够产生结构新颖, 活性强烈的代谢产

物, 这为药物先导化合物提供了多种可能。这些化合物具有高度的化学多样性(结构类型包括生物碱、聚酮、甾体、萜类、大环内脂、肽类、脂肪酸、酰胺等)和生物活性多样性(包括抗病毒、抗菌、抗炎、抗肿瘤和抗污损等多种活性)。本文对近几年的海绵来源真菌新天然产物的微生物来源、化合物结构及其生物活性做简要综述。

## 1 海绵来源真菌的化学成分

### 1.1 肽类

肽类化合物是一类含有肽键的化合物, 常具有显著生物活性, 主要为抗菌、抗肿瘤、抗病毒活性等。近几年来新报道的海绵来源真菌的生物活性相关的肽类化合物 **1**~**10**, 化学结构见图1。

2014年 Yoon CS 等人从未鉴定的海绵中分离得到了一株曲霉属真菌 *Aspergillus* sp. SF-5921, 从其发酵产物的乙酸乙酯萃取液中分离得到一个化合物 (**1**), 该化合物通过抑制 NF-KB、JNK 及 p38 通路, 对 LPS 刺激能够产生抗神经炎症效果<sup>[3]</sup>。Prompanya C 等人从海绵共生真菌-曲霉属真菌 *Similanensis*

KUFA 0013 的发酵液中分离得到 1 个新的环肽类化合物 *similanamide* (**2**), 通过对化合物 *similanamide* 进行体内癌细胞活性抑制实验, 得知化合物 (**2**) 对三种癌细胞有微弱的抑制活性<sup>[4]</sup>。2010 年 Lee YM 等人从海绵 *Petrosia* sp 中分离到一株海绵来源真菌花斑曲霉, 从其发酵液的乙酸乙酯相中分离到一个新的多肽类化合物—脂肽 (**3**), 该化合物对 5 种人类实体瘤细胞株 (A549、SK-OV-3、SK-MEL-2、XF498 和 HCT15) 具有显著的细胞毒活性,  $ED_{50}$  值分别为 33.1、23.8、5.1、3.9 和 3.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[5]</sup>。次年 Lee YM 等人又从该株海绵来源真菌花斑曲霉发酵液的乙酸乙酯相中分离到一个新的多肽类化合物—脂肽 (**4**), 该化合物对 5 种人类实体瘤细胞株 (A549、SK-OV-3、SK-MEL-2、XF498 和 HCT15) 具有显著的细胞毒活性,  $ED_{50}$  值分别为 1.81、1.20、0.67、0.14 和 0.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[6]</sup>。Pruksakorn P 等人从一个种属未知的海绵中分离到一株真菌木霉 *Trichoderma* sp. 05FI48, 从它的发酵液中分离到 3 个肽类化合物, 分别为链肽 *trichoderins* A (**5**)、A1 (**6**)、B (**7**), 对分支

杆菌 *Mycobacterium smegmatis*、*M. bovis* BCG 和 *M. tuberculosis* H37RV 的 MIC 值范围为 0.02 ~ 2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[7]</sup>。2015 年 Liu Y 等人从中国海南采集的海绵中分离得到一株海洋真菌 *Penicillium adametzioides* AS-53, 从其发酵产物中分离到两个新骨架二硫二酮哌嗪衍生物, *peniciadametizine* A (**8**) 和 *peniciadametizine* B (**9**)。化合物 **8** 和 **9** 对 9 种人肿瘤细胞没有表现出细胞毒活性, 然而它们对海虾 *Artemia salina* 显示出微弱的致死活性 (当浓度为 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时, 致死率分别为 45.5% 和 62.4%)。同时也选择了多株人类致病菌和水产致病测试活性, 发现化合物 **8** 和 **9** 能够选择性地对白菜黑斑病菌 *Alternaria brassicae* 表现抑制活性, MIC 值分别为 4.0 和 32.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[8]</sup>。2015 年 Yan BF 等人从中国大连潮间带采集的海绵 *Hymeniacidon perleve* 中分离到一株拟青霉属真菌 *Simplicillium* sp. YZ-11 并从其代谢产物中分离到一个新的二肽化合物 *cyclo*-(2-hydroxy-Pro-Gly) (**10**)<sup>[9]</sup>。

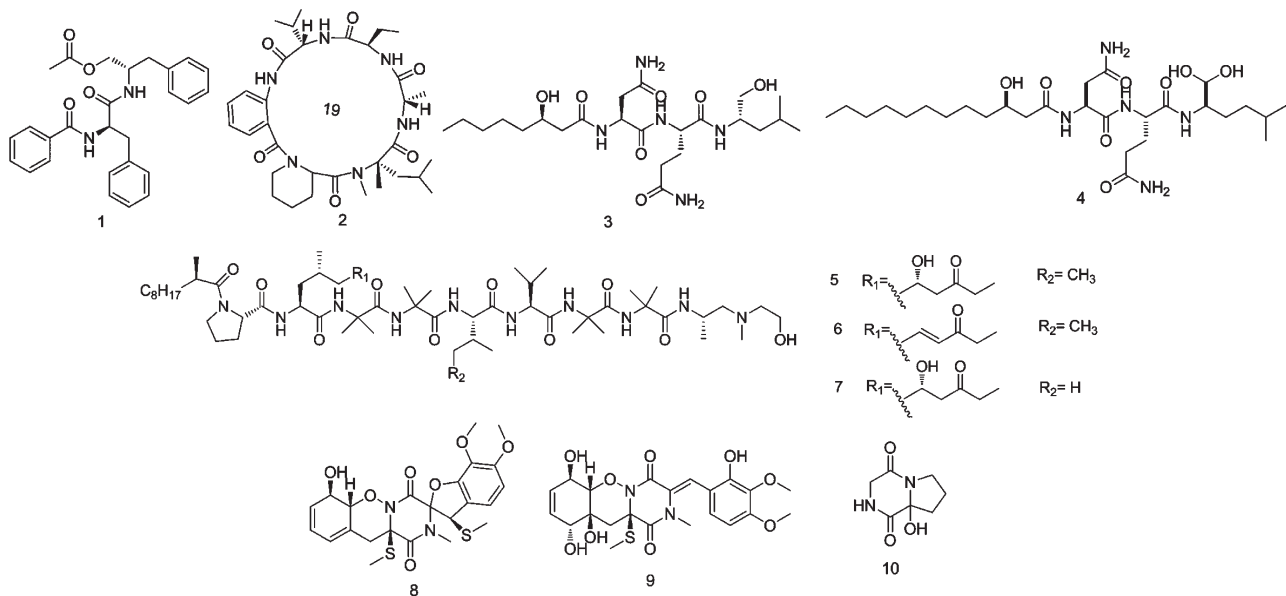


图 1 海绵来源真菌代谢的肽类化合物

Fig. 1 Peptide components from sponge-associated fungi

## 1.2 生物碱类

生物碱是一类含氮杂环化合物。在众多的海洋生物活性物质中, 生物碱类化合物以其强烈的生理作用而受到重视。近几年来新报道的生物活性相关海绵真菌生物碱类化合物 **11** ~ **25**, 化学结构见图

2。

Liu Y 等人从海绵来源真菌 *Penicillium adametzioides* AS-53 中分离到 1 个新的螺环喹唑啉衍生物 *N*-Formyllapatin A (**11**), 化合物 **11** 代表了第一个氮甲酰螺环喹唑啉次级代谢产物, 也是第十个螺环生

物碱类化合物,活性评价结果显示该化合物对致病细菌没有抗菌活性<sup>[10]</sup>。2012年 Gomes NM 等人从海绵共生真菌 *Eurotium cristatum* KUFC 7356 的代谢产物中分离到 1 个新二酮哌嗪类化合物 eurocristatine (12),生物评价研究表明该化合物没有相应的细胞毒抑制活性、抗细菌、抗真菌活性<sup>[11]</sup>。2014年 Khamthong N 等人从 Trang 省采集到的海绵中分离到了一株海绵来源真菌 PSU-SP2/4,在该菌株的发酵液和菌体中分离得到一个新的生物碱类化合物 13,该化合物对金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌具有抑菌活性,其 MIC 值均为 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[12]</sup>。Julianti E 等人从韩国采集的未知海绵中分离到一株海洋真菌 *Acremonium strictum*,从该菌的发酵产物中分离到一个新的生物碱类化合物 acremolin (14),该化合物对 A549 细胞的  $\text{IC}_{50}$  为 45.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[13]</sup>。Haga A 等人从海绵来源真菌 *stagonosporopsis cucurbitaceatum* 的代谢产物中分离到四个生物碱类化合物 didymellamides A-D (15 ~ 18),其中化合物 15 浓度为 3.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时能抑制对唑类耐药和敏感的 *C. albicans* 和 *C. glabrata* 菌株的生长、在 1.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时能抑制 *Cryptococcus neoformans* 菌株的生长。而化合物 16 仅抑制 *C. neoformans* 菌株的生长,其 MIC 值为 6.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[14]</sup>。2015年中国科学院南海所 Wang J 等人从采自中国西沙的棕色扁海绵 *Phakellia fusca* Thiele 中分离得到一株节菱孢属真菌 *Arthrinium arundinis* ZSDS1-F3,从其次级代谢产物中分离到三个新的 4-羟基 2-吡啶酮生物碱 arthpyrones A-C (19 ~ 21),活性评价结果显示化合物 19 ~ 21 对多种肿瘤细胞有显著的细胞毒活性, $\text{IC}_{50}$  值在 0.24~45  $\mu\text{M}$  之间。同时化合物 21 对乙酰胆碱酯酶有显著地抑制作用,其  $\text{IC}_{50}$  值为 0.81  $\mu\text{M}$ ,然而化合物 19 则表现中等的抑制活性,其  $\text{IC}_{50}$  值为 47  $\mu\text{M}$ <sup>[15]</sup>。2012年 Cai S 等人从海绵来源曲霉属真菌 ZHN-7-07 的次级代谢产物中分离到一个新的生物碱类化合物 22,该化合物是一个独特的二酮哌嗪 (DKP) 二聚体,由两个 DKP 单体通过 N-1 到 C-6 的罕见连接而形成的。生物评价研究表明,化合物 taspergila-zine A (22) 具有微弱的抗甲流 (H1N1) 病毒活性<sup>[16]</sup>。2015年 Ma X 等人从中国南海西沙群岛采集的海绵 *Agelas affnemo echinata* 中分离到一株真菌黄曲霉 *Aspergillus flavus* MXH-X104,通过对其进行

大规模发酵,从其次级代谢产物中发现了两个新的高度氧化的六环偶氮酸生物碱 speradines B (23) 和 C (24),另外还有一个新的类四环羟吡啶生物碱 speradine D (25)。化合物 24 具有不同寻常的 6/5/6/5/5/6 六环系统和 4-oxo-1,3-oxazinanone 环结构。对所分离的化合物进行细胞毒、抗流感病毒、抗 HIV 病毒和抗菌活性筛选,均没有活性<sup>[17]</sup>。

### 1.3 聚酮类

聚酮类化合物是一类由聚酮合酶 (polyketide-synthase, PKS) 催化合成的结构复杂、用途广泛的天然产物,包括大环内脂、多烯、芳香聚酮、四环类等化合物。与此同时,它还是海洋天然产物中的一类重要的活性成分,很多化合物具有强烈的生理活性,如抗菌、抗肿瘤等活性,特别是还有作为酶抑制剂的活性。近几年来报道的来源于海绵真菌的生物活性相关的芳香聚酮化合物 26 ~ 62、多烯类化合物 63 ~ 66 及内脂类化合物 67 ~ 75,化学结构分别见图 3 ~ 5。

#### 1.3.1 芳香聚酮

2013年 Qi J 等人从南海采集的未鉴定的海绵中分离得到一株青霉属真菌 (MWZ14-4),从它的发酵产物的乙酸乙酯相中分离得到 10 个酮类新化合物,包括三个新的氢化异香豆素化合物 penicimarins A-C (26 ~ 28)、三个新的异香豆素化合物 penicimarins D-F (29 ~ 31) 和四个新的苯并咪唑类化合物 penicifurans A-D (32 ~ 35),抗菌活性和细胞毒活性的测试,结果表明,只有新化合物 32 对 *Staphylococcus albus* 有抑制活性, MIC 值为 3.13  $\mu\text{M}$ ,其他新化合物没有抑菌活性和细胞毒性<sup>[18]</sup>。2015年 Kim H 等人从采集自韩国西南海域的海绵 *Suberites japonicus* 中分离到一株海绵来源真菌 *Acremonium* sp. F9A015,从它的发酵液中分到三个新的苯甲酮衍生物 acredinones A (36)、B (37) 和 preacredinone A (38)。活性评价结果显示化合物 36 和 37 对胰岛素分泌细胞 INS-1 向外的钾离子具有抑制作用,  $\text{IC}_{50}$  值分别为 0.59 和 1.0  $\mu\text{M}$ ,化合物 38 没有抑制活性;化合物 36 和 37 作为非肽天然产物,首次对电压门控钾通道产生抑制作用<sup>[19]</sup>。Bao J 等人从南海采集到的海绵中分离到一株草酸青霉菌 *P. oxalicum* SCSSGAF 0023,并从它的代谢产物中分离到 3 个聚酮类新化合物 39 ~ 41,其中化合物 39 对 A375 和 SW-620 细胞有细胞毒活性,  $\text{IC}_{50}$  分别为 11.7 和

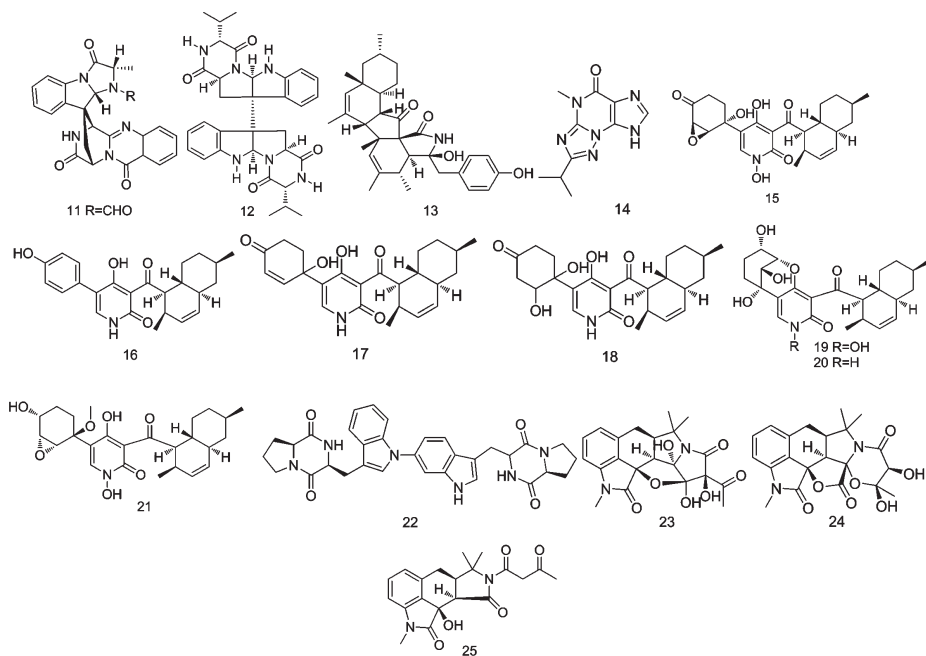


图2 海绵来源真菌代谢的生物碱化合物

Fig. 2 Alkaloids from sponge-associated fungi

22.6  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[20]</sup>。Prompanya C 等人从海绵共生真菌—曲霉属真菌 *similanensis* KUFA 0013 的发酵液中分离得到 2 个新化合物, 分别为 *similanamide* (**42**)、*pyripropene* T (**43**), 通过对化合物 **42** 和 **43** 进行体内癌细胞活性抑制实验, 得知只有化合物 **42** 对三种癌细胞有微弱的抑制活性<sup>[21]</sup>。Jeon J 等人从韩国的一个海绵中分离到一株真菌金孢子霉 *Chrysosporium articulatum*, 从该菌的代谢产物中分离到 3 个聚酮类化合物 *chrysoarticulins* A-C (**44** ~ **46**), 化合物 **44** ~ **46** 对 K562 和 A549 细胞的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 164.0、147.3; 63.0、63.2 和 25.4、34.5  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[22]</sup>。2015 年 Qin C 等人从中国南海西沙群岛采集的海绵中分离到一株葡萄穗霉属真菌 *Stachybotry* sp. HH1, 从它的液体发酵液中分离到两个新的氧杂蒽酮化合物 **47** 和 **48**, 它们对环氧酶 cyclooxygenase (COX-2) 具有显著的抑制活性其  $\text{IC}_{50}$  值分别为 10.6 和 8.9  $\mu\text{M}$ , 另外它们对肠病毒 EV71 也显示了抑制活性,  $\text{IC}_{50}$  值分别为 30.1 和 50.0  $\mu\text{M}$ <sup>[23]</sup>。2015 年 Wu Q 等人从中国南海永兴岛采集的海绵中分离得到一株海绵来源真菌裸胞壳属 *Emericella varicolor* XSA-07-2, 从它的大米发酵物的乙酸乙酯提取物中分到 7 个新聚酮类化合物, 分别是 *varioxiranols* A-G (**49** ~ **55**)。当浓度在 10  $\mu\text{M}$  时, 化合物 **49** 对肝细

胞 HepG2 的脂积累有抑制作用, 并且当浓度在 100  $\mu\text{M}$  时, 不显示细胞毒。进一步研究作用机制, 发现化合物 **49** 的主要作用是能降低甘油三酯的水平, 并且有微弱的降低总胆固醇效果<sup>[24]</sup>。2015 年 Yamada T 等人从日本大阪海湾采集的海绵 *Halichondria okadai* 中分离得到一株哈茨木霉真菌 *Trichoderma harzianum* OUPS-111D-4, 通过对其进行大规模发酵培养, 从它的次级代谢产物中获得了三个新颖的萘烷类衍生物 *tandyukisins* B-D (**56** ~ **58**)。活性测试结果表明化合物 **56** ~ **58** 对其他人类癌细胞没有显著的细胞毒活性, 但对中枢神经系统癌细胞系 SNB-75 具有选择性的抑制生长作用<sup>[25]</sup>。2015 年 Wang J 等人从中国南海西沙群岛采集的棕色扁海绵 *Phakellia fusca* 中分离到一株节菱孢属真菌 *Arthrinium arundinis* ZSDS1-F3, 从它的发酵液中分离到了四个新的细胞松弛素 *arthriniumnins* A-D (**59** ~ **62**), 活性评价结果显示化合物 **59** ~ **62** 对 K562、A549、Huh-7、H1975、MCF-7、U937、BGC823、HL60、HeLa 和 MOLT-4 等肿瘤细胞系均未显示细胞毒活性<sup>[26]</sup>。

### 1.3.2 多烯类

Jansen N 等人从地中海采集到的海绵 *Tethyaaurantium* 中分离到一株真菌顶多毛孢菌 *Bartalinia robillardoides* LF550, 从它的次级代谢产物中得到 3 个

新化合物氯代嗜氮酮 **63** ~ **65**, 化合物 **65** 对细菌 *subtilis*、*Staphylococcus lentus* 和 *Trichophyton rubrum* 的  $IC_{50}$  值分别为 55.6、78.4、41.5  $\mu\text{mol/L}$ , 化合物 **64** 和 **65** 抑制磷酸二酯酶 4 (PDE4) 的  $IC_{50}$  分别为 11.7 和 8.30  $\mu\text{mol/L}$  [27]。Peng J 等人从海绵来源真菌 *Epicoccum* sp. JJY40 的次级代谢产物中分离得到 1

个新的吡喃酮多烯结构化合物 Iso-D8646-2-6 (**66**), 该化合物是第一个从海绵来源真菌中得到的吡喃羟基吡啶。活性测试结果显示, 化合物 **66** 显示微弱的 NF- $\kappa$ B 活性,  $IC_{50}$  值为 40  $\mu\text{M}$ 。同时, 对流感病毒 (H1N1) 具有显著的抑制活性,  $IC_{50}$  值为 91.5  $\mu\text{M}$  [28]。

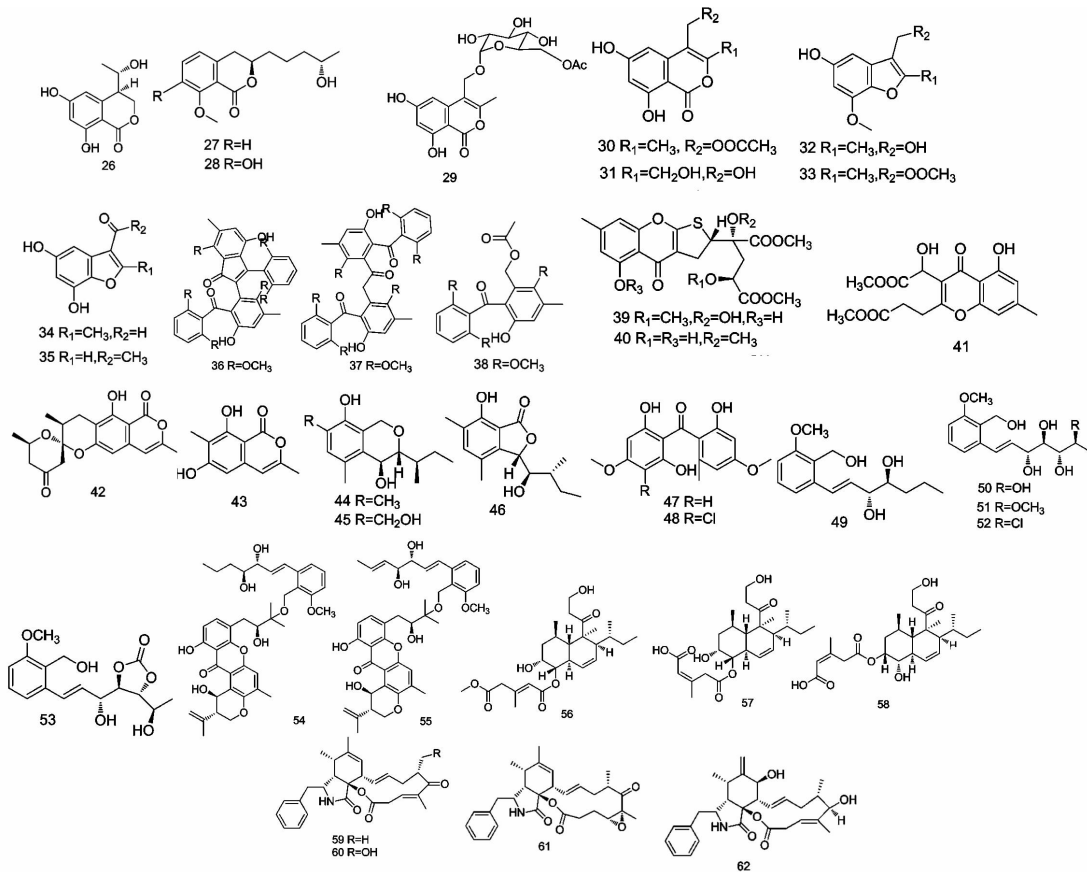


图 3 海绵来源真菌代谢的聚酮化合物

Fig. 3 Polyketides from sponge-associated fungi

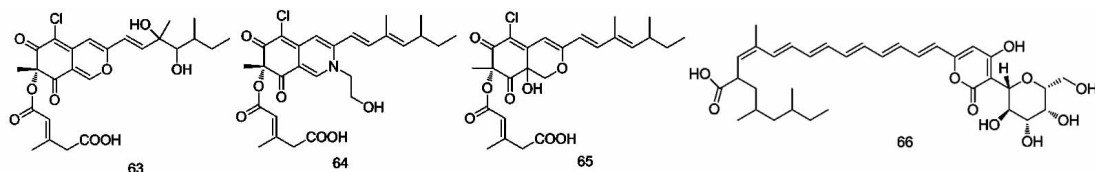


图 4 海绵来源真菌代谢的多烯类化合物

Fig. 4 Polyenoids from sponge-associated fungi

### 1.3.3 内酯类

2014 年 Khamthong N 等人从 Trang 省采集到的海绵中分离到了一株海绵来源真菌 PSU-SP2/4, 在该菌株的发酵液和菌体中分离得到两个酯类新化合物 (**67** ~ **68**), 活性评价显示化合物既没有抗菌活性也没有细胞毒活性 [29]。2011 年 Wiese J 等人从海绵 *Tethya aurantium* 中分离到一株真菌 *P. chrysogenum* LF066, 通过对该菌株大规模发酵从它的次级

物 (**67** ~ **68**), 活性评价显示化合物既没有抗菌活性也没有细胞毒活性 [29]。2011 年 Wiese J 等人从海绵 *Tethya aurantium* 中分离到一株真菌 *P. chrysogenum* LF066, 通过对该菌株大规模发酵从它的次级

代谢产物中分得到一个不饱和内酯 cillifurane(69),对该化合物进行细胞毒、抗菌和酶抑制活性评价,发现当浓度为 100  $\mu\text{M}$  时,对 *Xanthomonas campestris* 有 24% 的生长抑制率,以及对 *Septoria tritici* 有 20% 的生长抑制率<sup>[30]</sup>。Julianti E 等人从韩国离海绵目 *Choristida* 海绵中分离到一株支顶孢霉 *Acremonium strictum* MB05005 通过对其大规模发酵,从次级代谢产物中得到一个三环内酯 acremostriatin (70),该化合物对变形杆菌 ATCC 3851 的 MIC 为 12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,对 DPPH 自由基的  $\text{IC}_{50}$  为 2.1 mmol/L,可抑制  $\text{H}_2\text{O}_2$  介导的人角质形成细

胞 HaCaT 的死亡<sup>[31]</sup>。

2015 年 Zhang J 等人从中国南海西沙采集的棕色扁海绵中分离到一株粘鞭霉属真菌 *Gliomastix* sp. ZSDS1-F7-2,并从该菌中分离纯化得到了五个新的不寻常的大环内脂化合物 gliomasolides A-E (71 ~ 75),这些结构具有稀少的 14 元大环内脂骨架,并缺少甲基基团。利用 MTT 法对这些化合物进行细胞毒活性评价,发现化合物 71 对宫颈癌 HeLa 细胞系有中等的抑制效果, $\text{IC}_{50}$  值为 10.1  $\mu\text{M}$ <sup>[32]</sup>。

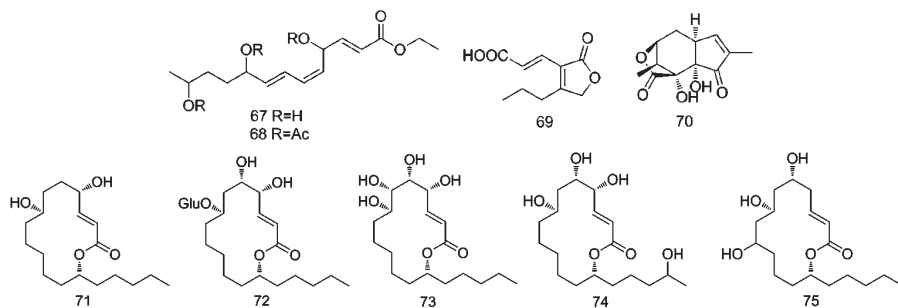


图 5 海绵来源真菌代谢的内酯类化合物

Fig. 5 Lactone components from sponge-associated fungi

#### 1.4 萜类

萜类化合物通常是指具有  $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$  通式以及其含氧和不同饱和程度的衍生物,可以看成是由异戊二烯或异戊烷以各种方式连结而成的一类天然化合物。从海洋真菌中分离得到的萜类化合物主要有三萜、二萜、倍半萜、萜类生物碱,混源萜等。

近年来,新发现的萜类化合物也有很多,其中部分有较强的细胞毒活性,报道的海绵来源真菌的生物活性相关的萜类化合物 76 ~ 105,化学结构见图 6。

Pinheiro Â 等人从海绵 *Hyrtilis erecta* 中分离到一种真菌 *Emericellopsis minima*,从该真菌的发酵液中获得了一个新化合物双环倍半萜 76,活性评价显示该化合物既没有抗菌活性又没有细胞毒性<sup>[33]</sup>。Ebada SS 等人从 *Geodia cydonium* 海绵中得到一株真菌 *Arthrimum* sp. 9287,从它的代谢产物中分离到 5 个新的二萜 (77 ~ 81),分别为二萜 arthrins A-D (77 ~ 80) 和 myrocin D (81),其中化合物 81 对 L5178Y、K562、A2780、A2780CiSR 癌细胞的  $\text{IC}_{50}$  分别为 2.05、50.3、41.3 和 66.0  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ,还可抑制 VEGF-A 介导的 HUVEC 细胞增殖,其  $\text{IC}_{50}$  为 2.6

$\mu\text{mol}/\text{L}$ <sup>[34]</sup>。2012 年 Sun LL 等人从中国南海采集的海绵 *Xestospongia testudinaria* 中分离到一株黄曲霉真菌,从该真菌的发酵液中得到 3 个新的酚红没药烯萜半萜二聚体 disydonols A-C (82 ~ 84)。对这三个化合物进行了 HepG2 和 Caski 人肿瘤细胞系的细胞毒活性评价,其中化合物 82、84 对这两种人肿瘤细胞系表现出细胞毒性<sup>[35]</sup>。2011 年 Cohen E 等人从以色列海岸采集到的海绵 *Psammocinia* sp. 中分离到一株海绵来源真菌 *Aspergillus insuetus*,从它的发酵产物中分离到 3 个独特的混源萜类 insuetolides A-C (85 ~ 87),其中 insuetolides A (86) 表现出抗真菌活性,其 MIC 值为 140  $\mu\text{m}$ ,而 insuetolides C (87) 对 MOLT-4 人类白血病细胞系表现出轻微的细胞毒性<sup>[36]</sup>。2011 年 Ingavat N 等人从海绵 (*Xestospongia testudinaria*) 中分离到的一株真菌 *Aspergillus aculeatusde*,通过对其进行大规模发酵,从次级代谢产物中分离得到的 1 个独特的倍半萜类化合物 88,其本身具有一个独特的 (5,5,6,6) 四环壬烷环状系统<sup>[37]</sup>。Li D 等人从海绵来源曲霉属真菌的发酵液中提取分离到 4 个新的萜类化合物——没药烷类倍



半萜(**89**~**92**),它们具有一定的生物活性,通过抑菌活性实验可知,这4个化合物对八种细菌具有抑菌活性。其MIC值均在 $1.25 \sim 20 \mu\text{m}$ 之间<sup>[38]</sup>。2013年Fraser JA等人从海绵 *Anomoianthella rubra* 中分离到一株真菌 *Acremonium persicinum*,通过对其进行大规模发酵,从它的次级代谢产物中分离到六个新的 acremine 类化合物(**93**~**98**)分别为5-chloro-acremine A(**93**)、5-chloro-acremine H(**94**)和 acremines O-R(**95**~**98**),它们的相对构型通过 NOESY 信号和分子模型分析确定<sup>[39]</sup>。Zhu H 等人从南海采集的海绵 *Gelliodes carnosa* 中分离到一株肉座菌 *Hypocreales* sp. HLS-104,通过大规模发酵从它的次级代谢产物中得到2个倍半萜化合物 Hypocreaterpenes A、B(**99**、**100**),对化合物进行抗炎、细胞毒、抗病毒和抗菌活性等测试,发现这两个化合物均没有

活性<sup>[40]</sup>。Gomes NM 等从海绵 *Chondrilla australiensis* 中分离到一株海绵来源真菌新萨托菌 *Neosartora paulistensis* KUF 7897,从它的次级代谢产物中得到一个新化合物混源二萜 sartorypyrone C(**101**),对该化合物进行抗菌活性测试,发现没有活性<sup>[41]</sup>。2015年Gong T 等人从中国南海采集的海绵 *Gelliodes carnosa* 中分离得到一株丛赤壳属真菌 *Nectria* sp. HLS206,从该菌的发酵液里获得了两个新的单萜吡喃酮化合物 nectriapyrones C 和 D(**102** 和 **103**)。活性评价显示它们没有抗菌活性和细胞毒性<sup>[42]</sup>。2015年Liu Y 等人从中国海南岛海域采集的海绵中分离到一株青霉属真菌 *Penicillium adametzioides* AS-53,从它的大米发酵产物中分离得到两个新的萜烷型倍半萜 adametacorenols A(**104**)和 B(**105**)。活

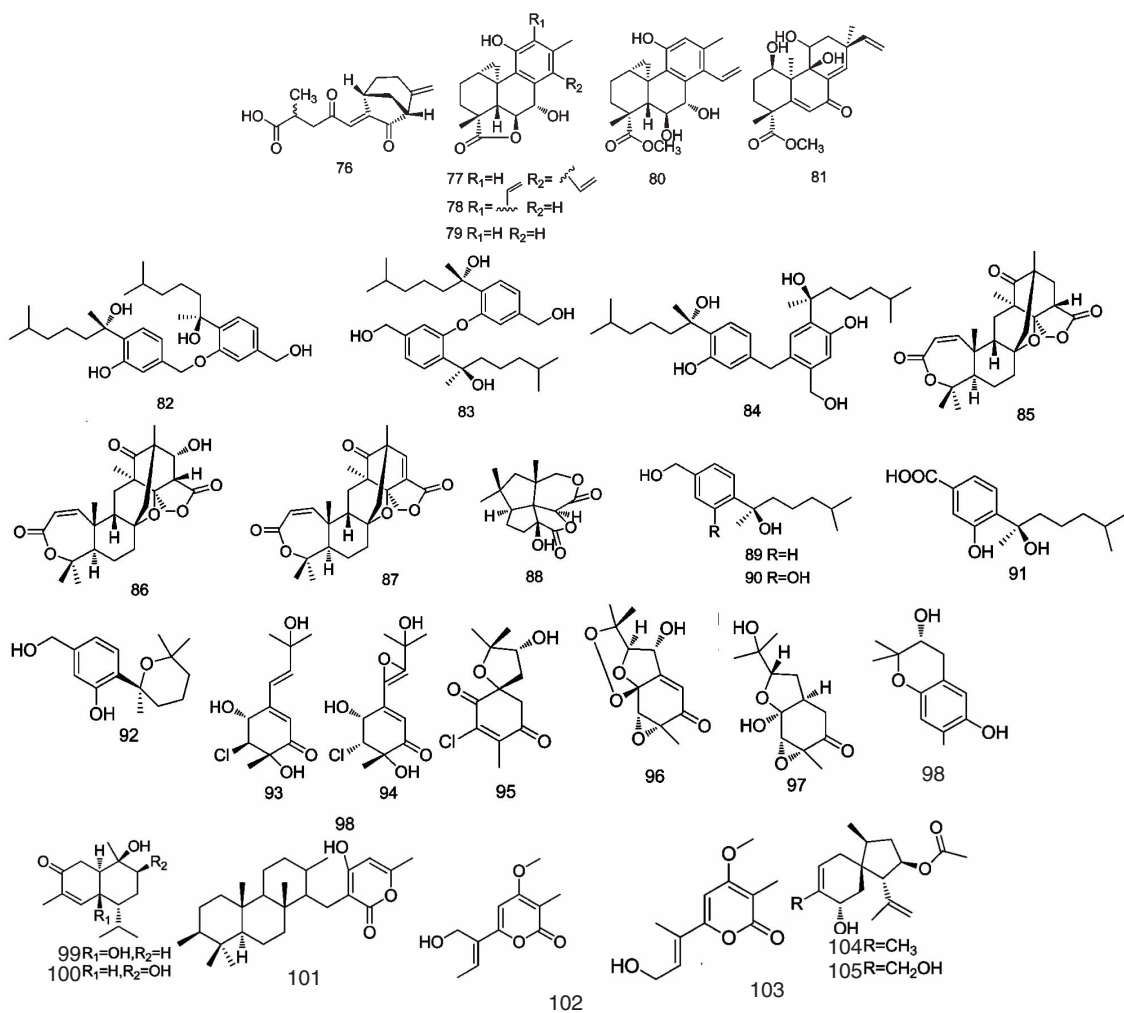


图6 海绵来源真菌代谢的萜类化合物

Fig. 6 Terpenoid components from sponge-associated fungi

性评价结果显示化合物 **105** 对癌细胞系 NCI-H446 具有选择的细胞毒活性,其  $IC_{50}$  值为  $5.0 \mu\text{M}$ <sup>[43]</sup>。

### 1.5 其他

海绵来源真菌拥有丰富多样的代谢途径,除了上述各类化合物外,近几年国内外还报道了众多海绵来源的结构新颖,类型独特的生物活性分子 **106** ~ **123**,化学结构见图 7。

2011 年 Almeida C 等人从海绵 *Callyspongia cf. C. flammea* 中分离到一株真菌 *Stachylidium sp.* 从它的真菌提取物中获得了四个新化合物, Stachylines A-D (**106** ~ **109**)。其中化合物 **108** 的绝对构型通过 Moshe's 方法得以确立,并且具有一定的生物活性<sup>[44]</sup>。2013 年 Ma X 等人从中国西沙群岛采集到的海绵 *Xestospongia* 中分离到一株海绵来源真菌 *Stachybotrys chartarum* MXH-X73, 从这株菌的发酵产物中发现了七个新化合物,分别为 Stachybotrins D-F (**110**、**111**、**112**), Stachybotrins E、F (**113**、**114**), Stachybosides A、B (**115**、**116**)。这些化合物经过抗 HIV 活性测试,其中化合物 **110** 表现出对 HIV-1 的抑制作用<sup>[45]</sup>。Kotoku N 等人从印度尼西亚采集的海绵中分离得到一株海绵炭角菌 *Xylariales 05FI52*,

对其进行大规模培养,从它的菌液中分离得到一个二萜并呋喃衍生物 **117**,化合物 **117** 可剂量依赖性激活 MG63 细胞中 p21 蛋白的表达<sup>[46]</sup>。2015 年马新华等人从中国西沙采集的海绵 *Xestospongia testudinaria* 中分离得到一株葡萄穗霉属真菌 *Stachybotrys chartarum* MXH-X73, 通过对其进行大规模培养,从它的次级代谢产物中分离到一个新的杂萜硫酸盐化合物 stachybotrin G (**118**),该化合物含有独特的异吡啶骨架。对化合物 **118** 进行多种活性评价包括细胞毒、HIV 病毒、H1N1 流感病毒等,发现均没有活性<sup>[47]</sup>。2015 年 Ding LJ 等人从中国南海西沙群岛采集的棕色扁海绵 *Phakellia fusca* 中分离到一株肉座菌属真菌 *Hypocrea Koningii* PF04, 从其固体发酵液中分离纯化了两个呋喃类化合物 hypofuran A (**119**) 和 hypofuran B (**120**) 和三个环戊烯酮类化合物 hypocrenones A-C (**121** ~ **123**), 活性评价结果表明化合物 **119** 对金黄色葡萄球菌具有中等的抑制活性, MIC 值为  $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 同时用 DPPH 法对这些化合物测试了体外抗氧化活性,其中化合物 **119** 具有自由基清除活性,  $IC_{50}$  值为  $27.4 \mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[48]</sup>。

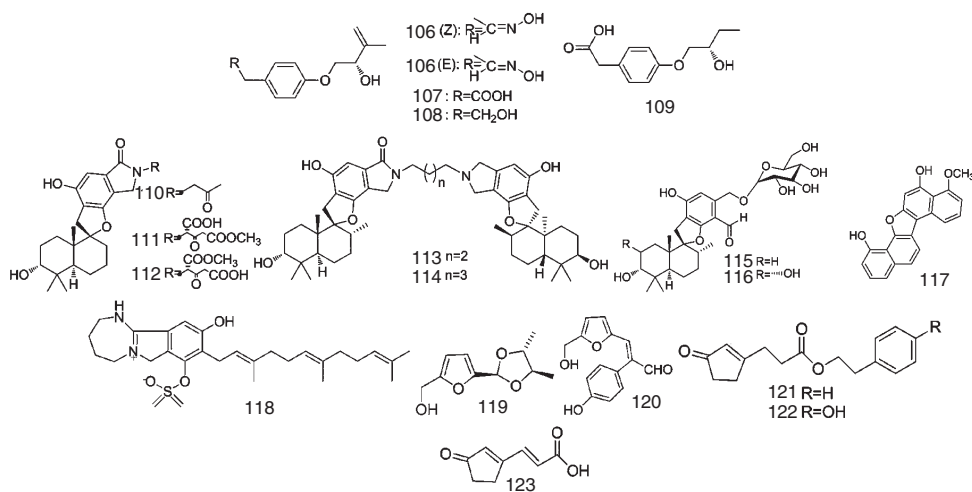


图 7 海绵来源真菌代谢的其他化合物

Fig. 7 Other compounds from sponge-associated fungi

## 2 展望

海洋来源微生物作为一个有待开发的自然资源宝库,蕴藏着巨大的潜力,特别是海洋真菌因其代谢途径复杂、代谢产物种类多样而受到科研人员的青

睐。从现有的研究成果来看,海绵来源真菌产生的代谢产物主要有多肽类、生物碱类、聚酮类、萜类以及其他结构新颖,类型独特的产物。一直以来,海绵来源真菌的次级代谢产物具有较好的生物活性,主要为抗菌、抗肿瘤、抗炎症等活性,具有很大的研究



意义。本文综述的一百多个新化合物中,从活性角度分析,一半以上的化合物具有较好的生物活性;从结构的角度的分析,广义聚酮类化合物(聚酮、内脂等)占化合物总数的 40.46%,萜类化合物占 26.72%,生物碱类化合物占 11.45%。其中聚酮类化合物超过三分之一,它是海绵来源真菌中新化合物发现的重要来源。

海洋是人类获取药物资源的巨大宝库。随着人们对海洋天然产物不断深入的研究,海绵共附生微生物来源的次级代谢产物在药物研究以及药物先导化合物的开发中将发挥巨大的作用。

### 参考文献

- Hu GP, *et al.* Statistical research on marine natural products based on data obtained between 1985 and 2008. *Mar Drugs*, 2011, 9:514-525.
- Zhao CY (赵成英), *et al.* New marine natural products of microbial origin from 2010 to 2013. *Chin J Organ Chem* (有机化学), 2013, 33:1195-1234.
- Yoon CS, *et al.* Anti-neuroinflammatory effect of aurantiamide acetate from the marine fungus *Aspergillus* sp. SF-5921; Inhibition of NF- $\kappa$ B and MAPK pathways in lipopolysaccharide-induced mouse BV2 microglial cells. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23:568-574.
- Prompanya C, *et al.* New isocoumarin derivatives and meroterpenoids from the marine sponge-associated fungus *Aspergillus similanensis* sp. nov. KUFA 0013. *Mar Drugs*, 2014, 12:5160-5173.
- Lee YM, *et al.* A cytotoxic lipopeptide from the sponge-derived fungus *Aspergillus versicolor*. *Bull Korean Chem Soc*, 2010, 31:205-208.
- Lee YM, *et al.* A cytotoxic lipopeptide from the sponge-derived fungus *Aspergillus versicolor*. *Bull Korean Chem Soc*, 2011, 32:3817-3820.
- Pruksakorn P, *et al.* Trichodermins, novel aminolipopeptides from a marine sponge-derived *Trichoderma* sp., are active against dormant mycobacteria. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20:3658-3663.
- Liu Y, *et al.* Peniciadametizine A, a dithiodiketopiperazine with a unique Spiro [furan-2, 7'-pyrazino [1, 2-b] [1, 2] oxazine] skeleton, and a related analogue, peniciadametizine B, from the marine sponge-derived fungus *Penicillium adametzioides*. *Mar Drugs*, 2015, 13:3640-3652.
- Yan BF, *et al.* A new minor diketopiperazine from the sponge-derived fungus *Simplicillium* sp. YZ-11. *Nat Prod Rep*, 2015, 29:2013-2017.
- Liu Y, *et al.* N-Formyllapatin A, a new N-formylspiroquinazolinone derivative from the marine-derived fungus *Penicillium adametzioides* AS-53. *Phytochem Lett*, 2014, 10:145-148.
- Gomes NM, *et al.* Eurocristatine, a new diketopiperazine dimer from the marine sponge-associated fungus *Eurotium cristatum*. *Phytochem Lett*, 2012, 5:717-720.
- Khamthong N, *et al.* An antibacterial cytochalasin derivative from the marine-derived fungus Diaporthaceae sp. PSU-SP2/4. *Phytochem Lett*, 2014, 10:5-9.
- Julianti E, *et al.* Acremolin, a new 1H-azirine metabolite from the marine-derived fungus *Acremonium strictum*. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53:2885-2886.
- Haga A, *et al.* Pyridone alkaloids from a marine-derived fungus, *Stagonosporopsis cucurbitacearum*, and their activities against azole-resistant *Candida albicans*. *J Nat Prod*, 2013, 76:750-754.
- Wang J, *et al.* Arthpyrones A-C, pyridone alkaloids from a sponge-derived fungus *Arthrimum arundinis* ZSDS1-F3. *Org Lett*, 2015, 17:656-659.
- Cai S, *et al.* Aspergilazine A, a diketopiperazine dimer with a rare N-1 to C-6 linkage, from a marine-derived fungus *Aspergillus taichungensis*. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53:2615-2617.
- Ma X, *et al.* Speradines BD, oxygenated cyclopiazonic acid alkaloids from the sponge-derived fungus *Aspergillus flavus* MXH-X104. *Tetrahedron Lett*, 2015, 71:3522-3527.
- Qi J, *et al.* Isocoumarin derivatives and benzofurans from a sponge-derived *Penicillium* sp. fungus. *J Nat Prod*, 2013, 76:571-579.
- Kim H, *et al.* Acredinones A and B, Voltage-dependent potassium channel inhibitors from the sponge-derived fungus *Acremonium* sp. F9A015. *J Nat Prod*, 2015, 78:363-367.
- Bao J, *et al.* Cyclopentane-condensed chromones from marine-derived fungus *Penicillium oxalicum*. *Chem Lett*, 2014, 43:837-839.
- Prompanya C, *et al.* New isocoumarin derivatives and meroterpenoids from the marine sponge-associated fungus *Aspergillus similanensis* sp. nov. KUFA 0013. *Mar Drugs*, 2014, 12:5160-5173.
- Jeon J, *et al.* Stereochemistry of hydroxy-bearing benzolactones: isolation and structural determination of chrysoarticulins A-C from a marine-derived fungus *Chrysosporium articulatum*. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54:3111-3115.
- Qin C, *et al.* Sesquiterpenoids and xanthenes derivatives produced by sponge-derived fungus *Stachybotry* sp. HH1 ZSDS1F1-2. *J Antibiot*, 2015, 68:121-125.
- Wu Q, *et al.* Varioxiranols A-G and 19-O-Methyl-22-methoxy-pre-shamixanthone, PKS and hybrid PKS-derived metabolites from a sponge-associated *Emericella varicolor* Fungus. *J Nat Prod*, 2015, 78:2461-2470.
- Yamada T, *et al.* Determination of the chemical structures of tandykisins B-D, isolated from a marine sponge-derived fungus. *Mar Drugs*, 2015, 13:3231-3240.
- Wang J, *et al.* Cytotoxic cytochalasins from marine-derived

- fungus *Arthrinium arundinis*. *Planta Med*, 2015, 81 (2) : 160-166.
- 27 Jansen N, *et al.* Helicusin E, isochromophilone X and isochromophilone XI; new chloroazaphilones produced by the fungus *Bartalinia robillardoides* strain LF550. *Mar Drugs*, 2013, 11 : 800-816.
- 28 Peng J, *et al.* Pyronepolyene C-glucosides with NF- $\kappa$ B inhibitory and anti-influenza A viral (H1N1) activities from the sponge-associated fungus *Epicoccum* sp. JJY40. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22 : 3188-3190.
- 29 Khamthong N, *et al.* An antibacterial cytochalasin derivative from the marine-derived fungus Diaporthaceae sp. PSU-SP2/4. *Phytochem Lett*, 2014, 10 : 5-9.
- 30 Wiese J, *et al.* Phylogenetic identification of fungi isolated from the marine sponge *Tethya aurantium* and identification of their secondary metabolites. *Mar Drugs*, 2011, 9 : 561-585.
- 31 Julianti E, *et al.* Acremostriatin, a highly oxygenated metabolite from the marine fungus *Acremonium strictum*. *J Nat Prod*, 2011, 74 : 2592-2594.
- 32 Zhang J, *et al.* Gliomasolides A-E, unusual macrolides from a sponge-derived fungus *Gliomastix* sp. ZSDS1-F7-2. *RSC Adv*, 2015, 67 : 54645-54648.
- 33 Pinheiro Â, *et al.* A new bicyclic sesquiterpene from the marine sponge associated fungus *Emericellopsis minima*. *Phytochem Lett*, 2012, 5 : 68-70.
- 34 Ebada SS, *et al.* Arthrinins A-D; Novel diterpenoids and further constituents from the sponge derived fungus *Arthrinium* sp. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19 : 4644-4651.
- 35 Sun LL, *et al.* New bisabolane sesquiterpenoids from a marine-derived fungus *Aspergillus* sp. isolated from the sponge *Xestospongia testudinaria*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22 : 1326-1329.
- 36 Cohen E, *et al.* Novel terpenoids of the fungus *Aspergillus insuetus* isolated from the Mediterranean sponge *Psammocinia* sp. collected along the coast of Israel. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19 : 6587-6593.
- 37 Ingavat N, *et al.* Asperaculin A, a sesquiterpenoid from a marine-derived fungus, *Aspergillus aculeatus*. *J Nat Prod*, 2011, 74 : 1650-1652.
- 38 Li D, *et al.* Antibacterial bisabolane-type sesquiterpenoids from the sponge-derived fungus *Aspergillus* sp. *Mar Drugs*, 2012, 10 : 234-241.
- 39 Fraser JA, *et al.* Secondary metabolites of the sponge-derived fungus *Acremonium persicinum*. *J Nat Prod*, 2013, 76 : 1432-1440.
- 40 Zhu H, *et al.* Hypocreaterpenes A and B, cadinane-type sesquiterpenes from a marine-derived fungus, *Hypocreales* sp. *Phytochem Lett*, 2013, 6 : 392-396.
- 41 Gomes NM, *et al.* Antibacterial and antibiofilm activities of tryptoquivalines and meroditerpenes isolated from the marine-derived fungi *Neosartorya paulistensis*, *N. laciniosa*, *N. tsunoda*, and the soil fungi *N. fischeri* and *N. siamensis*. *Mar Drugs*, 2014, 12 : 822-839.
- 42 Gong T, *et al.* Two new monoterpene-pyrone from a fungus *Nectria* sp. HLS206 associated with the marine sponge *Gellicornia carnosa*. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17 : 633-637.
- 43 Liu Y, *et al.* Bisthiodiketopiperazines and acorane sesquiterpenes produced by the marine-derived fungus *Penicillium adametzioides* AS-53 on different culture media. *J Nat Prod*, 2015, 78 : 1294-1299.
- 44 Almeida C, *et al.* Stachylinines A-D from the sponge-derived fungus *Stachylidium* sp. *J Nat Prod*, 2010, 74 : 21-25.
- 45 Ma X, *et al.* Phenylspirodrimanones with anti-HIV activity from the sponge-derived fungus *Stachybotrys chartarum* MXH-X73. *J Nat Prod*, 2013, 76 : 2298-2306.
- 46 Kotoku N, *et al.* Xylarianaphthol-1, a novel dinaphthofuran derivative, activates p21 promoter in a p53-independent manner. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24 : 3389-3391.
- 47 Ma X, *et al.* Stachybotrin G, a sulfate meroterpenoid from a sponge derived fungus *Stachybotrys chartarum* MXH-X73. *Tetrahedr Lett*, 2015, 56 : 7053-7055.
- 48 Ding LJ, *et al.* New furan and cyclopentenone derivatives from the sponge-associated fungus *Hypocrea Koningii* PF04. *Mar Drugs*, 2015, 13 : 5579-5592.