

Haliclona 属海绵化学成分及生物活性研究新进展

田祥云,何 山,丁立建*

宁波大学海洋学院海洋天然产物实验室,宁波 315211

摘要:蜂海绵属(*Haliclona*)在海洋生态系统中分布较为广泛,从中分离到许多结构新颖的化学成分,包括生物碱、炔类、萜类、甾醇等,其中以生物碱类化合物最为典型,并且大多化学成分有较强生物活性,如细胞毒、抗菌、抗污、抗肿瘤等。本文综述了国内外近 10 年有关蜂海绵属的化学成分及生物活性的研究,旨在为该属海绵的化学成分和生物活性的进一步研究提供参考。

关键词:*Haliclona* sp.;化学成分;生物活性

中图分类号:Q931.77

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.7.029

New Research Progress on Chemical Constituents and Their Bioactivities from Marine Sponges of Genus *Haliclona*

TIAN Xiang-yun, HE Shan, DING Li-jian*

Laboratory of Marine Natural Products in School of Marine Sciences, Ningbo University, Ningbo 315211, China

Abstract: Marine sponges of the genus *Haliclona* are widely distributed in marine ecosystems. A variety of chemical constituents with novel structures such as alkaloids, peptides, terpenoids, steroids, unsaturated aliphatic hydrocarbons, have been isolated from marine sponge *Haliclona*. Among them, the most common secondary metabolites of marine sponge *Haliclona* are alkaloids. In addition, many of secondary metabolites possess a variety of biological activities, such as cytotoxic, antimicrobial, antifouling, antitumor. This paper reviewed the chemical constituents and bioactivities from the sponges of genus *Haliclona* in recent 10 years, which is intended to provide guidance for the further research of chemical constituents and their bioactivities from the marine sponge *Haliclona*.

Key words: *Haliclona* sp.; chemical constituents; bioactivity

海绵属多孔动物门(Porifera),是一类结构最简单、形态最原始的多细胞动物,其分布广泛,种类繁多,仅我国海绵种类大约 5000 多种,约占目前世界已知海绵种类的一半。它在长期的进化过程中与微生物形成紧密的共生关系,因此产生许多结构新颖、具有抗菌、抗肿瘤、抗污等多种活性的次级代谢产物,近年来对海绵次级代谢产物的探索成为海洋天然产物的研究热点^[1]。

蜂海绵属(*Haliclona*)属寻常海绵纲(Demospongiae),筒骨海绵目(Haplosclerida)、蜂海绵科(Haliclonidae)动物。目前,国内外学者已对该属不同产地的多种海绵进行了研究,其主要为 *H. viscosa*、*H. tulearensis*、*H. oculata* 等种,最具代表性的次级代谢产物为生物碱类化合物,其次为炔类和鞘糖脂类

等化合物。本文以国内外较具代表性文献为依据,对 2008 年至今近 10 年(2008 有综述对以前分离的化合物进行总结)的蜂海绵属 *Haliclona* 化学成分和相应生物活性的研究进行了归纳和整理。

1 生物碱类化合物

研究表明蜂海绵属 *Haliclona* 的次级代谢产物中,生物碱类数量繁多。从 2008 年到目前所分离到的生物碱类化合物中,绝大多数都是 3 位烷基取代吡啶型生物碱,其他种类的生物碱占少数。

1.1 3 位烷基取代吡啶型生物碱

3 位烷基取代吡啶型生物碱(3-APAs)因分子中含有 3 位烷基取代吡啶这样的功能单元而得名,后来将此单元称为 3 位烷基取代吡啶亚单位(3-Alkyl pyridinium salt subunits, APS),且在生物碱类别中尤以 3 位烷基取代吡啶型的生物碱数量最多^[1]。近年来,从蜂海绵属 *Haliclona* 中发现的 3 位烷基取代吡啶型生物碱共有 35 种。对印度尼西亚海绵 *Haliclo-*

收稿日期:2017-05-11 接受日期:2017-09-25

基金项目:国家自然科学基金(41776168,41706167);宁波大学科研基金(XYL17016)

*通信作者 Tel:86-574-87600458;E-mail:dinglijian@nbu.edu.cn

na sp. 进行分离提取得到一个具有末端氨基的 3-烷基吡啶生物碱(1), 其生物活性测定实验表明, 该化合物对肿瘤细胞系(A549、MCF-7 和 HeLa) 具有中度的细胞毒性, IC_{50} 值分别为 41.8、48.4、33.2 μM ^[2]。从新西兰采集的海绵 *Haliclona* sp. 中分离得到 dehydrohaliclocyclins(2~3), 首次报道在烷基链中具有不饱和键的环状 3-APA^[3]。北极海绵 *H. viscosa* 已被证实是 3-烷基吡啶生物碱和 3-烷基四氢吡啶生物碱(3-APAs) 的重要来源。Timm 研究小组和 Schmidt 研究小组分别于 2008 年和 2011 年先后从 *H. viscosa* 海绵中分离了两种环状单体 4 和 5, 这两种化合物由一个可变长度的单个烷基链连接在 1 位和 3 位的吡啶环组成^[4]; 而 cyclostellettamines(6~7) 则是由两个可变长度的烷基链连接在 1 位和 3 位的吡啶环组成, 在结构上类似于大环二聚 haliclamines(16~23)。迄今为止, 化合物 6 是北极海绵 *H. viscosa* 中唯一一个具有这种结构类型的化合物, 其结构特征是含有 13 个亚甲基的两个烷基链^[4]; 化合物 8 含有三个饱和的烷基链, 其中每个烷基链都具有 13 个亚甲基, 化合物 9 和 10 是化合物 8 的两种结构类似物; Volk 小组和 Schmidt 小组从北极海绵 *H. viscosa* 中分离出四种天然存在的 haliclamines(11~15)^[5], 这四种化合物均含有饱和烷基链, 其中化合物 12、13 构成了迄今为止所获得的所有 *H. viscosa* 样品的粗提取物的主要成分; Cychon 等人在 2012 年也从 *H. viscosa* 中分离出来化合物 16 和 17^[6]; 日本东京大学的 Fusetani 研究组从 *Haliclona* sp. 海绵中分离得到另外两种化合物 11 和 18, 其中化合物 11 具有饱和烷基链, 化合物 18 则具有双不饱和烯炔链^[7]。迄今为止, Schmidt 小组已从 *H. viscosa* 海绵中分离出四种线性 3-烷基吡啶化合物, 它们是化合物 19、20、21 和 22^[8]。Cimino 等人先前在 *Reniera (Haliclona) sarai* 海绵中分离出 sarains(23), 随后 Van Soest 等人在 2011 年也分离出该化合物^[9]。研究组在 Guatemala 收集的海绵 *Haliclona* sp. 中分离出化合物 trimeric(24) 和 dimeric(25), 在初步活性测试发现其粗提物具有细胞毒活性, 纯化合物 24 和 25 对鼠巨噬细胞 J774. A1、人上皮肾 HEK-293 和鼠纤维肉瘤 WEHI-164 细胞株的细胞毒活性较低($IC_{50} > 20 \mu\text{g}/\text{mL}$)^[10]。从 *Haliclona* sp. 海绵中分离出 8 种环状双-1,3-二烷基吡啶化合物(26~33), 这些化合物对 A549 肺癌细胞系显示出适度的细胞毒性, 在对革兰氏阳性菌株的抗菌活性评价

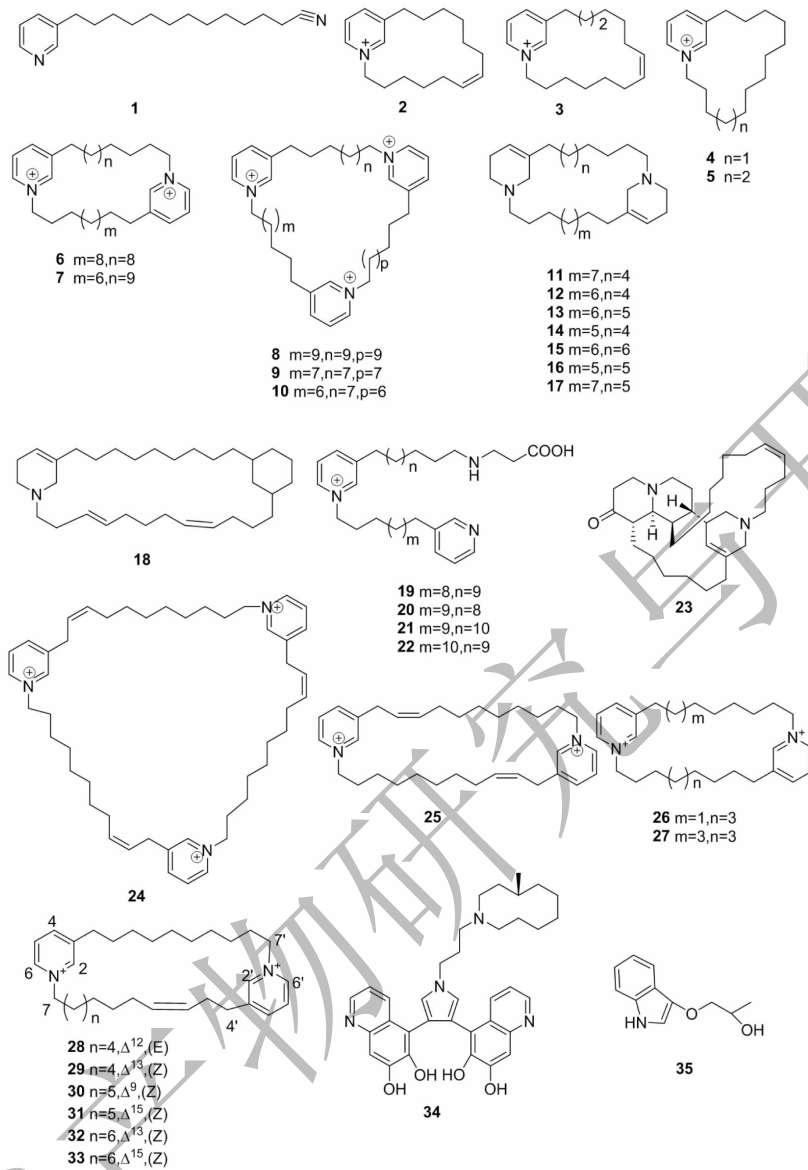
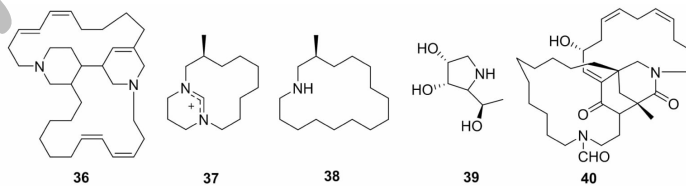
中, 化合物 27、31、32 和 33 表现出良好的抗菌活性。同时, 表明 cyclostellettamines 的生物活性受到烷基链长度的显著影响^[11]。2010 年从马达加斯加海绵 *H. tulearensis* 中分离新的生物碱 isohalitulins(34), 对盐水虾有细胞毒活性, LD_{50} 值为 0.9 mM^[12]。2012 年在沙特阿拉伯红海沿岸收集的 *Haliclona* sp. 海绵中首次分离并报道了吲哚生物碱 1-(1*H*-indol-3-yl)oxy) propan-2-ol(35), 发现该化合物对人宫颈癌(HeLa), 人肝细胞癌(HepG2) 和人成髓细胞瘤(Daoy) 细胞均有弱细胞毒活性^[13]。3 位烷基取代吡啶型生物碱结构(见图 1)。

1.2 其他类型生物碱

除三位烷基吡啶型生物碱外, 还存在一些其他类型的生物碱。Jaspars 等人从海绵 *Haliclona* sp. 中分离出 halicyclamines(36), 它属于四环型生物碱^[7]。从马达加斯加海绵 *H. tulearensis* 中分离出来两种新生物碱 37 和 38, 从结构上看, 化合物 37 是吡咯衍生的生物碱, 化合物 38 是 3-甲基氮杂环十六烷, 两种化合物对盐水虾均有毒性, LD_{50} 值分别为 2.2 和 2.1 mM^[12]。从沙特阿拉伯红海沿岸收集的 *Haliclona* sp. 海绵中分离出吡咯烷(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*) pyrrolidine-(1-hydroxy-ethyl)-3,4-diolhy-drochloride(39), 该化合物对人宫颈癌(HeLa)、人肝细胞癌(HCC HepG2) 和人成髓细胞瘤(Daoy) 细胞均有弱细胞毒活性^[13]。从韩国收集的海绵 *Haliclona* sp. 中分离出一种新型大环二酰胺(40), 它可由 3-烷基吡啶二聚体合成而来, 实验评估了化合物对革兰氏阳性和阴性细菌的生物活性, 结果表明该化合物对金黄色葡萄球菌 ATCC 6538p, 枯草芽孢杆菌 ATCC 6633, 藤黄微球菌 IFO 12708, 变形杆菌 ATCC 3851 和大肠杆菌 ATCC 25922 有活性, 最小抑菌浓度分别为 25、6.25、12.5、12.5 和 $> 100 \mu\text{g}/\text{mL}$, 且对 K562 白血病细胞系也有细胞毒活性, IC_{50} 值为 15.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[14]。其他类型生物碱结构(见图 2)。

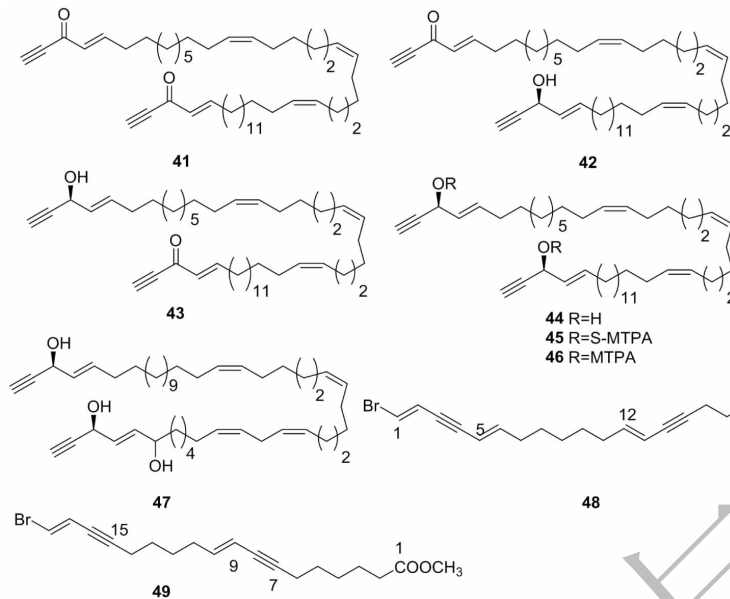
2 炔类化合物

从海绵 *H. fulva* 分离得到长链聚乙炔代谢物(41~47), 活性实验表明, 化合物 47 对 SKMEL-28 细胞有活性, IC_{50} 为 3 μM , 对其他五种癌细胞系也有活性(A549、MCF-7、PC-3、Hs683、U373), 其 IC_{50} 介于 15~30 μM ^[15]。在沙特阿拉伯周围海域收集的红海海绵 *Haliclona* sp. 中分离出两种新的炔类溴化衍生物, (1*E*,5*E*,12*E*,19*E*)-1,22-dibromodocosa-

图1 蜂海绵属 *Haliclona* 中3位烷基取代吡啶型生物碱结构Fig. 1 Structures of 3-alkyl substituted pyridine alkaloids from the sponges of genus *Haliclona*图2 蜂海绵属 *Haliclona* 中其他类型生物碱结构Fig. 2 Structures of other types from the sponges of genus *Haliclona*

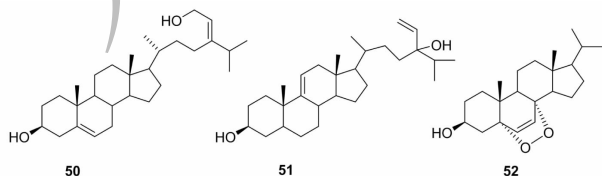
1,5,12,19-tetraen-3,14,21-triyn (48) 和 methyl 18-bromooctadeca-9 (E), 17 (E)-dien-7, 15-diynoate (49), 并在四种癌细胞系(即 MCF-7、HepG2、WI-

38、Vero)中评价其活性,发现两种化合物对乳腺癌细胞系 MCF-7 具有显著的抗肿瘤活性,IC₅₀ 分别为 32.5 和 50.8 μM ^[16]。炔类化合物结构(见图3)。

图3 蜂海绵属 *Haliclona* 中炔类化合物结构Fig. 3 Structures of alkynes from the sponges of genus *Haliclona*

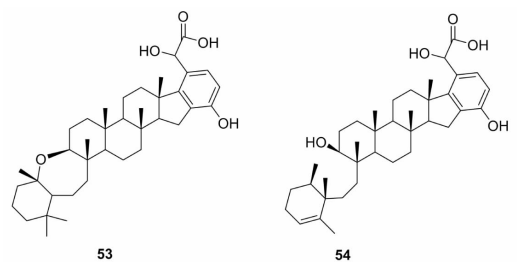
3 甾体类化合物

2016年,在越南海域采集的海绵 *H. oculata* 中分离出类固醇(**50**),对KB和LU-1癌细胞株表现显著的细胞毒活性, IC_{50} 值范围为 $8.74 \sim 9.32 \mu\text{M}$ ^[17]。2014年,科克大学环境研究所从爱尔兰Kilkieran收集的 *H. simulans* 海绵中分离出两种新的类固醇(**51** ~ **52**),它是saringosterol的衍生物,后来被确定为24-vinyl-cholest-9-ene- 3β ,24-diol; 化合物**52**极性更强,被确定为20-methyl-pregn-6-en- 3β -ol, $5\alpha,8\alpha$ -epidioxy,活性筛选实验表明,两种化合物均对 *T. b. brucei* 具有抑制作用; 化合物**52**在 $100 \mu\text{M}$ 浓度下对Hs27细胞有细胞毒性; 而saringosterol对 *T. b* 具有 $7.8 \pm 1.2 \mu\text{M}$ 的 IC_{50} , 同时实验说明双键位置的变化可能对类固醇的抗分枝杆菌活性具有不利影响^[18]。甾体类化合物结构(见图4)。

图4 蜂海绵属 *Haliclona* 中甾体类化合物结构Fig. 4 Structures of steroids from the sponges of genus *Haliclona*

4 萜类化合物

2012年,Williams研究组从菲律宾海绵 *Haliclona* sp. 中分离出两种新的三萜类化合物(**53** ~ **54**),该类化合物从结构上看由4-羟基扁桃酸和环化的十六烷酸组成,是吡咯胺2,3-双加氧酶抑制剂,对纯化重组的人IDO均有体外抑制作用, IC_{50} 值分别为10和 $11 \mu\text{M}$ ^[19]。萜类化合物结构(见图5)。

图5 蜂海绵属 *Haliclona* 中萜类化合物结构Fig. 5 Structures of terpenoids from the sponges of genus *Haliclona*

5 鞘糖脂类化合物

从沙特阿拉伯吉达海绵中分离出鞘脂的同系物(**55** ~ **58**)和纯鞘脂(**59**和**60**)的混合物,实验测定对正常成纤维细胞系NIH3T3和病毒转化形式KA3IT的细胞毒活性,结果表明化合物对癌细胞系KA3IT有显著活性 ($IC_{50} = 10 \mu\text{g/mL}$),且对正常细

胞 NIH3T3 的细胞毒性较低^[20]。从韩国 Ulleung 岛的 *Haliclona* (*Reniera*) sp. 海绵中分离出脑啡肽型脑苷脂(61 ~ 73), 其中化合物 61 ~ 68 具有饱和酰基链, 69 ~ 73 具有不饱和酰基链, 主要新特征是具有 C₁₅ 和 C₁₉ 酰基链, 长 (C₂₄ ~ C₂₈) 酰基链或酰基链的 S-构型, 海绵的甲醇提取物对盐水虾幼体有细胞毒活性, LD₅₀ 值为 126 mg/mL, 将甲醇提取物在 CH₂Cl₂ 和 H₂O 之间分配后, LD₅₀ 为 203 mg/mL, 进一步在甲醇水溶液中分配, 其 LD₅₀ 为 27 mg/mL, 正己烷层的 LD₅₀ 为 45 mg/mL^[21]。鞘糖脂类化合物结构(见图 6)。

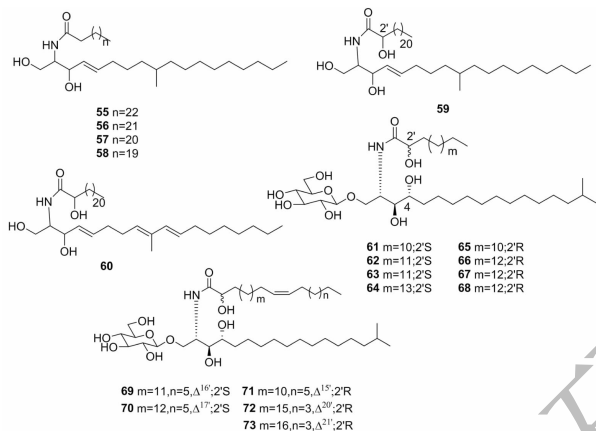


图 6 蜂海绵属 *Haliclona* 中鞘糖脂类化合物结构

Fig. 6 Structures of glycosphingolipids from the sponges of genus *Haliclona*

6 其他类化合物

从摩洛哥海绵 *H. viscosa* 中分离出了一种新的鞘氨醇衍生物 halicosamine (74), 该化合物比制霉菌素在抑制新生隐球菌的生长方面有更强活性, 但在抑制白色念珠菌的生长中则显示出与制霉菌素相同的活性; 另一方面, 它也对热带假丝酵母、两性霉素 B 和制霉菌素抗性株表现较高活性, 且 MIC₉₀ 小于制霉菌素和新生隐球菌的, 致死浓度相对较弱, LC₅₀ 值为 664.86 μg/mL^[22]。鞘脂类在其中起重要的信号转导和细胞调节作用, 鞘脂生物合成开始于酰基辅酶 A 和丝氨酸酰化以产生 3-酮基鞘氨醇, 其被还原成二氢鞘氨醇^[23]。

从广西海绵 *Haliclona* sp. 中分离出三种新的多不饱和脂(75 ~ 77), 评价了化合物 75 和 76 对 RAW264.7 鼠中 LPS 诱导 NO 产生的作用, 结果表明这两种化合物没有显著的活性, IC₅₀ > 25 mM^[24]。

从广西涠洲岛海绵 *Haliclona* sp. 中分离出两种新的不常见的多不饱和氨基酮(78 ~ 79), 实验表明两种化合物在 10 mg/mL 浓度下对肿瘤细胞系 A-549、HL-60 和 P-388 均无细胞毒性^[25]。其他类化合物结构(见图 7)。

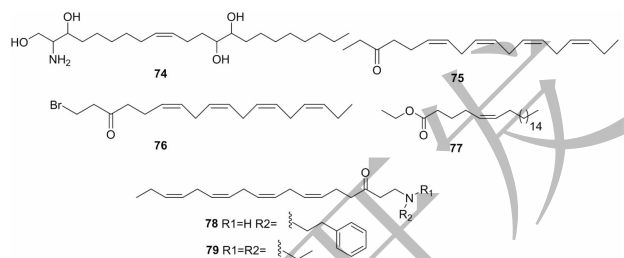


图 7 蜂海绵属 *Haliclona* 中其他类化合物结构

Fig. 7 Structures of other type compounds from the sponges of genus *Haliclona*

7 结语

从以上综述可以看出, 蜂海绵属 *Haliclona* 分离得到许多结构新颖且有一定生物活性的次级代谢产物, 其中以生物碱类化合物最具代表性。这些生物活性物质, 许多都具有广泛的药理作用和应用前景, 不仅为新药研发提供了先导化合物, 也丰富了海洋天然产物的结构库。

参考文献

- Liu YH(刘永宏), et al. Chemistry and biological activities of marine sponge genus *Haliclona* [J]. *J Tropical Oceanogr* (热带海洋学报), 2008, 27(1): 70-82.
- Zhang H, et al. A new 3-alkylpyridine alkaloid from the marine sponge *Haliclona* sp. and its cytotoxic activity [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30: 1262-1265.
- Damodaran V, et al. Cyclic 3-alkyl pyridinium alkaloid monomers from a New Zealand *Haliclona* sp. marine sponge [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76: 1997-2001.
- Timm C, et al. The first cyclic monomeric 3-alkylpyridinium alkaloid from natural sources: identification, synthesis, and biological activity [J]. *Org Biomol Chem*, 2008, 21: 4036-4040.
- Schmidt G, et al. New haliclamines E and F from the Arctic sponge *Haliclona viscosa* [J]. *Org Biomol Chem*, 2009, 15: 3061-3064.
- Cychon C, et al. Structure elucidation of submilligram quantities of natural products-application to haliclamines G and H from the Arctic marine sponge *Haliclona viscosa* [J]. *Z*

- Naturforsch B*, 2012, 67: 944-950.
- 7 Köck M, *et al.* The Arctic sponge *Haliclona viscosa* as a source of a wide array of 3-alkyl pyridine alkaloids[J]. *Phytochem Rev*, 2013, 12: 391-406.
 - 8 Schmidt G, *et al.* Viscosalines B(1,2) and E(1,2): challenging new 3-alkyl pyridinium alkaloids from the marine sponge *Haliclona viscosa* [J]. *Chem Eur J*, 2012, 26: 8180-8189.
 - 9 Cimino G, *et al.* Sarains: A new class of alkaloids from the marine sponge *Reniera Sarai*[J]. *Bull Soc Chim Belg*, 2010, 95: 783-800.
 - 10 Casapullo A, *et al.* 3-alkylpyridinium alkaloids from the Pacific Sponge *Haliclona* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72: 301-303.
 - 11 Lee Y, *et al.* Cyclic bis-1, 3-dialkylpyridiniums from the sponge *Haliclona* sp[J]. *Mar Drugs*, 2012, 10: 2126-2137.
 - 12 Sorek H, *et al.* Isohalitulins and haliclorensins B and C, three marine alkaloids from *Haliclona tulearensis*[J]. *J Nat Prod*, 2009, 73: 456-458.
 - 13 Al-Massarani SM, *et al.* Studies on the red sea sponge *Haliclona* sp. for its chemical and cytotoxic properties[J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 46: 114-119.
 - 14 Jang KH, *et al.* Haliclonoins A, a new macrocyclic diamide from the sponge *Haliclona* sp. [J]. *Org Lett*, 2009, 11: 1713-1716.
 - 15 Ciavatta ML, *et al.* Sequestered fulvinol-related polyacetylenes in *Peltodoris atromaculata* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77: 1678-1684.
 - 16 Alarif WM, *et al.* A new cytotoxic brominated acetylenic hydrocarbon from the marine sponge *Haliclona* sp [J]. with a selective effect against human breast cancer. *Z Naturforsch C*, 2013, 68: 70-75.
 - 17 Van Kiem P, *et al.* Cytotoxic constituents from Vietnamese marine sponge *Haliclona oculata* (Linnaeus, 1759) [J]. *Lett Org Chem*, 2015, 12: 708-712.
 - 18 Viegelmann C, *et al.* Isolation and identification of anti-trypanosomal and antimycobacterial active steroids from the sponge *Haliclona simulans* [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12: 2937-2952.
 - 19 Williams DE, *et al.* Halicloic acids A and B isolated from the marine sponge *Haliclona* sp. collected in the Philippines inhibit indoleamine 2, 3-dioxygenase [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75: 1451-1458.
 - 20 Ayyad SEN, *et al.* Isolation and structure determination of the biologically active sphingolipids from marine sponge *Haliclona* species [J]. *Nat Prod Res*, 2009, 23: 44-50.
 - 21 Park T, *et al.* New cerebrosides from a marine sponge *Haliclona* (*Reniera*) sp. [J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57: 106-111.
 - 22 El-Amraoui B, *et al.* Haliscosamine: a new antifungal sphingosine derivative from the Moroccan marine sponge *Haliclona viscosa* [J]. *SpringerPlus*, 2013, 2: 1-20.
 - 23 Mansoor TA, *et al.* A new sphingosine from a marine sponge *Haliclona* (*Reniera*) sp. [J]. *Nat Prod Sci*, 2007, 13: 247-250.
 - 24 Zhao C, *et al.* Three new polyunsaturated lipids from a Guangxi marine sponge *Haliclona* sp. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17: 114-119.
 - 25 Sun JZ, *et al.* New polyunsaturated amino ketones from a Guangxi sponge *Haliclona* sp. [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 93: 1199-1203.

(上接第 1234 页)

- 9 Liu X, He Y, Fang L, *et al.* Caspase-3 Promotes Genetic Instability and Carcinogenesis [J]. *Mol Cell*, 2015, 58: 284.
- 10 Juravergeslin HA, Durand BC. Early development of the neural plate: New roles for apoptosis and for one of its main effector Caspase-3 [J]. *Genesis*, 2015, 53: 203-224.
- 11 Hayden, Matthew S, Ghosh, *et al.* Shared Principles in NF- κ B Signaling [J]. *Cell*, 2008, 132: 344-362.
- 12 Hoesel B, Schmid J A. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1): 86.
- 13 Frakes AE, Ferraiuolo L, Haidetphillips AM, *et al.* Microglia induce motor neuron death via the classical NF- κ B pathway in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neuron*, 2014, 81: 1009-1023.
- 14 Alexandre KN, Eduardo C, Ursula M, *et al.* N-acetylcysteine improves antitumoural response of Interferon alpha by NF- κ B downregulation in liver cancer cells [J]. *Comparative Hepatology*, 2012, 11(1): 4.