

• 专论与综述 •

***Halichondria* 属软海绵次生代谢产物及其生物活性**孙晶波^{1,2}, 林厚文^{1*}, 李水林², 刘皋林¹, 张纯¹, 张恒弼³

(1. 第二军医大学长征医院药学部 海洋药物实验室, 上海 200433; 2. 延边大学医学院, 吉林 延吉 133000;

3. 解放军 208 医院 药剂科, 吉林 长春 130061)

摘要: *Halichondria* 属软海绵分布广泛, 含多种生物活性成分, 引起人们的深入研究。近 30 年来, 已从 *Halichondria* 属软海绵中分离得到了许多结构新颖, 有抗菌、抗肿瘤和抗病毒等生物活性的次生代谢产物, 如大环内酯、聚醚、生物碱、内酰胺、萜类、甾醇、鞘类脂糖苷等。在调研国内外相关资料的基础上, 按化合物的结构类型简要介绍了 1978—2003 年 *Halichondria* 属软海绵次生代谢产物及其生物活性的研究概况, 为进一步的研究工作提供参考。

关键词: 软海绵; 次级代谢产物; 生物活性

中图分类号: R282.77

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)04-0609-05

Secondary metabolites and their bioactivities from marine sponge *Halichondria*SUN Jing-bo^{1,2}, LIN Hou-wen¹, LI Shui-lin², LIU Gao-lin¹, ZHANG Chun¹, ZHANG Heng-bi³

(1. Laboratory of Marine Drugs, Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical

University, Shanghai 200433, China; 2. Medical College of Yanbian University, Yanji 133000, China;

3. Department of Pharmacy, 208 Hospital of People's Liberation Army, Changchun 130061, China)

Key words: *Halichondria*; secondary metabolite; bioactivity

蕴藏着丰富物产资源的海洋, 以其独特的环境养育着无数的体内合成、代谢等与陆地生物明显不同的生物群体。海洋中种类繁多的天然产物早已引起各国学者的广泛关注。海绵出现于寒武纪, 是最原始、最简单的多细胞动物。海绵的分布非常广泛, 自赤道到两极不同深度的海域都有海绵的存在。已知的海绵有 1 万余种, 其颜色、形状千姿百态, 大小、质量相差非常大(直径 1~15 m)。虽然海绵结构简单原始, 生存能力却极强, 一直都是海洋天然产物化学家的研究对象。

软海绵属寻常海绵纲, 软海绵目, 软海绵科。由于颜色、形状多变, 使软海绵的分类鉴定具有一定的难度。*Halichondria* 属软海绵多与其共生体如细菌等生活在一起, 通过过滤海水摄入大量微生物有机体, 产生各种各样的特异性代谢产物, 如大环内酯、萜类、鞘类脂糖苷、甾醇、生物碱、内酰胺等。其中很多化合物都具有新颖的结构和显著的抗菌、抗肿瘤等生物活性。本文按化合物的结构类型, 对 *Halichondria* 属软海绵的化学成分及生物活性研究加以综述。

1 大环内酯类化合物

由于海绵的许多次生代谢产物结构都与裸鳃亚目动物代谢产物相同或相似, 而在裸鳃亚目动物中有很多关于大环内酯的报道, 便引起了 Kernan 等^[1]的研究兴趣。1988 年, 他们在研究海绵抗真菌活性成分过程中, 从软海绵 *Halichon-*

dria sp. 中分离得到一系列大环内酯 halichondramide (1)、dihydrohalichondramide (2)、isohalichondramide (3)、halichondramide acid (4)、halichondramide imide (5)、halichondramide ester (6)。化合物 1 对白色念珠菌的抑制作用为 0.01 μg/板, 化合物 2、3、4 均为 0.5 μg/板。化合物 1 和 3 的质量浓度在 1 μg/mL, 化合物 2 在 4 μg/mL 时还能抑制海胆卵细胞的分裂。但化合物 1 及其相关化合物由于毒性太大(鼠 SC 用量在 1.4 mg/kg 时就会引起萎靡、水肿、瘫痪直至死亡), 不能直接用于临床。经过结构修饰和改造后可能降低或消除其毒性。Kobayashi 等^[2]在日本冲绳岛软海绵 *Halichondria* sp. 中发现化合物 halishigamides A~D (7~10), halishigamide A 是所发现的在内酯环上含有氨基的第 1 个三噁唑环大环内酯, 其对鼠淋巴瘤 L1210 细胞和人表皮样瘤 KB 细胞均有细胞毒作用(IC₅₀值分别为 0.003 6、0.012 μg/mL), 对须癣毛癣菌的最小抑菌浓度为 0.1 μg/mL。化合物 8、9、10 的活性则相对较弱。化合物 1~10 的结构见图 1。

2 聚醚类化合物

1986 年, Hirata 等^[3]从软海绵 *H. odadai* Kadota 中活性追踪分离到化合物 norhalichondrin A~C (11~13), halichondrin B、C (14、15), homohalichondrin A~C (16~18)。8 个化合物在体外对黑色素瘤 B-16 细胞均有细胞毒作用。

收稿日期: 2004-07-16

基金项目: 国家高技术研究发展计划“863”资助课题(2002AA628160); 上海市青年科技启明星计划资助课题(02QB14003)

作者简介: 孙晶波(1978—), 女, 吉林人, 延边大学与第二军医大学联合培养硕士, 从事海洋药物抗肿瘤活性成分研究。

* 通讯作者 E-mail: franklin67@126.com Tel: (021)65585154

Tachibana 等^[4]从采自日本太平洋海岸的软海绵 *H. okadae* Kadota 和佛罗里达州加勒比海海岸的软海绵 *H. melanodocia* Tachibana 中均分到了新的 C-38 脂肪酸衍生物 okadaic acid (19)。Okadaic acid 鼠 ip 的 LD₅₀ 为 192 μg/mL,

质量浓度在 2.5 ng/mL 时能抑制 30% 以上数目 KB 细胞的生长, 5 ng/mL 时的抑制作用大于 80%, 由此可见, okadaic acid 的生物活性是较强的。化合物 11~19 的结构见图 2。

3 萜类化合物

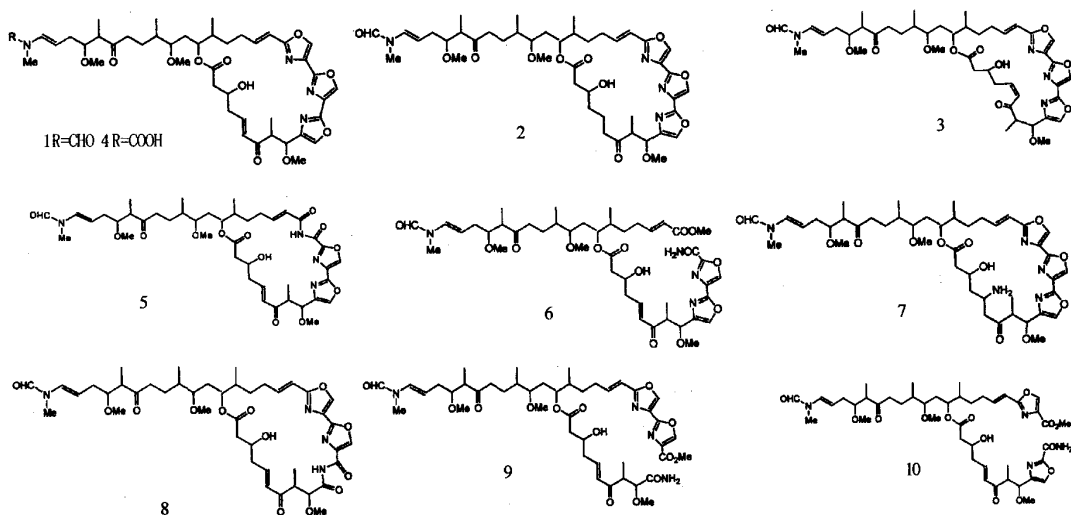


图 1 化合物 1~10 的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1—10

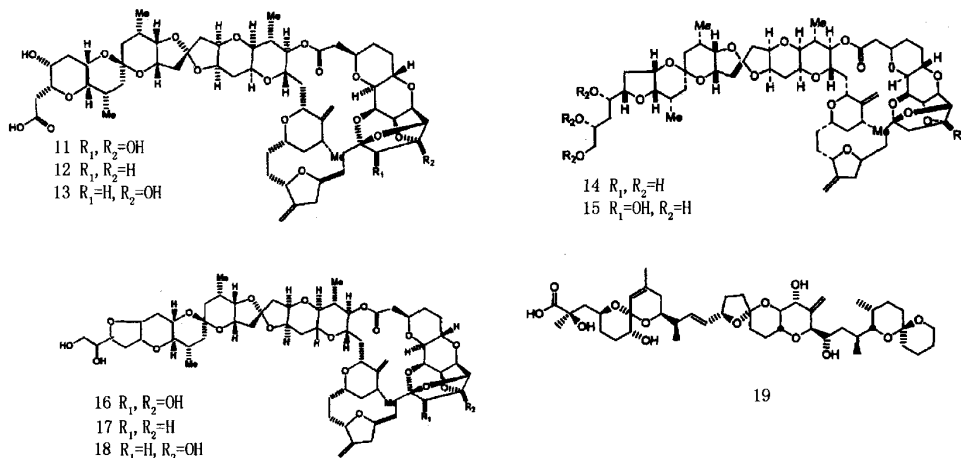


图 2 化合物 11~19 的结构

Fig. 2 Structures of compounds 11—19

1982 年, Capon 等^[5]从澳大利亚软海绵 *Halichondria* sp. 中分离得到 3 个芳香性倍半萜(20~22)。其中化合物 20 和 21 互为异构体, (1'Z)-2-(1', 5'-二甲基-1', 4'-二烯)-5-甲基苯基-1, 4-二醇(20), 化合物 21 为(1'E)构型; (1'E)-2-(1', 5'-二甲基-1', 4'-二烯)-5-甲基苯基乙酸盐(22)^[5]。1991 年, Kassühlke 等^[6]从软海绵 *H. cf. lendenfeldi* Thiele 中分离到 4 个新的含氮倍半萜化合物 3-isocyanotheonellin (23)、3-formamidotheonellin (24)、3-isocyanobisabolane-8, 10-diene (25)、3-formamido-bisabolane-8, 10-diene (26)。同年, Nakamura 等^[7]在研究海绵抗菌活性成分的过程中, 从软海绵 *H. panicea* Andersen 中, 跟踪分离到 1 个新的倍半萜异硫氰酸酯 halipanicine (27)。

自然界中的异氰化物较为罕见, 但在软海绵动物及以软海绵为食的裸腮亚目动物的被膜中常有发现。1987 年, Molinski 等^[8]从软海绵 *Halichondria* sp. 中分离得到 3 个新的二萜异氰化物(3S, 4R, 7S, 8R, 11S, 12R, 13S)-7-isocyanol-1-cycloamphilectene (28)、(1S, 3S, 4R, 7S, 8R, 13R)-7-isocyanol-11-cycloamphilectene (29)、8-isocyanol-10, 14-amphilectadiene (30) 和 1 个已知化合物(3S, 4R, 7S, 8S, 11S, 13R)-8-isocyanol(12)-cycloamphilectene(31)。化合物 28 和 29 具有独特的顺式稠合环, 化合物 30 和 31 对金黄色葡萄球菌和枯草杆菌均有抑制作用(5 μg/板)。

1987 年, Nakagawa 等^[9]在寻找海洋生物学活性物质的

过程中从软海绵 *Halichondria* sp. 中分离出 6 个二倍半萜类化合物 12 α -acetoxy-24-methyl-24-oxoscalar-16-en-22,25-dial (32)、12 α -hydroxy-24-methyl-24,25-dioxoscalar-16-en-22-oic acid (33)、25-nor-24-methyl-12,24-dioxoscalar-16-en-22-oic acid (34)、24-methyl-12,24,25-trioxoscalar-16-en-22-oic acid (35)、12 α -acetoxy-22-hydroxy-24-methyl-24-oxoscalar-16-en-25-al (36)、16 β ,22-dihydroxy-24-methyl-24-oxos-

calaran-25,12 β -olactone (37)。其中化合物 32 对于由 5'-二磷酸腺嘌呤核苷、胶原蛋白和花生四烯酸引起的血小板聚集有显著的抑制作用 (IC_{50} -值 $0.5 \mu\text{g/mL}$)。

Miki 等^[10]在海洋活性物质来源的研究过程中,从与 *H. okadai* 有关的海洋细菌假单胞菌属 *Pseudomonas* sp. KK10206 中分离得到 C₅₀-类胡萝卜素 okadaxanthin (38)。化合物 20~38 的结构见图 3。

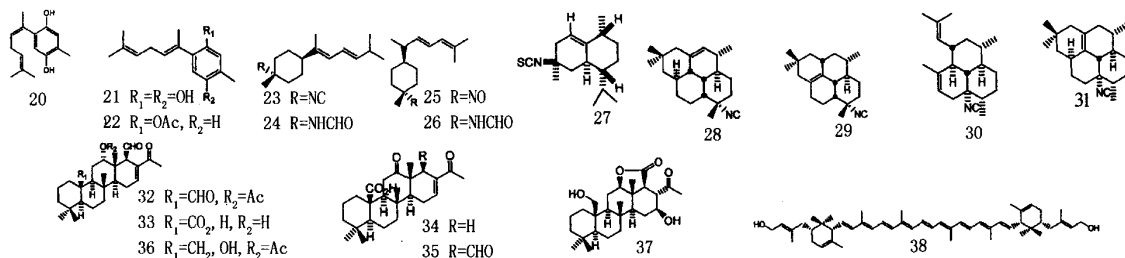


图3 化合物20~38的结构

Fig. 3 Structures of compounds 20—38

4 甾醇类化合物

从海洋有机体尤其是海绵中获得的新甾醇数量最多,而且结构多样性和新颖性最为明显。许多海绵甾醇成硫酸酯盐形式存在并具有生物活性。1983年,Makarieva 等^[11]从软海绵 *Halichondria* sp. 中分离得到 24 ζ ,25-dimethyl-5 α -cholestane-2 β ,3 α ,6 α -trioltri (Na/K, 1:1) sulfate (39) 和 24-isopropyl-5,22E-cholestadien-3 β -ol (40)。化合物 39 是第一个母核上含 3 个酯基的甾醇硫酸酯,化合物 40 与其 22,23 去氢化物是软海绵中 2 个最常见的甾醇。Ravi 等从软海绵 *Halichondria* sp. 中分得 1 个含环丙烷侧链的甾醇类化合物 petrosterol (41)^[12]。从 *H. cf. moorei* Berquist 中分离到 1 个只含有钠盐的甾醇硫酸酯

(42)^[13],该化合物具有显著的溶血性和鱼毒性。1999年,Ama-gata 等^[14]从 *H. japonica* Kadota 的寄生菌株 *Gymnascella dankaliensis* Castellani 中分得 dankasterone (43)。该化合物具有含五元环母核的特殊结构,而且对鼠白血病 P388 细胞有显著的细胞毒性 (ED_{50} 为 $2.2 \mu\text{g/mL}$)。薛松等^[15]从中国南海多皱软海绵 *H. rugosa* Ridley & Dendy 中分离并鉴定 1 个新的多硫酸酯甾醇 D-1: 22 ζ -(hydroxyethyl)-23 ζ -methyl-24 ζ -ethyl-cholestan-2 β ,3 α ,6 α -tryl-tripotassium sulfate (44)。活性检测表明该化合物具有抗菌活性、中等抗癌活性和 EC_{50} 为 $0.62 \mu\text{g/mL}$ 的抗 HIV 活性。这是我国人员首次对多皱软海绵有效成分的研究。化合物 39~44 的结构见图 4。

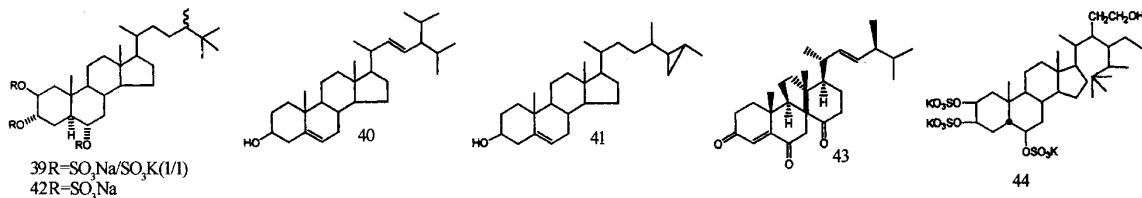


图4 化合物39~44的结构

Fig. 4 Structures of compounds 39—44

5 生物碱类化合物

海绵中发现的生物碱结构多样,是海绵次生代谢产物中重要的一类,许多化合物具有抗菌或抗肿瘤等生物活性。1996年,Kuramoto 等^[16]从 *H. okadai* 中分离到 halichlorine (45),该化合物能够抑制血管黏附分子 VCAM-1 的诱导表达 (IC_{50} 为 $7 \mu\text{g/mL}$)。具有该作用的化合物对于动脉硬化、冠心病、非心血管感染性疾病等有治疗作用^[16]。Shigemori 等^[17]从同种软海绵的寄生菌埃氏交替单胞菌中分离得到一个新的有细胞毒作用的四元环生物碱 alteramide A (46)。该化合物对鼠白血病 P388 细胞、鼠淋巴瘤 L1210 细胞和人表皮样瘤 KB 的细胞均有细胞毒作用, IC_{50} 值分别为 0.1、1.7、5.0 $\mu\text{g/mL}$ 。2002年,Chill 等^[18]从 *Halichondria* sp. 中分得 1

个新的四环双哌啶 halichondramine (47)。化合物 45~47 的结构见图 5。

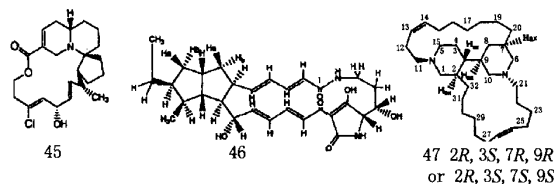


图5 化合物45~47的结构

Fig. 5 Structures of compounds 45—47

6 内酰胺类化合物

1979年,Gopichand 等^[19]从 *H. melanodocia* Tachibana 中分离到 2 个新的内酰胺类: 3-[2-(4-羟基)-2-氧乙基]-5,6-

二氢吡啶-2(1H)-酮(48)和3-{2-[3(1H-吡啶)-氧代乙基]-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮(49)。1993年,Kanazawa等^[20]。从日本软海绵 *H. cylindrata* Tanita & Hoshino 中分到1个新的有细胞毒性的内酰胺 cylindramide(50)。该化合物对黑色素瘤细胞 B16 的细胞毒性 IC₅₀ 值为0.8 μg/mL。化合物48~50的结构见图6。

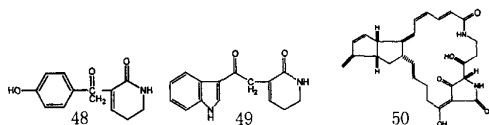


图6 化合物48~50的结构

Fig. 6 Structures of compounds 48—50

7 肽类化合物

海绵中富含结构新颖的肽类化合物,而且有些肽类具有很强的生物活性。1995—1996, Li等^[21,22]从日本软海绵中分离得到肽类化合物 halicylindramides A~E (51~55)。这5个化合物对被孢霉属菌 *Mortierella ramanniana* Moller 均有抑菌作用。Halicylindramides A~D 对鼠白血病 P388 细胞有细胞毒作用,其 IC₅₀ 分别为0.54、0.2、0.2、2.1 μg/mL。由此可推测,肽类化合物的活性可能与其结构有关,环肽结构具有较强的生物活性,而线性肽活性则相对较弱。化合物51~55的结构见图7。

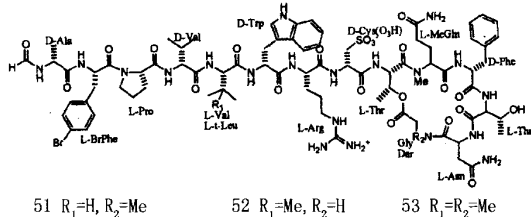
8 吡啶类化合物

大多数吡啶衍生物都有抗菌活性和细胞毒性,但海绵代谢产物中吡啶类并不多见。1994年, Li等^[23]从软海绵 *Halichondria* sp. 中分离出3个吡啶类化合物 tryptophol(56)、6-bromoindole-3-carbaldehyde(57)、indole-3-carbaldehyde(58)。这3个化合物是首次从海绵中分离得到的,而且对被孢霉属菌 *M. ramannianus* 均有抑菌活性。化合物56~58的结构见图8。

9 鞘类脂糖苷

海绵中含有很多结构特异的脂类成分,如含各种特殊侧链的磷酸酯、鞘氨脂、鞘类脂糖苷等。软海绵代谢产物中发现的新型鞘类脂糖苷多具有抗癌活性。Li等^[24]从日本软海绵中分离得到 halicylindrosides A₁~A₄、B₁~B₆ (59~68)。这10个化合物对被孢霉属菌 *M. ramannianus* 均有抑制作用,质量浓度在6.8 μg/mL 时对鼠白血病 P388 细胞均有细胞毒作用。1992年, Nagle等^[25]从 *H. panicea* Pallas 中分得2个无旋光性的鞘类脂糖苷(4*E*,8*E*)-*N*-13'-methyl-tetradecanoyl-

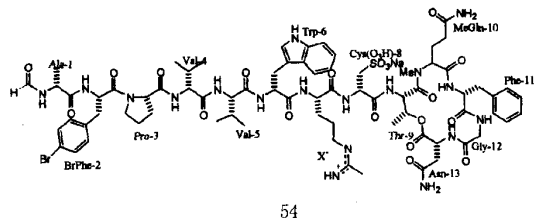
1*O*-β-*D*-glucopyranosyl-4-sphingadiene (69) 和(4*E*)-*N*-docosanoyl-1-*O*-β-*D*-glucopyranosyl-4-hexadeca-sphinganine (70)。化合物59~70的结构见图9。



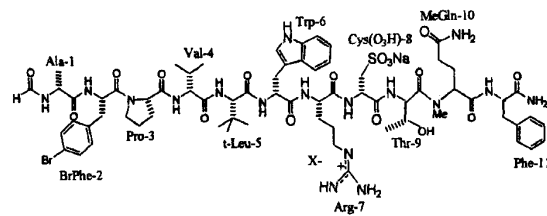
51 R₁=H, R₂=Me

52 R₁=Me, R₂=H

53 R₁=R₂=Me



54



55

图7 化合物51~55的结构

Fig. 7 Structures of compounds 51—55

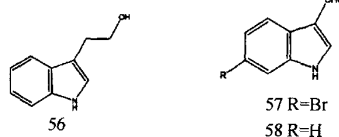


图8 化合物56~58的结构

Fig. 8 Structures of compounds 56—58

10 其他

Halichondria 属软海绵中还含有很多其他化合物,如脂肪酸及其衍生物,抗生素(硫肽菌素 thiopeptide),外源凝集素,醛以及含砷、氟、溴化合物等,其中有些化合物具有生物活性。

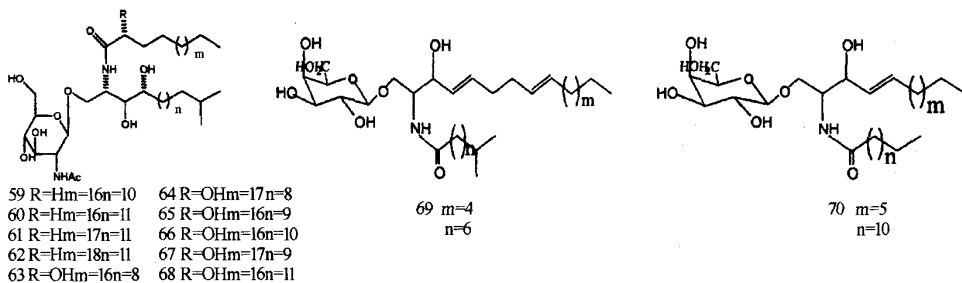


图9 化合物59~70的结构

Fig. 9 Structures of compounds 59—70

11 结语

Halichondria 属软海绵的种类很多,近年来的化学和药理学研究表明,该属软海绵中含有结构类型丰富的次生代谢产物,许多新化合物具有令人关注的生物活性,如细胞毒性和抗菌、抗肿瘤、抗病毒活性等。天然产物在治疗人类疾病的药物研究与开发过程中起着非常重要的作用,尤其在治疗癌症和传染性疾病的药物中,天然产物占有很大的比例,分别为60%和75%。软海绵中诸多生物活性显著的化合物可作为新药开发的先导化合物。对于活性相对较弱的化合物进行结构修饰和改造,减少对正常组织的毒副作用并有望提高其生物活性。

我国海域辽阔,而且国家对海洋天然产物和海洋生物工程研究开发的投入不断加强,科技力量日益壮大,借此有利时机对软海绵有效成分进行开发利用,这样不仅可获得很好的经济效益,对于临床防治肿瘤等疾病也有很大的实用价值。

References:

- [1] Kernan M R, Molinski T F, Faulkner D J, *et al.* Macrocyclic antifungal metabolites from the Spanish dancer nudibranch *Hexabranchus sanguineus* and sponges of the genus *Halichondria* [J]. *J Org Chem*, 1988, 53: 5014-5020.
- [2] Kobayashi J, Tsuda M, Fuse H, *et al.* Halishigamides A—D, new cytotoxic oxazole-containing metabolites from Okinawan sponge *Halichondria* sp. [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60: 150-154.
- [3] Hirata Y, Uemura D. Halichondrins-antitumor polyether macrolides from a marine sponge [J]. *Pure Appl Chem*, 1986, 58(5): 701-710.
- [4] Tachibana K, Scheuer F J. Okadaic acid, a cytotoxic polyether from two marine sponges of the genus *Halichondria* [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 2469-2471.
- [5] Capon R J, Ghisalberti E L, Jefferies P R, *et al.* New aromatic sesquiterpenes from a *Halichondria* sp. [J]. *Aust J Chem Soc*, 1982, 35(12): 2583-2587.
- [6] Kassühlke K E, Potts B C M, Faulkner D J, *et al.* New nitrogenous sesquiterpenes from two phyllipian nudibranchs, *Phyllidia pustulosa* and *Halichondria cf. lendenfeldi* [J]. *J Org Chem*, 1991, 56: 3747-3750.
- [7] Nakamura H, Deng S Z, Takamatsu M, *et al.* Structure of halipanicine, a new sesquiterpene isothiocyanate from the Okinawan marine sponge *Halichondria panacea* (Pallas) [J]. *Agric Biol Chem*, 1991, 55(2): 581-583.
- [8] Molinski T F, Faulkner D J. Three new diterpene isonitriles from a Palauan sponge of the genus *Halichondria* [J]. *J Org Chem*, 1987, 52: 3334-3337.
- [9] Nakagawa M, Hamamoto Y, Ishihama M, *et al.* Pharmacologically active homosesterterpenes from Palauan sponges [J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28(4): 431-434.
- [10] Miki W, Otake N, Yokoyama H. Okadaxanthin, a novel C₅₀-carotenoid from a bacterium, *Pseudomonas* sp. KK10206C associated with marine sponge, *Halichondria okadai* [J]. *Experientia*, 1994, 50: 684-686.
- [11] Makarieva T N, Shubina L K, Kalinovskiy A I, *et al.* Steroids in porifera II. Steroid derivatives from two sponges of the family Halichondriidae. sokotrasterol sulfate, a marine steroid with a new pattern of side chain alkylation [J]. *Steroides*, 1983, 42(3): 267-281.
- [12] Ravi B N, Kokke W C M C, Delseth C, *et al.* Isolation and structure of 26, 27-cycloaplysterol (petros-terol) a cyclopropane-containing marine sterol [J]. *Tetrahedron Lett*, 1978, 45: 4379-4380.
- [13] Fusetani N, Matsunaga S, Konosu S, *et al.* Bioactive marine metabolites. II. Halistanol sulfate, an antimicrobial novel steroid sulfate from the marine sponge *Halichondria cf. moorei* Bergquist [J]. *Tetrahedron Lett*, 1981, 22(21): 1985-1988.
- [14] Amagata T, Doi M, Tohgo M, *et al.* Dankasterone, a new class of cytotoxic steroid produced by a gymnasella species from a marine sponge [J]. *Chem Commun*, 1999, 14: 1321-1322.
- [15] Xue S, Hu J H, Zhang W. Isolation and identification of a novel sulfated polyhydroxysterol in marine sponge *Halichondria rugosa* Ridley & Dendy from the South China Sea [A]. *Collection of Thesis of High-tech Forum of Marine Organisms* (海洋生物高技术论坛), 2003, 7: 493-496.
- [16] Kuramoto M, Tong C, Yamada K, *et al.* Halichlorine, an inhibitor of VCAM-1 induction from the marine sponge *Halichondria okadai* Kadota [J]. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37(22): 3867-3870.
- [17] Shigemori H, Bae M A, Yazawa K. Alteramide A, a new tetracyclic alkaloid from a bacterium *Alteromonas* sp. associated with the marine sponge *Halichondria okadai* [J]. *J Org Chem*, 1992, 57: 4317-4320.
- [18] Chill L, Yosief T, Kashman Y, *et al.* Halichondramine, a new tetracyclic biperidine alkaloid from the marine sponge *Halichondria* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(11): 1738-1741.
- [19] Gopichand Y, Schmitz F J. Two novel lactams from the marine sponge *Halichondria melanodocia* [J]. *J Org Chem*, 1979, 44(26): 4995-4997.
- [20] Kanazawa S, Fusetani N, Matsunaga S. Cylindramide: cytotoxic tetramic acid lactam from the marine sponge *Halichondria cylindrata* Tanita & Hoshino [J]. *Tetrahedron Lett*, 1993, 34(6): 1065-1068.
- [21] Li H Y, Matsunaga S, Fusetani N, *et al.* Halicylindramides A—C, antifungal and cytotoxic depsipeptides from the marine sponge *Halichondria cylindrata* [J]. *J Med Chem*, 1995, 38(2): 338-343.
- [22] Li H Y, Matsunaga S, Fusetani N, *et al.* Halicylindramides D and E, antifungal peptides from the marine sponge *Halichondria cylindrata* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(2): 163-166.
- [23] Li H Y, Matsunaga S, Fusetani N, *et al.* Simple antifungal metabolites from a marine sponge, *Halichondria* sp. [J]. *Comp Biochem Physiol B*, 1994, 107B(2): 261-264.
- [24] Li H Y, Matsunaga S, Fusetani N, *et al.* Halicylindrosides, antifungal and cytotoxic cerebroside from the marine sponge *Halichondria cylindrata* [J]. *Tetrahedron*, 1995, 51(8): 2273-2280.
- [25] Dagle D G, McClatchey W C, Gerwick W, *et al.* New glycosphingolipids from the marine sponge *Halichondria panacea* [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(7): 1013-1017.