

## Phakellia 属海绵次生代谢产物研究进展

曹桂东<sup>1,2</sup>, 张红军<sup>1</sup>, 骆 昉<sup>2</sup>, 林厚文<sup>1</sup>, 宋少江<sup>2</sup>

1. 第二军医大学长征医院 药学部, 上海 200433

2. 沈阳药科大学 中药学院, 辽宁 沈阳 110016

**摘要:** 海绵是目前海洋天然产物研究中最吸引人的海洋生物之一, 海绵中含有丰富的、结构新颖的次生代谢产物, 大多数具有显著的生理活性。Phakellia 属海绵属于寻常海绵纲软海绵目小轴海绵科, 种类较多, 分布广泛, 在国内外得到了广泛的研究。对近几十年来从 Phakellia 属海绵中分离鉴定的次生代谢产物进行了系统的归纳整理, 这些化学成分主要包括环肽、生物碱、聚醚、萜类、甾醇、炔酸等种类, 并对其药理活性进行了简单总结, 对 Phakellia 属海绵的进一步研究开发具有一定的借鉴和指导意义。

**关键词:** 海绵; Phakellia; 次生代谢产物; 环肽

中图分类号: R282.74 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376 (2012) 02 - 0130 - 06

## Research progress on secondary metabolites from marine sponge of genus Phakellia

CAO Gui-dong<sup>1,2</sup>, ZHANG Hong-jun<sup>1</sup>, LUO Fang<sup>2</sup>, LIN Hou-wen<sup>1</sup>, SONG Shao-jiang<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. School of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

**Abstract:** Marine sponge is one of the most attractive marine organism on the research of marine natural products. Sponge contains abundant new secondary metabolites, most of which have significant biological activities. Phakellia spp., belonging to Axinellidae, Halichondrida, Demospongiae, is widely distributed at home and abroad, and it has been widely studied. This paper reviews the progress in the chemical and biological activities of the secondary metabolites from the sponge of genus Phakellia spp. in the past decades. The secondary metabolites mainly include cyclic peptide, alkaloids, polyether, terpenoids, sterols, and acetylenic acids. This paper is meaningful to the further research and development of marine sponge Phakellia spp.

**Key words:** marine sponge; Phakellia; secondary metabolites; cyclic peptide

海绵是最原始的多细胞动物, 细胞已分化, 但未形成组织, 因体表多小孔, 也被称为多孔动物<sup>[1]</sup> (porifera)。其种类繁多, 目前世界上已知有 1 万多种。海绵主要包括 3 个纲: 钙质海绵纲 (Calcarea)、六放海绵纲 (Hexactinellida)、寻常海绵纲 (Demospongia)。海绵与微生物长期进化形成密切的共生关系, 产生了丰富的次生代谢产物, 这些产物具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌消炎和免疫调节等不同的药理活性, 因此对海绵次生代谢产物的研究一直是海洋天然产物研究中最活跃的领域。

在种属问题上, 国内的文献资料一般将 Phakellia 属海绵归属为寻常海绵纲小轴海绵目 (Axinellida) 小轴海绵科 (Axinellidae) 海绵<sup>[2]</sup>。根据最新资料显示, 应被归属为寻常海绵纲软海绵目

(Halichondrida) 小轴海绵科 (Axinellidae) 海绵<sup>[3]</sup>。通过对文献的整理和总结, 发现从 Phakellia 属海绵中分离鉴定的化合物主要有环肽类、生物碱类、聚醚类、萜类、甾体类、炔酸类等, 下面对这些成分进行概述。

### 1 环肽类

目前, 从 Phakellia 属海绵中分到的环肽类化合物有 15 个 (1~15, 图 1), 这些环肽多由 7~10 个氨基酸相互连接组成密闭环状多肽。其中, phakellistatin 1~12 以及 iso-phakellistatin 3、phakellistatin 14 均为美国知名学者 Pettit 领导的科研小组获得。其中 phakellistatin 1 和 phakellistatins 4~9 从海绵 Phakellia costata 中得到; phakellistatins 2~3 从海绵 Phakellia carteri 中得到; phakellistatins

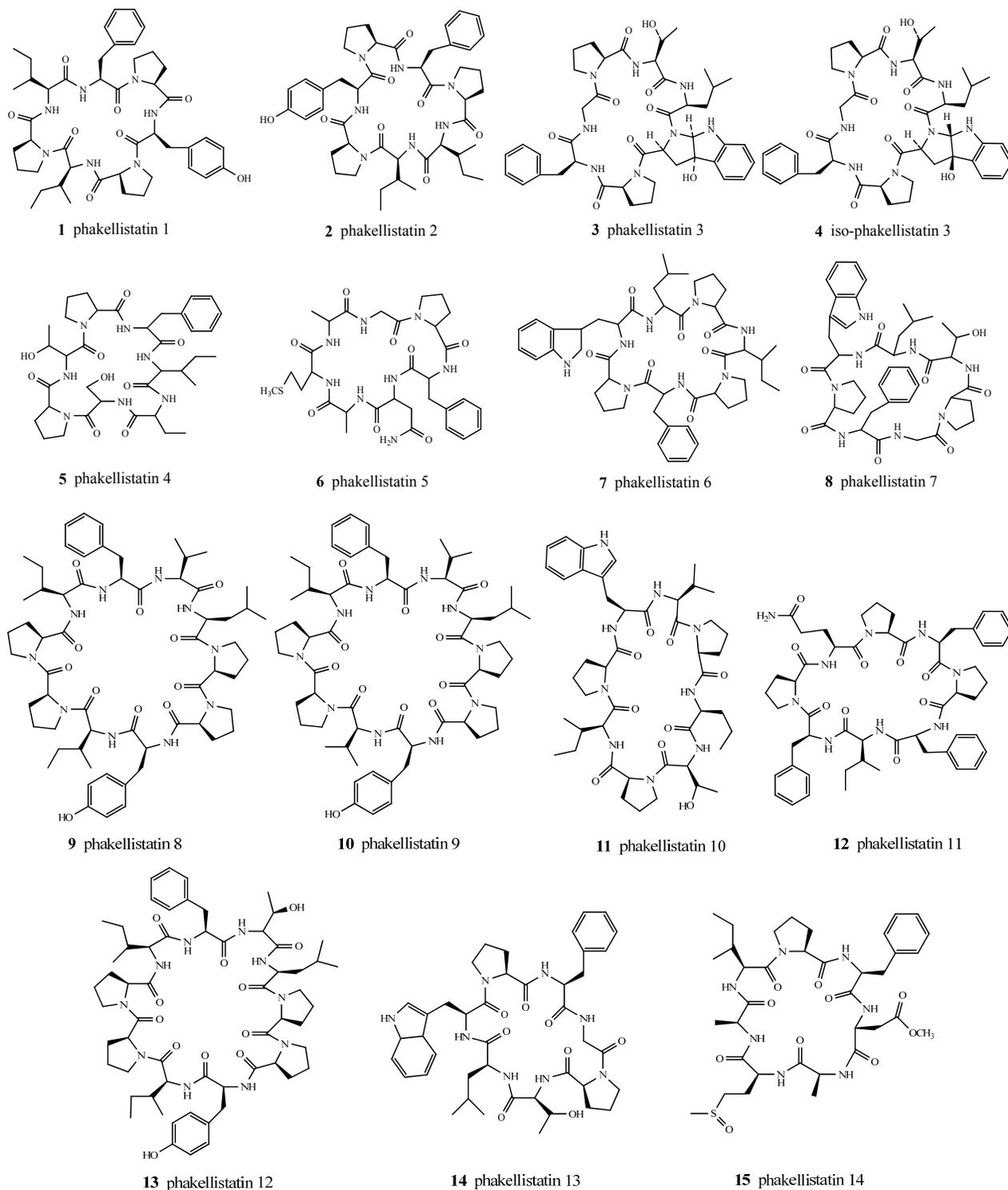


图1 化合物1~15的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1-15

10~12 以及 phakellistatin 14 从海绵 *Phakellia sp* 中得到。phakellistatin 13 为本课题组李文林从棕色扁海绵 *Phakellia fusca* Thiele 中获得<sup>14</sup>。

这些环肽类化合物的提取分离方法基本一致，

即先用乙醇或二氯甲烷-甲醇将海绵粗提，再将浸膏混悬于 90% 甲醇水中，用石油醚萃取，得到石油醚层，然后将甲醇稀释至体积分数为 60%，再用二氯甲烷萃取，得到二氯甲烷层，剩余的样品用正丁醇

萃取, 得到正丁醇层。二氯甲烷萃取物具有较好的药理活性, 以上环肽主要是从该部位分离得到。

由于环肽类化合物构型比较复杂, 可能同时存在多种构象, 对其结构鉴定有一定的影响, 所以在打谱时需要选择合适的溶剂、适宜的温度及 pH 值等条件, 以避免由构象转化产生的影响。

环肽类化合物大多数都有很好的药理活性, 据文献报道, phakellistatin 1~12 对小鼠淋巴细胞性白血病 P388 细胞的  $ED_{50}$  值分别为 7.5、0.34、0.33、0.325、0.23、0.185、3.0、2.9、4.1、2.1、0.2、2.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[5-13]</sup>。另外 phakellistatin 系列的环肽还对人肾脏、肺、结肠、卵巢等组织的癌细胞有一定的抑制作用。phakellistatin 13 的细胞毒作用具有一定的选择性<sup>[4]</sup>, 对肝肿瘤细胞 BEL-7404 有良好的抑制活性,  $ED_{50}$  小于 12 nmol/L, 但对白血病细胞 HL-60 却显示惰性。另外, 个别环肽类化合物并未表现出良好的药理活性, 可能跟环肽的三维立体构型有关, 需要进一步研究来揭示其构效关系。

## 2 生物碱类

*Phakellia* 属海绵中的生物碱多含有卤素, 如溴、氟等, 所以一般具有良好的生物活性。根据其结构类型分成以下几类。

### 2.1 简单生物碱类

Sarma 等<sup>[14]</sup>从海绵 *Phakellia conulus* 中分得一种新的含溴咪唑类生物碱 (16)。李文林等<sup>[15]</sup>从棕色扁海绵 *Phakellia fusca* Thiele 中分得尿嘧啶 (17)。徐石海等<sup>[16]</sup>利用气-质联用技术对从棕色扁海绵中得到的一个混合物进行分析, 鉴定了 3 种含溴的吡咯生物碱 (18~20), 见图 2。

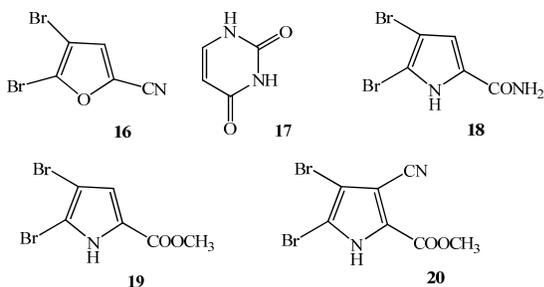


图 2 化合物 16~20 的结构

Fig. 2 Structures of compounds 16~20

### 2.2 5-氟尿嘧啶衍生物

天然次生代谢产物中, 含氟化合物比较少, 而 Xu 等<sup>[17]</sup>从中国南海海绵 *Phakellia fusca* Schmidt 中分离得到 5 个 5-氟尿嘧啶衍生物 (21~25, 图 3),

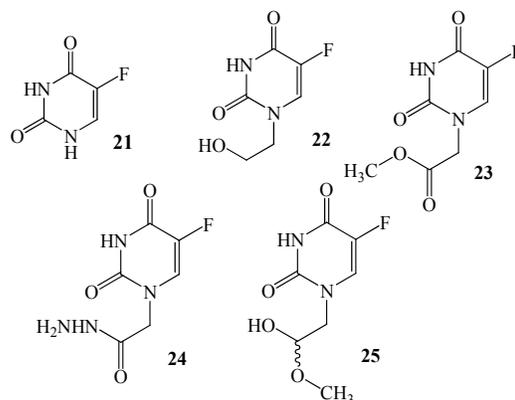


图 3 化合物 21~25 的结构

Fig. 3 Structures of compounds 21~25

其中 22~24 为新化合物, 并通过单晶衍射技术确定了其立体结构。这是首次从海洋生物中得到含氟化合物, 也为寻找含氟化合物提供了一个新的种属来源。

### 2.3 吡咯-咪唑类生物碱

Sharma 等<sup>[18]</sup>从澳洲大堡礁海绵 *Phakellia flabellata* 中分离得到两个含溴的吡咯-咪唑生物碱 dibromophakellin (26)、monobromophakellin (27), 以及一个不含溴的生物碱 (28), Pettit 等<sup>[19]</sup>从印度海绵 *Phakellia mauritiana* 中分得类似的含溴生物碱 dibromophakellistatin (29), 见图 4。

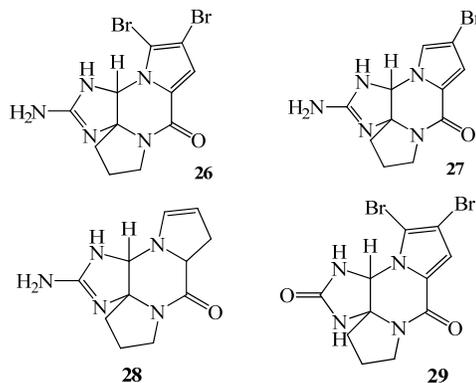


图 4 化合物 26~29 的结构

Fig. 4 Structures of compounds 26~29

### 2.4 咪唑/吡咯并内酰胺类生物碱

Sharma 等<sup>[18]</sup>从澳洲大堡礁海绵中分离得到一个胍类生物碱 (30)。李文林等<sup>[15]</sup>从棕色扁海绵中分到了化合物 fuscin (31) 及其含溴衍生物 32, 这两个化合物具有蛋白激酶 C (PKC) 抑制作用,  $IC_{50}$  值分别为 22、9  $\mu\text{mol}/\text{L}$ <sup>[20]</sup>。He 等<sup>[21]</sup>从中国南海海绵中分到了 2-bromoaldisin (33)。曾陇梅等<sup>[22]</sup>从中

国南海海绵中分到 aldisin (34) 以及一个新化合物 fuscain (35)。而化合物 33~35 被认为可能是 30~32 等化合物的生源合成的母体化合物。见图 5。

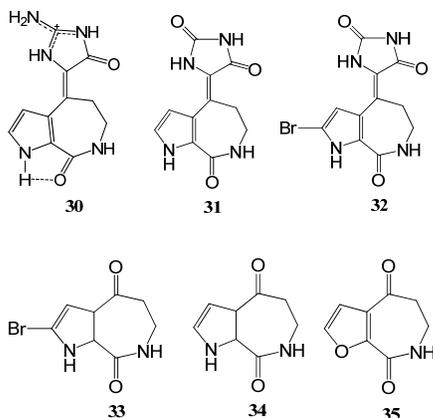


图 5 化合物 30~35 的结构

Fig. 5 Structures of compounds 30~35

### 2.5 其他生物碱类

脲类化合物在海绵中比较常见, 徐效华等<sup>[23]</sup>从中国南海海绵中分到了一个具有对称结构的新脲类化合物 phacelliaurea (36), 见图 6。

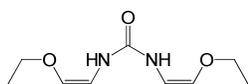


图 6 化合物 36 的结构

Fig. 5 Structures of compound 36

### 3 聚醚类

聚醚是一类药理活性很强的天然产物, 但在海绵中却比较少, 一般在百万分之一左右, 甚至更少。Sakai 等<sup>[24]</sup>从一种 *Phakellia* 属海绵中得到了 3 种聚醚酸类化合物 (polyether acid): 14,15-dihydrodino-physistoxin-1 (37)、dino-physistoxin-1 (38)、okadaic acid (39), 这 3 种聚醚酸均对白血病 L-1210 型细胞有一定的细胞毒性, 其 IC<sub>50</sub> 值在 3 ng/mL 左右。Pettit 等<sup>[25]</sup>从海绵 *Phakellia carteri* 中分离得到 3 个聚醚类大环内酯化合物: halistatin 1 (40)、halistatin B (41)、halistatin 3 (42)。halistatin 1 和 halistatin 3 在体外均对小鼠白血病 P388 细胞有强烈的细胞毒性, 其 ED<sub>50</sub> 值分别为 0.4、0.035 ng/mL。另外, halistatin 3 还能有效地抑制人的脑、肺、结肠、卵巢、肾脏等组织的癌细胞, 见图 7。

### 4 萜类

从海绵中得到的萜类化合物多为倍半萜和二萜, 极少有三萜。Wolf 等<sup>[26]</sup>从海绵 *Phakellia*

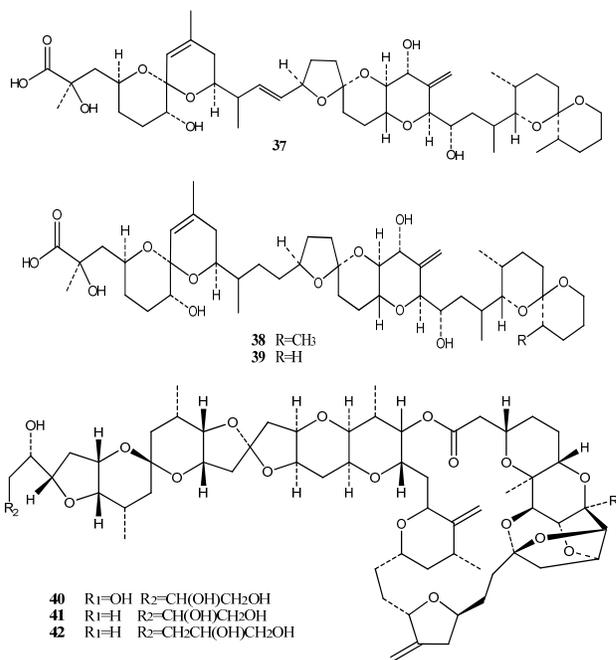


图 7 化合物 37~42 的结构

Fig. 7 Structures of compounds 37~42

*pulcherrima* 中分离得到一系列二萜类化合物: kalihinol A (43)、kalihino B (47)、kalihino C (48)、kalihino X (44)、kalihino Y (45)、kalihino Z (46)、kalihenene (49)、1-*epi*-kalihenene (50), 以及 6 个新的二萜 (51~56)。这些二萜类多含有脞基或异脞基, 这也是首次从 *Phakellia* 属海绵中分离得到二萜类化合物。

### 5 炔酸类

Barrow 等<sup>[27]</sup>从澳大利亚湾海绵 *Phakellia carduus* 中分得 5 个新的二十三碳炔酸类化合物 carduusyne A~E (57~61), 这种含奇数碳的长链炔酸在自然界是很少见的, 见图 8。

### 6 甾体类

海绵动物在所有生物体中含有最多样化的甾体类化合物, 有的海绵中甾体类化合物多达 74 种。曾陇梅等<sup>[28]</sup>利用 GC-MS 技术从中国南海海绵中分离鉴定了 10 种 A-降甾醇 (62~69), 见图 9。此外 Malik 等<sup>[29]</sup>从海绵 *Phakellia aurensis* 中分得 8 个新的降 A 环甾体类化合物 (76~83), 根据这些化合物中双键的取代位置不同可分成 3 种甾体母核。

### 7 其他成分

除了以上这些种类的化合物, 从 *Phakellia* 属海绵中也分离得到了鞘类脂糖苷类化合物。李悠玲<sup>[30]</sup>从海绵 *Phakellia fusca* 中分到了一种新的含 3 个糖的神经鞘苷类化合物 (70)。之后, 何冬红<sup>[31]</sup>也从

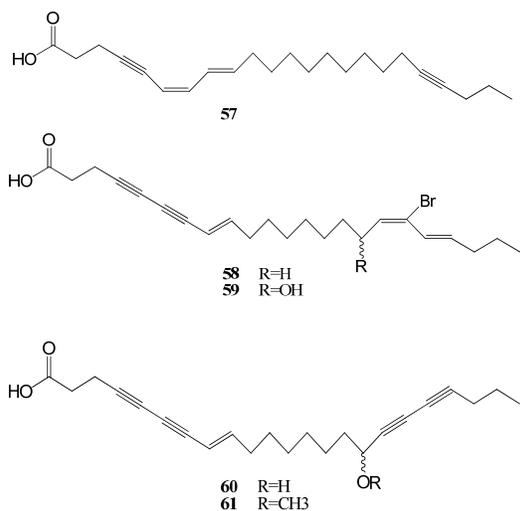
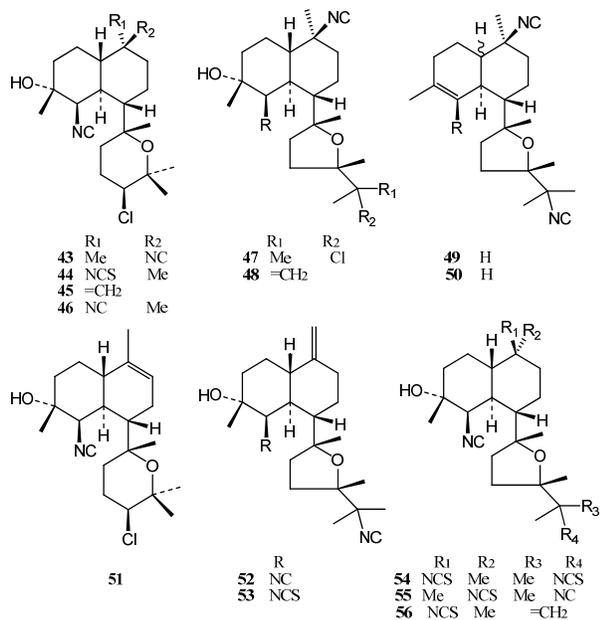


图8 化合物43~61的结构  
Fig. 8 Structures of compounds 43-61

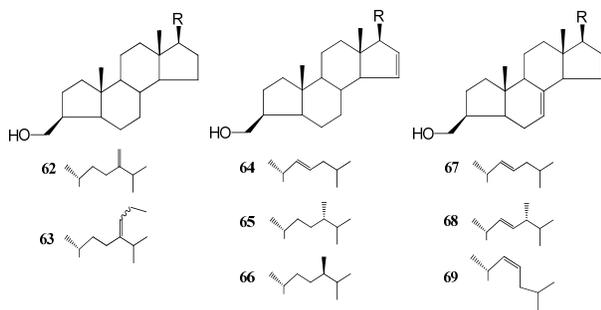


图9 化合物62~69的结构  
Fig. 9 Structures of compounds 62-69

中国南海海绵中分到了另一种新的含2个糖的神经鞘苷类化合物(71)。这类化合物具有免疫调节、抗肿瘤、抗病毒、抗炎等生理活性,关于其构效关系需待进一步研究,见图10。

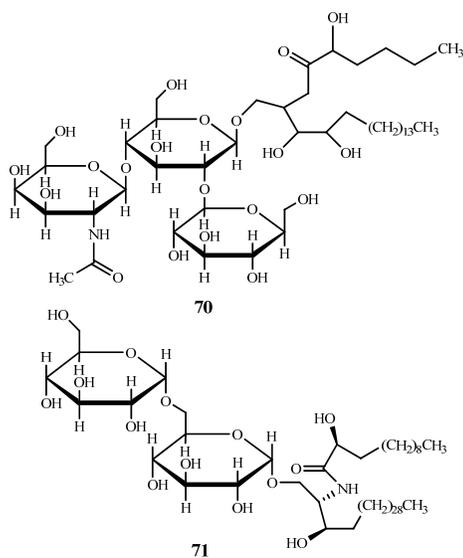


图10 化合物70~71的结构

Fig. 10 Structures of compounds 70-71

另外,孟艳辉等<sup>[32]</sup>利用GC-MS技术从中国南海海绵的低极性组分中分离鉴定了10种羧酸酯和16种链烃化合物,其中包括自然界比较少见的邻苯二甲酸单丁基酯等。

### 8 结语

从 *Phakellia* 属海绵中分离得到的化合物种类比较多,包括许多结构新颖的化合物。其中,环肽类、聚醚类和部分生物碱具有良好的抗肿瘤、抗病毒等药理活性,这为寻找抗肿瘤先导化合物提供了新的来源。此外,甾体、二萜、炔酸类等种类化合物的药理活性需待进一步的研究。

### 参考文献

- [1] 巫志峰,许东晖,梅雪婷,等. 海绵动物的生物活性产物及其药理作用 [J]. 中草药, 2003, 34(11): 附10-15.
- [2] 黄宗国. 中国海洋生物种类与分布 [M]. 北京: 海洋出版社, 1994.
- [3] Van Soest R. *Phakellia fusca* Thiele [DB/OL]. (2009-04-01) [2011-05-12]. <http://www.marinespecies.org/porifera.php?p=taxdetails&id=165582>.
- [4] Greenman K L, Hach D M, Van D L. Synthesis of phakellistatin 13 and oxidation to phakellistatin 3 and isophakellistatin 3 [J]. *Org Lett*, 2004, 6(11): 1731-1716.
- [5] Pettit G R, Cichacz Z, Barkoczy J, et al. Isolation and structure of the marine sponge cell growth inhibitory cyclic peptide phakellistatin 1 [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(2): 260-267.
- [6] Pettit G R, Tan R, Williams M D, et al. Isolation and

- structure of phakellistatin 2 from the Eastern Indian Ocean marine sponge *Phakellia carieri* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1993, 3(12): 2869-2874.
- [7] Pettit G R, Tan R, Herald D L, *et al.* Antineoplastic agents 277. Isolation and structure of phakellistatin 3 and isophekkellistatin 3 from a republic of Comoros marine sponge [J]. *J Org Chem*, 1994, 59(7): 1593-1595.
- [8] Pettit G R, Xu J P, Cichacz Z A, *et al.* Isolation and structure of the human cancer cell growth inhibitory phakellistatin 4 from the Western Pacific sponge *Phakellia costata* [J]. *Heterocycles*, 1995, 40(2): 501-506.
- [9] Pettit G R, Xu J P, Cichacz Z A, *et al.* Antineoplastic agents 315. Isolation and structure of the marine sponge cancer cell growth inhibitory phakellistatin 5 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1994, 4(17): 2091-2096.
- [10] Pettit G R, Xu J P, Cichacz Z A, *et al.* Antineoplastic agents 323. Isolation and structure of phakellistatin 6 from a Chuuk Archipelago marine sponge [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1994, 4(22): 2677-2682.
- [11] Pettit G R, Xu J P, Dorsaz A C, *et al.* Isolation and structure of the human cancer cell growth inhibitory cyclic decapeptide phakellistatin 7, 8 and 9 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1995, 5(13): 1339-1344.
- [12] Pettit G R, Tan R, Ichihara Y, *et al.* Antineoplastic agents 325. Isolation and structure of the human cancer cell growth inhibitory cyclic octapeptides phakellistatin 10 and 11 from *Phakellia sp* [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(6): 961-965.
- [13] Pettit G R, Tan R. Antineoplastic agents 390. Isolation and structure of phakellistatin 12 from a Chuuk Archipelago marine sponge [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(4): 685-688.
- [14] Sarma N S, Das C R, Rambabu M, *et al.* A new bromofuran from marine sponge *Phakellia conulus* [J]. *Indian J Chem*, 1990, 29: 771-772.
- [15] 李文林, 毛士龙, 易杨华, 等. 棕色扁海绵化学成分研究 [J]. *中国海洋药物*, 2001, (1): 9-11.
- [16] 徐石海, 贺焕华, 曾向潮, 等. 棕色扁海绵中的吡咯生物碱 [J]. *天然产物研究与开发*, 2003, (15): 393-397.
- [17] Xu X H, Yao G M, Li Y M, *et al.* 5-Fluorouracil derivatives from the sponge *Phakellia fusca* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(2): 285-288.
- [18] Sharma G M, Burkholder P R. Structure of dibromophakellin, a new bromine-containing alkaloid from the marine sponge *Phakellia flabellate* [J]. *Chem Commun*, 1971: 151-152.
- [19] Pettit G R, Nulty J M, Herald D L, *et al.* Antineoplastic agents 362. Isolation and X-ray crystal structure of dibromophakellistatin from the Indian Ocean sponge *Phakellia mauritiana* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60: 180-183.
- [20] Patil A D, Freyer A J, Killmer L, *et al.* Z-axinohydantoin and debromo-Z-axinohydantoin from the sponge *Stylotella aurantium* [J]. *Nat Prod Lett*, 1977, 9(3): 201.
- [21] He H H, Xu S H, Zeng X C. X-ray study of a pyrrololactam alkaloid: 2-bromoaldisin [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2002, 14(4): 1-4.
- [22] Zeng L M, Zhu Y, Yan S J, *et al.* A new furanolactam from the Chinese sponge *Phacellis fusca* [J]. *Chem Res Chin Univers*, 1998, 14(4): 426-427.
- [23] 徐效华, 姚广民, 孔垂华, 等. 海绵 *Phakellia fusca* 中含氮化合物的分离与结构鉴定 [J]. *有机化学*, 2003, 23(9): 953-957.
- [24] Sakai R, Rinehart K L. A new polyether acid from a cold water marine sponge, a *Phakellia* species [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(5): 773-777.
- [25] Pettit G R, Ichihara Y, Wurzel G, *et al.* Isolation and structure of halistatin 3 from the Western Pacific (Chuuk) marine *Phakellia sp* [J]. *J Chem Soc Chem Commun*, 1995, (3): 383-385.
- [26] Wolf D, Schmitz F J. New diterpene isonitriles from the sponge *Phakellia pulcherrima* [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61: 1524-1527.
- [27] Barrow R A, Capon R J. Carduusynes (A-E): Acetylenic acids from a great Australian Bight marine sponge *Phakellia carduus* [J]. *Aust J Chem*, 1994, 47: 1901-1918.
- [28] 曾陇梅, 符雄, 苏镜娉, 等. 中国南海海绵化学成分的研究 (II) [J]. *高等学校化学学报*, 1991, 12(7): 924-926.
- [29] Malik S, Djerassi C. Minor and trace sterols in marine invertebrates. 61. Isolation and structure elucidation of new A-nor sterols from the marine sponge *Phakellia aruensis* [J]. *Steroids*, 1989, 53: 271-284.
- [30] 李悠玲. 网胰藻 *Hydroclathrus clathratus* 和海绵 *Phakellia fusca* 的化学成分研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2004.
- [31] 何冬红. 薄叶网胰藻 *Hydroclathrus tenuis* 和棕色扁海绵 *Phakellia fusca* 的化学成分研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2005.
- [32] 孟艳辉, 于彤. 海绵 *Phakellia fusca Schmidt* 的化学成分研究 (IV) [J]. *天然产物研究与开发*, 1997, 10(1): 9-14.