

• 海洋药物研究 •

海洋天然产物的高效发现与成药性研究

朱伟明^{1,2}

1. 中国海洋大学医药学院 海洋药物教育部重点实验室, 山东 青岛 266003

2. 海洋药物与生物制品功能实验室, 青岛海洋科学与技术试点国家实验室, 山东 青岛 266003

摘要: 海洋天然产物是现代海洋药物的泉源, 但其先导性强、成药性弱。如何快速、高效地发现新的活性海洋天然产物并进行成药性优化是海洋创新药物研发的重要思路。为此, 从海洋天然产物的生源与特点、其特异生产力海洋微生物及其丰产与优产策略、海洋天然产物的成药性改造等方面进行探讨, 并提出了相关建议。

关键词: 海洋天然产物; 海洋药物; 海洋微生物; 化学多样性; 成药性

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)23-5645-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.23.001

Efficient discovery and medicinal research of marine natural products

ZHU Wei-ming^{1,2}

1. Key Laboratory of Marine Drugs, Ministry of Education, School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003, China

2. Laboratory for Marine Drugs and Bioproducts, Pilot National Laboratory for Marine Science and Technology (Qingdao), Qingdao 266003, China

Abstract: Marine natural products (MNPs) are the source of modern marine drugs, but they have the characteristics of strong guiding function and weak druggability. How to quickly and efficiently discover new bioactive MNPs and optimize their druggability is an important idea for the research and development of innovative marine drugs. This article has made some discussions and suggestions on this emphasis from the origin and characteristics of MNPs, marine microorganisms with specific productivity for MNPs and the strategies of microbial MNPs with high yields and diverse structures, as well as the structural modification for medicinal use of MNPs.

Key words: marine natural products; marine drugs; marine microorganisms; chemodiversity; druggability

药物是一类不同于食物的化学物质, 其作用不在于给机体以营养支持, 而是服用后引起有机体生理或心理变化, 因而药物可用于预防、治疗及诊断疾病。药物可以是一个单一的化学物质(化合物)、也可以是多个化学物质的混合物(如中药或植物药)。因此, 化合物是一类重要的资源, 尤其是天然有机化合物, 即天然产物(natural products, NPs), 不仅是中药的物质基础、也是药物的本质, 65%以上的小分子新药来自 NPs^[1]。

1 海洋天然产物是现代海洋药物的泉源

海洋药物是指来源于海洋生物(包括海洋微生物)

的药物, 占地球面积 70% 的海洋生态系统孕育了 60% 的生物。据统计, 海洋微生物约有 2 亿种, 有记录的海洋大型生物达 23 万种; 根据新物种的发现速率, 估计有 54 万种海洋生物; 而专家估计, 海洋生物可能有 70.4~97.2 万种^[2]。海水是海洋生物生存的载体, 其特殊性在于海水呈盐碱性, 平均含盐量 3.5%、平均 pH 值为 8, 海水中氯和溴的含量分别是其在陆地土壤中含量的 193 和 7 倍, 而海水中的氮源和碳源(营养物)却只有陆地土壤中的 0.8% 和 0.14%^[3]。生活在海水中的海洋生物也因此具有耐盐碱性, 且生活在不同海水层的海洋生物还

收稿日期: 2019-11-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(41876172); 国家自然科学基金资助项目(U1501221)

作者简介: 朱伟明(1965—), 云南建水人, 博士、教授, 博士生导师, 主要研究方向为海洋微生物药物化学。E-mail: weimingzhu@ouc.edu.cn

要具有耐压并适应黑暗生活的本领，必然产生特殊的代谢机制。种类丰富、代谢独特的海洋生物是新 NPs，即海洋天然产物 (marine natural products, MNPs) 的重要生产力，是认识并发现新药的又一重要来源。

我国是世界上最早认识和应用海洋药物的国家。成书于先秦时期的《山海经》就记录了 8 种殷商时期 (公元前 1600—1046 年) 使用的海洋药物，如鲑鱼 (河豚)、飞鱼 (燕鲛鱼) 等。随着科学技术的发展，发现了越来越多的可被药用的海洋生物，如 2009 年出版的《中华海洋本草》收录海洋药物 613 味、潜在药用海洋生物 1 479 种^[4]。

MNPs 是现代海洋药物的源泉。发源于 20 世纪 30 年代的 MNPs 研究可视为现代海洋药物研究的起点^[5]，但直到 20 世纪五、六十年代才得到重视，其标志是海绵核苷与海绵尿苷的分离鉴定 (1951 年)、河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 的分离 (1950 年) 与结构鉴定 (1964 年) 以及加勒比海柳珊瑚 *Plexaura homomalla* 中前列腺素的分离鉴定^[6]，并于 1967 年在美国召开了首届海洋药物会议，提出向海洋要药 (drugs from the sea) 的口号。之后，由于采样技术、色谱分离技术、质谱技术 (MS) 和核磁共振技术 (NMR) 及化合物分离与结构鉴定技术的进步，所报道的新 MNPs 的数量逐年增加。据发表于天然产物的权威综述性杂志 *Natural Products Reports* 的统计分析^[7]：20 世纪六、七十年代发现新的 MNPs 数量有限，但 1980 年代以后发现新 MNPs 的数量急剧增加 (图 1)，1981—1985 年每年约报道 380 个新 MNPs；1986—1990 年每年约报道 500 个新 MNPs；1991—2000 年每年约报道 720 个新 MNPs；2001—2006 年每年约报道 800 个新的 MNPs (2001 年 683 个，2002 年 677 个，2003 年 656 个，2004 年 716 个，2005 年 812 个，2006 年 779 个)；2007 年以后每年发表新 MNPs 的数量是：2007 年 961 个，2008 年 1 065 个，2009 年 1 011 个，2010 年 1 003 个，2011 年 1 152 个，2012 年 1 241 个，2013 年 1 163 个，2014 年 1 378 个，2015 年 1 340 个，2016 年 1 277 个，2017 年 1 490 个。可见 2007—2010 年，每年发表约 1 000 个新 MNPs；2011—2016 年，每年发表 1 150~1 380 个新 MNPs；2017 年猛增至 1 490 个 (图 2)。按 2018 和 2019 每年发表 1 500 个新 MNPs 计，到目前为止约报道了 33 200 个新 MNPs。以这些新 MNPs 为基础，FDA 先后批准了

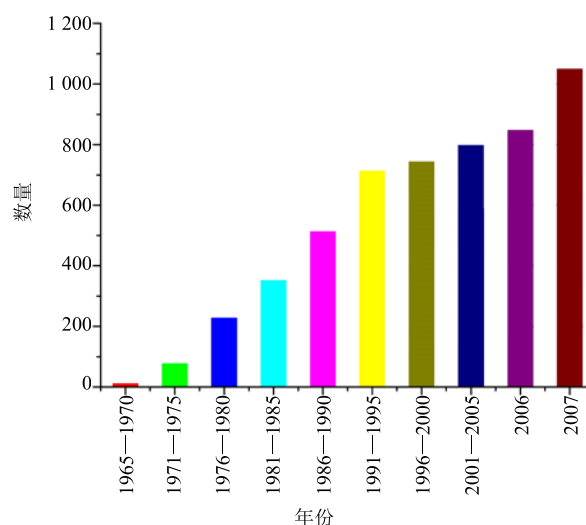


图 1 1965—2007 年报道的新 MNPs 的数量^[7]

Fig. 1 Annual output of MNPs during 1965—2007^[7]

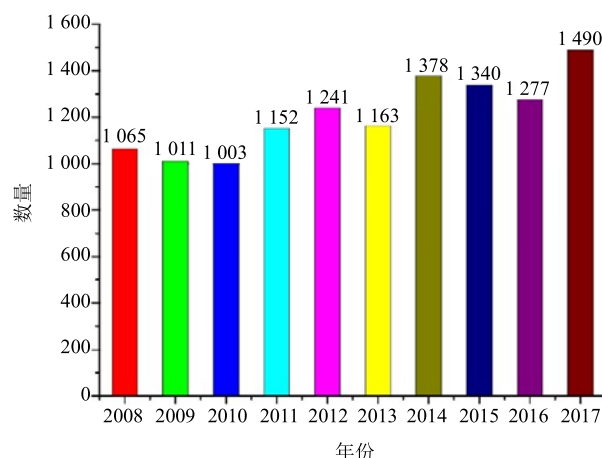


图 2 2008—2017 年报道的新 MNPs 的数量

Fig. 2 Annual output of MNPs during 2008—2017

8 个海洋药物，即头孢噻吩 (抗菌药，1964 年)、阿糖胞苷 (抗癌药，1969 年)、阿糖腺苷 (抗病毒药，1976 年)、齐考诺肽 (镇痛药，2004 年)、Omega-3 脂肪酸乙酯 (调脂药，2004 年)、甲磺酸埃里克林 (抗癌药，2010 年)、本妥昔单抗 (Brentuximab vedotin，抗癌药，2011 年)、曲贝替定 (Trabectedin，抗癌药，2015 年)。

我国 MNPs 研究始于 1970 年代，管华诗院士和龙康侯教授分别开展了海藻多糖和珊瑚天然产物的研究。1979 年首次召开我国海洋药物学术座谈会，1982 年创办《中国海洋药物》杂志，1985 年管华诗院士成功研制我国第一个海洋多糖新药——藻酸双酯钠 (PSS，用于心血管疾病)，并于 1990 年

批准上市；2019 年海洋寡糖新药“九期一”被国家食品药品监督管理总局（CFDA）有条件地批准上市（用于老年性痴呆）。我国研发的海洋药物还有褐藻淀粉硫酸酯（治疗心血管疾病）、刺参多糖钾注射液（抗癌药）、珍珠精母注射液（治疗子宫功能性出血）、河豚毒素（止痛药）、角鲨烯（鱼肝油）和海星胶代血浆等。鉴于 MNPs 的结构独特、活性显著等特点，科技部在 1996 年启动海洋“863”科技专项（“863”海洋生物技术研究计划），国家自然科学基金委员会也在 2008 年将海洋药物从药物化学中分离出来，单独资助。这些举措极大地促进了我国海洋天然产物的发展、培养了一批优秀的海洋药物研究者。到 2007 年，我国已经成为海洋天然产物的主要发现者^[7]，1965—2014 年我国约报道 3 500 个新 MNPs^[8]，2015—2017 年我国每年报道的新 MNPs 依次为 505、558、697 个（分别占当年全球新 MNPs 总数的 38%、44%和 47%）。2018 和 2019 年按 700 个 MNPs 计，到目前为止，我国约发现 6 700 个新 MNPs（约占全球新 MNPs 的 20%）。

2 海洋微生物是新 MNPs 的特异生产力

海洋微生物 MNPs 的研究最早是从海洋真菌开始的。1951 年，牛津大学的 Burton 和 Abraham 从一株海水来源的顶头孢霉 *Cephalosporium* sp. 的代谢产物中分离鉴定了 5 个抗生素——cephalosporins P1~P5^[9]。海洋细菌 MNPs 的研究相对较晚，1972 年，日本的 Okami 发现相模湾来源的几株海洋放线菌的代谢产物中存在藤黄霉素（luteomycin）、多色霉素（pluramycin）、紫霉素（viomycin）和链霉黄素（xanthomycin）等抗生素^[10]。相对于其他海洋生物 MNPs，海洋微生物 MNPs 发展较慢，目前为止，已获得约 6 000 个海洋微生物 MNPs^[11-14]。但从 2007 年开始，报道海洋微生物 MNPs 数量显著上升^[7]，约 1/3~1/2 的新 MNPs 来源于海洋微生物^[15-18]。研究结果同时表明，许多 MNPs 的真正生产者是海洋微生物，海洋动植物 MNPs 实际上来自其共生微生物之间或微生物与动植物之间的互作，并将这些产物储存在动植物的细胞、组织和器官中。20 个上市和临床研究的海洋药物的生物来源，表面上有 18 个来自海绵、背囊和软体等海洋动物（共生体）、2 个源自微生物（纯培养）；但生源途径分析（基因组）表明，只有 2 个来自海洋动物，其他 18 个来自与之共生的细菌、真菌、蓝细菌、微藻等海洋微生物。如最初来自海兔 *Dolabella auricularia* 的 dolastatin

10，其来源应该是 *Symploca* 和 *Lyngbya* 属的蓝细菌^[19-20]。此外，拥有众多手性中心和复杂官能团的 MNPs，其大量生产还必须依靠微生物这一活的发酵工厂，故海洋微生物 MNPs 的研究也是创新药物药源的重要保障。因此，海洋微生物成为新 MNPs 的特异生产力。越来越多的 MNPs 的研究者转向海洋微生物，除了海洋生物采样困难之外，这是最重要的原因。如何激活海洋微生物中合成 MNPs 的隐性或沉默基因，提高海洋微生物代谢 MNPs 的生产力，拓展海洋微生物 MNPs 的多样性或化学空间，就成为研究海洋药物的重要课题。

2.1 通过基因突变、敲除、替换、异源表达等分子手段，获得新的活性 MNPs

1980 年代兴起的合成生物学技术，可以通过基因重组等分子生物学方法，从分子水平上激活沉默基因或提高低表达的基因水平，是提高微生物 MNPs 生产力的新技术和新方法。如鞠建华课题组^[21]通过基因突变并结合前体饲喂，从深海链霉菌 *Streptomyces atratus* SCSIO ZH16 的代谢产物中分离鉴定了一对含有 3-硝基-L-酪氨酸残基的环七肽差向异构体 ilamycin E1/E2，其对结核分枝杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 具有很强的抑制活性，最小抑菌浓度（MIC）达 9.8 nmol/L。朱伟明课题组^[22]从海洋异壁放线菌 *Actinoalloteichus cyanogriseus* WH1-2216-6 的基因突变株 CRM05 的代谢产物中分离鉴定了 3 个新的联吡啶糖苷 cyanogriside E~G，其对肿瘤细胞株 HCT-116、HL-60 和 K562 的半数抑制浓度（IC₅₀）为 0.8~6.0 μmol/L。

2.2 通过微生物之间的互作（共培养），获得新的活性 MNPs

混合培养是模拟自然界中 2 种或多种微生物共存的生存状态，通过 2 种或多种微生物之间的共同培养，人为设置微生物之间的（资源）竞争与种间交流，激活微生物 NPs 的生物合成基因^[23]，产生纯培养无法合成的新化合物或差异产物。截止 2017 年，仅有 33 篇文献报道了通过真菌-真菌、真菌-细菌以及细菌-细菌间的混合培养，但已获得了 72 个新化合物（图 3-A）和 42 个纯培养时不能产生的差异化合物，这些化合物（114 个）中的 64 个表现出抗菌、肿瘤细胞毒、杀虫等良好的生物活性，其活性率高达 56%（图 3-B）。如真菌 *Trametes versicolor* 与真菌 *Ganoderma applanatum* 之间的混合培养产生了具有增强人支气管上皮细胞 Beas-2B 活力的新

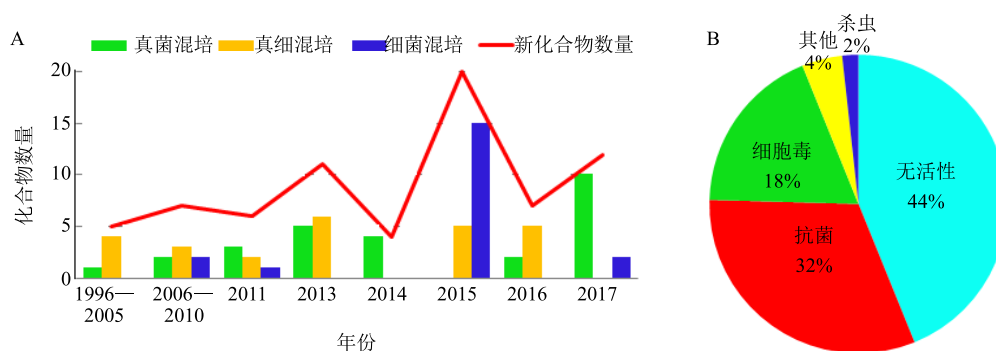


图 3 混合培养微生物代谢获得的新 MNPs (A) 与活性率 (B)

Fig. 3 Rates for new (A) and bioactivity (B) of microbial MNPs by mixed culture

的木糖苷 *N*-(4-methoxyphenyl) formamide 2-*O*- β -D-xyloside^[24]、而真菌 *Penicillium* sp. 与细菌 *Streptomyces fradiae* 之间的混合培养产生了可抑制肺癌细胞株 H1975 增殖的酚性聚酮 (9*R*,14*S*)-epoxy-11-deoxyfunicone^[25]、细菌 *Rhodococcus fascians* 与细菌 *Streptomyces padanus* 共培养时, 产生了 2 个新的氨基糖苷类抗生素 rhodostreptomycin A 和 B^[26]。

2.3 通过多种策略, 纯培养海洋微生物产生新的活性 MNPs

采用改变培养条件、前体饲喂、环境胁迫、抗生素诱变、化学表观遗传修饰、化学转化发酵提取物(天然组合化学)等策略是纯培养海洋微生物获得化学多样性丰富的 MNPs 的简单而实用的方法, 实验室可操作性强^[3], 但需要借助于薄层色谱(TLC)、高效液相色谱(HPLC)、液质联用(LC-MS)或液核联用(LC-NMR)联用来检测代谢产物的化学多样性。海洋链霉菌 *Streptomyces* sp. OUCMDZ-3436 发酵培养产生无活性的 δ -不饱和内酯类 NPs, 将粗提物与浓氨水回流就获得了具有病原细菌群体感应抑制活性的 δ -不饱和内酰胺类化合物^[27]; 向深海链霉菌 *Streptomyces* sp. OUCMDZ-3118 的培养基中添加 5-羟基-*L*-色氨酸前体, 获得了具有 5-羟基吲哚片段的吲哚咔唑生物碱 3-hydroxy-K252d、3-hydroxyholyrine A 和 3'-*N*-acetyl-3-hydroxyholyrine A, 其通过诱导细胞凋亡来抑制 A549、MNK45 和 AGS 等癌细胞的增殖^[28]。酸性条件下(富营养)培养红树林真菌 *Penicillium camemberti* OUCMDZ-1492, 产生了具有抗甲型流感病毒 H1N1 活性的吲哚二萜生物碱^[29], 但吲哚环断裂的产物 secopaxilline A 没有活性^[30], 而寡营养下的酸性培

养则产生了具有细菌群体感应抑制活性的 α -吡喃酮类化合物^[31]。通过利福平(rifampicin)的抗生素诱变, 红树林来源的链霉菌 *Streptomyces* sp. SNC-109 产生了 3 个新的氯代吲哚生物碱 inducamide A~C^[32]; 而采用紫外结合亚硝基胍诱变, 海洋链霉菌 *Streptomyces fradiae* 007 产生了新颖的吲哚咔唑生物碱 fradcarbazole A, 其对肺癌细胞株 A549 的 IC₅₀ 为 3.56 μ mol/L^[33]。

3 天然产物“先导性强、成药性弱”, 大多要经过化学衍生或优化方可成药

尽管 NPs 是药物的主要来源, 但直接成药的 NPs 数量有限。如在 1981—2014 全球上市的 1 211 个小分子新药中, 直接成药的 NPs 只有 76 个(还包括 9 个植物提取物), 仅占 7%; 而 NPs 的衍生物药物 320 个(约占 26%), 以 NPs 为模板或受启迪所合成的药物达 395 个(占比高达 32%)^[1], 即天然产物的“先导性强、成药性弱”。需要进一步改造 NPs 的化学空间, 以适应靶标、药效、药代和安全性等成药性要求, 即满足 ADMET [吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)、排泄(excretion)和毒性(toxicity)], 而这些关键性质决定了药物的安全性(safety)、摄取(uptake)、消除(elimination)、代谢行为(metabolic behavior)和有效性(effectiveness)。

因此, 从天然资源中获得新骨架 NPs, 在保持 NPs 的原有复杂性和有效性的基础上进行结构修饰, 改善 NPs 的理化性质, 是创制新药的有效途径^[34]。在 FDA 批准上市的海洋药物中, 只有抗癌药 Trabectedin (Yondelis, ET-743, 2005 年)和镇痛药 Ziconotide (Prialt, 2004 年)使用原型 MNPs^[35]。其他海洋药物均为 MNPs 的结构修饰物。

3.1 海洋微生物 MNPs 衍生的海洋药物

影响肿瘤细胞微管解聚的血管阻断剂 Plinobulin (NPI-2358), 是来自对海洋曲霉菌 *Aspergillus* sp. CNC-139 的天然产物 halimind 的结构修饰^[35], 目前 Plinobulin 正在进行 III 期临床研究, 用于治疗转移性晚期非小细胞肺癌 (图 4)。美国 Lilly 公司推出的第 1 个头孢菌素类药物头孢噻吩 (Cefalotin, 1964

年), 来自对 β -内酰胺酶稳定的头孢菌素 C (cephalosporin C) 的结构改造, 而头孢菌素 C 是 1955 年由牛津大学的 Newton 和 Abraham 从海洋顶头孢霉 (1948 年意大利科学家 Brotzu 分离自萨丁岛排水沟海水) 的培养液中分离得到的 MNPs^[3,12]。迄今为止, 已推出 60 多个头孢类抗生素, 且改造还在继续。

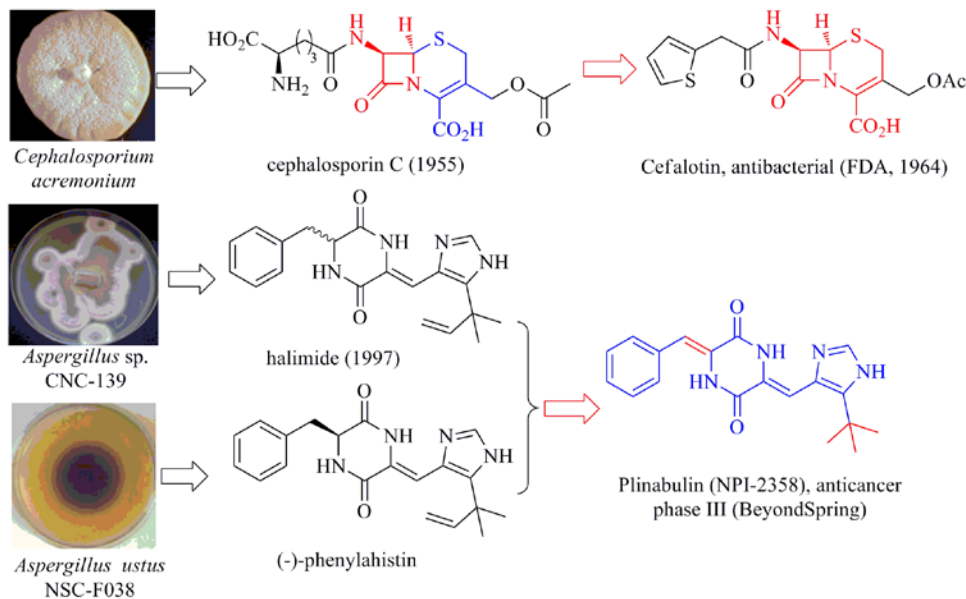


图 4 对海洋微生物 MNPs 结构改造获得的海洋药物

Fig. 4 Marine drugs obtained by structural modification of microbial MNPs

3.2 海洋动物 MNPs 衍生的海洋药物

FDA 批准的抗癌药阿糖胞苷 Cytarabine (Ara-C, 1969 年) 和抗病毒药阿糖腺苷 Vidarabine (Ara-A, 1976 年) 分别来自对加勒比海绵 *Cryptotethia crypta* MNPs 海绵胸腺嘧啶 (spongothymidine) 和海绵尿嘧啶 (spongouridine)^[36] 的结构改造 (图 5)^[35]。之后, 又批准了氟达拉滨 fludarabine (Fludara, 1991 年) 和奈拉滨 nelarabine (Arranon, 2005 年), 分别用于急性 T-细胞淋巴瘤母细胞性白血病 (T-ALL) 和 B 细胞性慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的治疗。抗癌药 eribulin (Halaven, 2010 年) 则是对天然软海绵素 B (halichondrin B) 化学合成的简化类似物 (图 5)。

FDA 批准的降脂药 omega-3-acid ethyl esters (Lovaza, 2004 年) 则是对海鱼油 (主要含二十碳五烯酸 EPA 和二十二碳六烯酸 DHA) 的乙酯化修饰 (图 5)。

3.3 海洋植物 (海藻) MNPs 衍生的海洋药物

我国 CFDA 批准上市的硫酸藻酸双酯钠 (PSS,

调脂药, 1990 年) 以及有条件上市的甘露特钠 (九期一, 老年性痴呆的防治药, 2019) 则是分别通过对天然褐藻胶 (sodium alginate) 的化学修饰及化学降解得到的 (图 6)。

4 结语与展望

快速、高效地发现新的活性 MNPs 是海洋创新药物的重要思路。为实现此目标, 建议加强并重视以下 3 方面的研究。

4.1 水溶性微量 MNPs 的研究

有别于陆地植物为主要来源的“绿色药物”, 海洋药物 (“蓝色药物”) 的主要来源是生活在海水中的海洋动物。与陆生植物生活在条块分割的陆地中不同, 海洋动物生活在联通的海水中; 除防治直接被捕食的化学防御物质之外, 海洋动物的化学防御物质可能具有较大的水溶性, 而陆生植物则可能是挥发性的化学物质。水溶性海洋毒素如软骨藻酸 (domoic acid, 神经毒性)、石房蛤毒素 (saxitoxin, 神经毒性)、河豚毒素 (tetrodotoxin, 神经毒性 LD₅₀ 8.7 $\mu\text{g/kg}$) 和膝沟藻毒素 (gonyautoxin, 神经毒性);

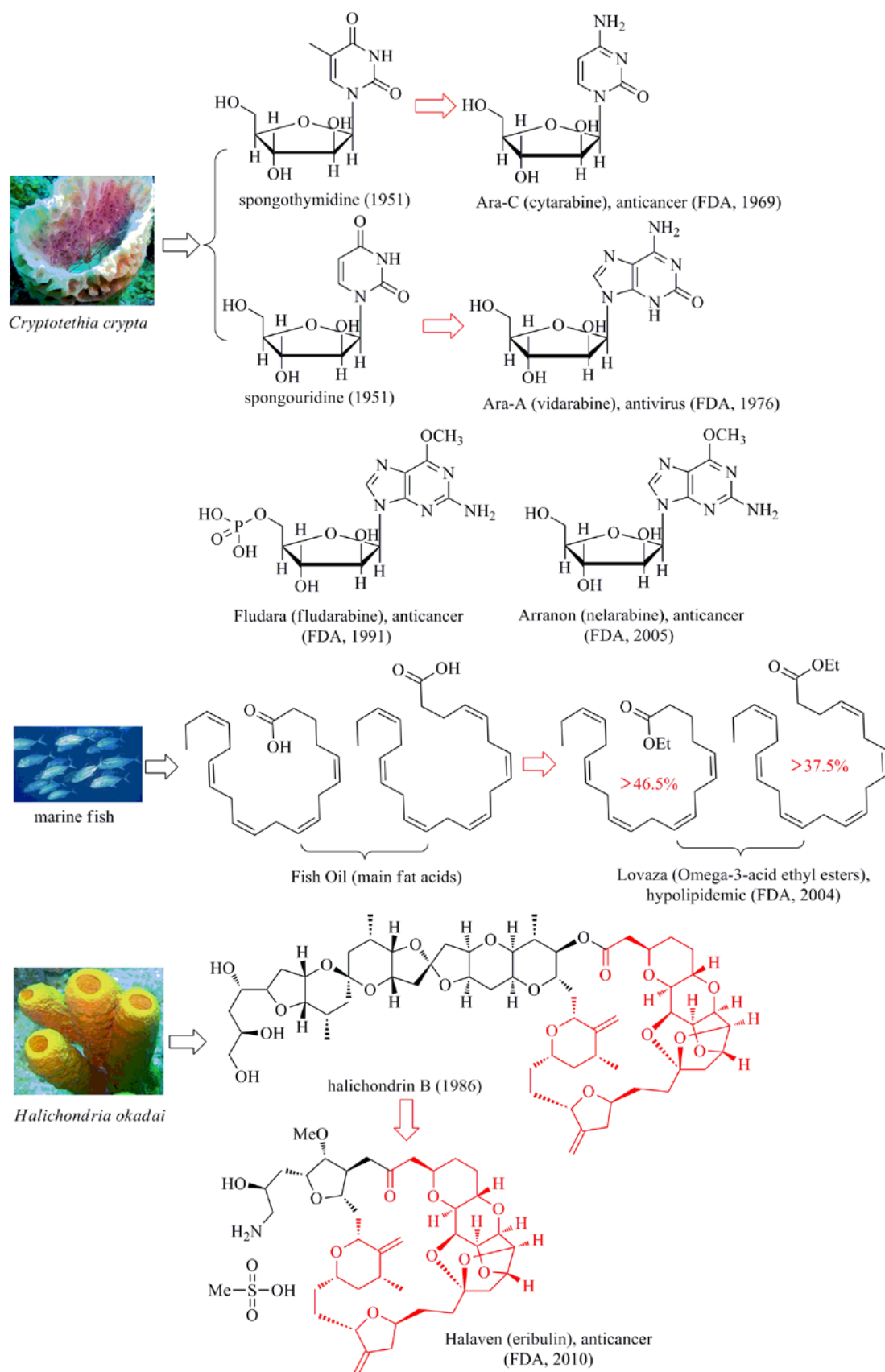


图 5 对海洋动物 MNPs 结构改造获得的海洋药物

Fig. 5 Marine drugs obtained by structural modification of MNPs from marine animals

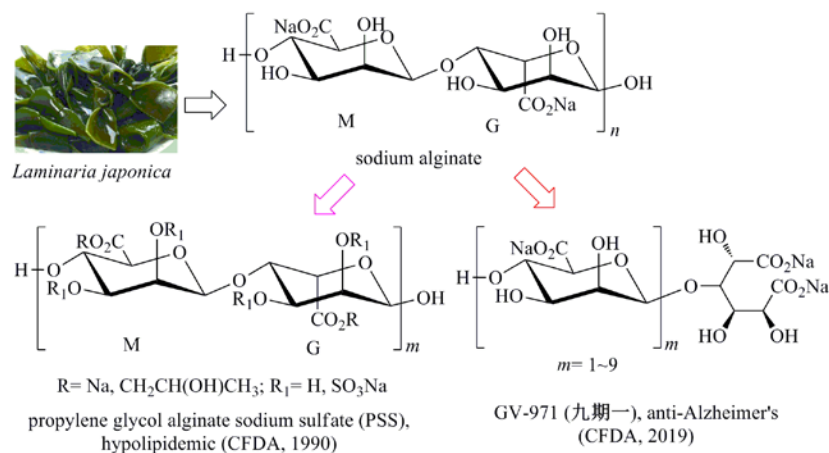


图 6 对海藻 MNPs 结构改造获得的海洋药物

Fig. 6 Marine drugs obtained by structural modification of MNPs from marine algae

挥发性的植物抗毒素 (phytoalexins) 如水杨酸甲酯、苯甲醛、辣椒素、冰片等。

4.2 海洋微生物特别是与海洋动植物共生的海洋微生物 MNPs 的研究

海洋微生物不仅种类繁多、易于采集 (且不破坏生态环境)、通过共生与互作形成结构多样的海洋天然产物, 还可以通过基因操作实现工程化。

4.3 对 MNPs 生物功能 (包括生态和生理功能) 的揭示与成药性研究

发现新的 MNPs 是我国 MNPs 的特色与优势, 尚需加强对其功能的研究。如美国学者 Sneed 等^[37]研究了与加勒比珊瑚虫 *Porites astreoides* 共生的珊瑚藻共生细菌 *Pseudoalteromonas* sp. PS5, 从其发酵产物中分离获得了可以促进珊瑚幼虫定植在珊瑚礁上的活性化合物——四溴吡咯, 为海洋生态修复提供了新的活性剂。

总之, 通过多种方法与策略, 如海洋生物与微生物之间或微生物与微生物之间的共生互作、分子生物学与发酵策略、天然组合化学 (化学改造提取物) 等, 并紧密结合生理与生态功能, 实现新的活性 MNPs 的高效发现。在此基础上, 利用药物化学中的成药性策略, 优化新活性 MNPs, 加快我国的海洋创新药物研发。

参考文献

[1] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(3): 629-661.
 [2] Tripp E. How many marine species are there? [EB/OL] [2012-11-18] <http://marinesciencetoday.com/2012/11/18/how-many-marine-species-are-there/>.

[3] 朱伟明, 王俊锋. 海洋真菌生物活性物质研究之管见 [J]. 菌物学报, 2011, 30(2): 218-228.
 [4] 管华诗, 王曙光主编. 《中华海洋本草》第一卷《总论》[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 海洋出版社, 2009.
 [5] Bergmann W, Johnson T B. The chemistry of marine animal. I. The sponge *Microciona prolifera* [J]. *Z Physiol Chem*, 1933, 222: 220-226.
 [6] Weinheimer A J, Spraggins R L. The occurrence of two new prostaglandin derivatives (15-epi-PGA₂ and its acetate, methyl ester) in the Gorgonian *Plexaura homomalla* chemistry of coelenterates. XV [J]. *Tetrahedron Lett*, 1969, 10(59): 5185-5188.
 [7] Blunt J W, Copp B R, Hu W P, et al. Marine natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2009, 26(2): 170-244.
 [8] Blunt J W, Copp B R, Keyzers R A, et al. Marine natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2016, 33(3): 382-431.
 [9] Burton H S, Abraham E P. Isolation of antibiotics from a species of *Cephalosporium*. Cephalosporins P₁, P₂, P₃, P₄ and P₅ [J]. *Biochem J*, 1951, 50(2): 168-175.
 [10] Okazaki T, Okami Y. Studies on marine microorganisms. II. Actinomycetes in Sagami Bay and their antibiotic substances [J]. *J Antibiot*, 1972, 25(8): 461-466.
 [11] Ma H, Liu Q, Zhu G, et al. Marine natural products sourced from marine-derived *Penicillium* fungi [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18(1): 92-115.
 [12] 朱统汉, 马颖娜, 王文玲, 等. 非曲霉 (青霉) 属海洋真菌新天然产物 (1951—2014) [J]. 中国海洋药物, 2015, 34(4): 56-108.
 [13] 赵成英, 刘海珊, 朱伟明. 海洋曲霉来源的新天然产物 [J]. 微生物学报, 2016, 56(3): 331-362.
 [14] Liu H, Zhu G, Fan Y, et al. Natural products research in China from 2015 to 2016 [J]. *Front Chem*, 2018, doi: 10.3389/fchem.2018.00045.

- [15] 赵成英, 朱统汉, 朱伟明. 2010—2013 之海洋微生物新天然产物 [J]. 有机化学, 2013, 33(6): 1195-1234.
- [16] Blunt J W, Copp B R, Keyzers R A, *et al.* Marine natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2017, 34(3): 235-294.
- [17] Blunt J B, Carroll A R, Copp B R, *et al.* Marine natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2018, 35(1): 8-53.
- [18] Carroll A R, Copp B R, Davis R A, *et al.* Marine natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2019, 36(1): 122-173.
- [19] Simmons T L, Coates R C, Clark B R, *et al.* Biosynthetic origin of natural products isolated from marine microorganism-invertebrate assemblages [J]. *PNAS*, 2008, 105(12): 4587-4594.
- [20] Gerwick W H, Moore B S. Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology [J]. *Chem Biol*, 2012, 19(1): 85-98.
- [21] Ma J, Huang H B, Xie Y C, *et al.* Biosynthesis of ilamycins featuring unusual building blocks and engineered production of enhanced anti-tuberculosis agents [J]. *Nat Commun*, 2017, doi: 10.1038/s41467-017-00419-5.
- [22] Fu P, Zhu Y, Mei X, *et al.* Acyclic congeners from *Actinoballoteichus cyanogriseus* provide insights into cyclic bipyridine glycoside formation [J]. *Org Lett*, 2014, 16(16): 4264-4267.
- [23] Marmann A, Aly A H, Lin W, *et al.* Co-cultivation—a powerful emerging tool for enhancing the chemical diversity of microorganisms [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12(2): 1043-1065.
- [24] Yao L, Zhu L P, Xu X Y, *et al.* Discovery of novel xylosides in co-culture of basidiomycetes *Trametes versicolor* and *Ganoderma applanatum* by integrated metabolomics and bioinformatics [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33237.
- [25] Wang Y, Wang L, Zhuang Y, *et al.* Phenolic polyketides from the co-cultivation of marine-derived *Penicillium* sp. WC-29-5 and *Streptomyces fradiae* 007 [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12(4): 2079-2088.
- [26] Kurosawa K, Ghiviriga I, Sambandan T G, *et al.* Rhodostreptomycins, antibiotics biosynthesized following horizontal gene transfer from *Streptomyces padanus* to *Rhodococcus fascians* [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(4): 1126-1127.
- [27] Du Y, Sun J, Gong Q, *et al.* New α -pyridones with quorum-sensing inhibitory activity from diversity-enhanced extracts of a *Streptomyces* sp. derived from marine algae [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(8): 1807-1812.
- [28] Wang C, Monger A, Wang L, *et al.* Precursor-directed generation of indolocarbazoles with topoisomerase II α inhibitory activity [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(5): 168.
- [29] Fan Y, Wang Y, Liu P, *et al.* Indole-diterpenoids with anti-H1N1 activity from the aciduric fungus *Penicillium camemberti* OUCMDZ-1492 [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(7): 1328-1336.
- [30] Fan Y, Wang Y, Fu P, *et al.* Secopaxilline A, an indole-diterpenoid derivative from an aciduric *Penicillium* fungus, its identification and semisynthesis [J]. *Org Chem Front*, 2018, 5(19): 2835-2839.
- [31] 樊亚琴, 朱国良, 王义, 等. 红树林真菌 *Penicillium camemberti* OUCMDZ-1492 产生的细菌群体感应抑制活性的 α -吡喃酮类化合物 [J]. 有机化学, 2018, 38(10): 2798-2804.
- [32] Fu P, Jamison M, La S W, *et al.* Inducamides A-C, chlorinated alkaloids from an RNA polymerase mutant strain of *Streptomyces* sp [J]. *Org Lett*, 2014, 16(21): 5656-5659.
- [33] Fu P, Zhuang Y, Wang Y, *et al.* New indolocarbazoles from a mutant strain of the marine-derived actinomycete *Streptomyces fradiae* 007M135 [J]. *Org Lett*, 2012, 14(24): 6194-6197.
- [34] Huffman B J, Shenvi R A. Natural products in the “marketplace”: Interfacing synthesis and biology [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(8): 3332-3346.
- [35] Mayer A M, Glaser K B, Cuevas C, *et al.* The odyssey of marine pharmaceuticals: A current pipeline perspective [J]. *Trends Pharm Sci*, 2010, 31(6): 255-265.
- [36] Bergmann W, Feeney R J. Contributions to the study of marine products. XXXII. The nucleosides of sponges. I [J]. *J Org Chem*, 1951, 16(6): 981-987.
- [37] Sneed J M, Sharp K H, Ritchie K B, *et al.* The chemical cue tetrabromopyrrole from a biofilm bacterium induces settlement of multiple Caribbean corals [J]. *Proc Biol Sci*, 2014, 281(1786): 20133086.