

1株深海来源 *Aspergillus versicolor* (MCCC 3A00937) 化学成分及生物活性研究

程玉静¹, 唐旭利², 李平林^{1*}, 李国强^{1*}

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

2. 中国海洋大学化学化工学院, 山东青岛266100)

摘要: 目的 研究1株采自西太平洋海山区深海沉积物中真菌 *Aspergillus versicolor* (MCCC3A00937) 的次级代谢产物。方法 利用薄层色谱法(TLC)、硅胶柱层析法、SephadexLH-20凝胶柱层析法、中压制备液相色谱法(MPLC)、高效液相色谱法(HPLC)等分离方法对该菌株发酵次级代谢产物进行了分离纯化;通过核磁共振(NMR)、高效液相色谱法耦合质谱分析(LCMS)等现代波谱学方法,并结合相关文献进行数据分析,鉴定化合物结构。结果 从真菌 *Aspergillus versicolor* (MCCC3A00937) 的代谢产物中共分离得到9个化合物,分别是Averantin(1), Averantin-1'-meether(2), 2H-6-O-Methylaverufin(3), 6-O-Methylaverufin(4), 6,8-di-O-methylnidurufin(5), versicolorin B(6), 5-methoxysterigmatocystin(7), Brevianamide F(8), Psychrophilin E(9)。活性测试结果,化合物2对HL-60、BEL-704、HCT-116、A549、HeLa和MCF-7细胞系有一定的抑制作用,IC₅₀分别为10.27、4.74、22.12、16.40、8.92、24.26 μmol/L;化合物7对MCF-7细胞系有细胞毒性,IC₅₀为12.25 μmol/L。

关键词: 深海真菌; *Aspergillus versicolor*; 次级代谢产物

中图分类号: R931.77

文献标识码: A

文章编号: 1002-3461(2021)01-023-06

Study on the chemical composition and biological activity of a strain of *Aspergillus versicolor* (MCCC 3A00937) from deep sea

CHENG Yu-jing¹, TANG Xu-li², LI Ping-lin^{1*}, LI Guo-qiang^{1*}

(1. Key Laboratory of Marine Drugs, Chinese Ministry of Education, School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Ocean University of China, Qingdao 266100, China)

Abstract: Objective The secondary metabolites of fungus *Aspergillus versicolor* from the deep sea sediments of the Western Pacific seamounts were studied. **Methods** The secondary metabolites of the strain were separated and purified by thin layer chromatography (TLC), silica gel column chromatography, SephadexLH-20 gel column chromatography, medium pressure liquid chromatography (MPLC) and high performance liquid chromatography (HPLC). Through modern spectroscopy methods such as NMR and LCMS, combined with relevant literature data analysis the structure of the compound were identified. **Results** Nine compounds were isolated from the secondary metabolites of *Aspergillus versicolor* (MCCC3A00937), which were identified as Averantin (1),

基金项目: 山东省重大科技创新工程专项(2018SDKJ0401-3)资助

作者简介: 程玉静(1994-),女,硕士研究生。

* 通讯作者: 李国强,男,教授,博士生导师。Tel: 0532-82032323; E-mail: liguoqiang@ouc.edu.cn

李平林,男,教授,博士生导师。E-mail: lipinglin@ouc.edu.cn

收稿日期: 2020-03-27

Averantin-1'-meether (2), 2H-6-O-Methylaverufin (3), 6-O-Methylaverufin (4), 6,8-di-O-methylnidurufin (5), versicolorin B (6), 5-methoxysterigmatocystin (7), Brevianamide F (8), Psychrophilin E (9). Activity test results, compound 2 exhibited inhibitory activity against HL-60, BEL-704, HCT-116, A549, HeLa and MCF-7, and the IC_{50} value were 10.27, 4.74, 22.12, 16.40, 8.92, 24.26 $\mu\text{mol/L}$, respectively; compound 7 inhibited the growth of MCF-7 cells, and the IC_{50} value was 12.25 $\mu\text{mol/L}$.

Key words: deep sea fungus; *Aspergillus versicolor*; secondary metabolites

近年来, 深海真菌成为海洋天然产物重要来源。据 *Natural Product Reports* 统计, 深海沉积物真菌中分离得到新化合物总量已超过海洋真菌天然产物 1/3^[1]。其中真菌 *Aspergillus versicolor* 次级代谢产物极为丰富, 是亟待深入挖掘的潜力菌种。目前, 已从该菌种中分离得到蒽醌、生物碱、半萜类、二酮哌嗪、联苯醚等多种类型化合物, 这些次级代谢产物很多具有抗菌、抗炎、抗癌和抗病毒等活性, 有一定成药潜力^[2-4]。

本课题选择西太平洋海山区深海沉积物中分离得到的真菌 *Aspergillus versicolor* (MCCC

3A00937) 为研究对象, 对菌株复苏进行正交试验, 确定最佳优化条件。采用最佳优化条件 PDA 静置发酵得到发酵液浸提物, 对所得浸膏进行研究。利用 TLC、HPLC、MPLC 等方法从次级代谢产物中共得到 9 个化合物。应用现代波谱学技术和相关文献数据对比, 鉴定为化合物 Averantin (1), Averantin-1'-meether (2), 2H-6-O-Methylaverufin (3), 6-O-Methylaverufin (4), 6,8-di-O-methylnidurufin (5), versicolorin B (6), 5-methoxysterigmatocystin (7), Brevianamide F (8), Psychrophilin E (9), 化合物 1~9 的化学结构见图 1。

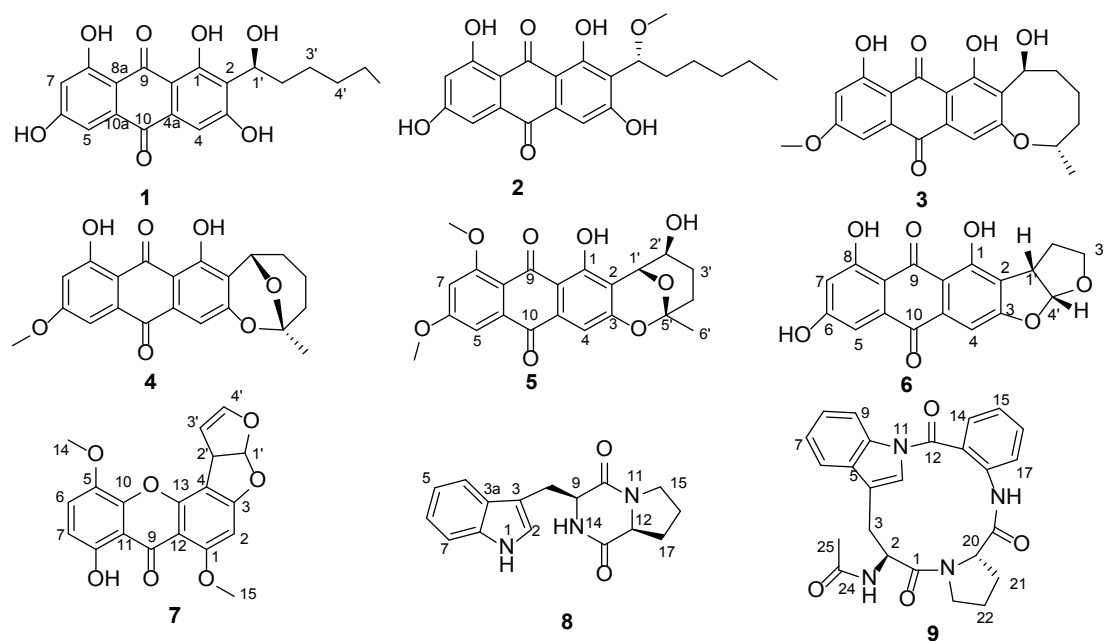


图 1 化合物 1~9 的化学结构
Fig.1 Structures of compounds 1~9

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

超净工作台 SW-CJ-2FD (苏州市苏净公司); 恒温培养箱 SPX-500 (宁波江南仪器厂); 高压蒸汽灭菌锅 LDZX-75KB (上海市申安集团); 摇床

QHZ-123B (江苏省太仓市华美公司); 大型旋转蒸发仪 RE-20 (北京神泰伟业公司); 旋转蒸发仪 Heidolph (德国 Heidolph 公司); 柱层析硅胶 (青岛海洋化工厂); 高效液相色谱仪 Waters 2695 (美国 Waters 公司); Agilent 1100 型高效液相色谱

仪(美国 Agilent 公司); 色谱柱(YMC-Pack C₈, 5 μm, 250 mm × 10 mm, YMC 有限公司); 柱层 ODS(北京金欧亚科技发展有限公司); 凝胶 Sephadex LH-20(Amersham 公司); 中压液相色谱仪(天津博纳杰艾尔科技有限公司); 核磁共振波谱仪(JNM-ECP 600 型, Bruker 500 型, 日本 JEOL 公司); 常用有机试剂(石油醚、二氯、丙酮、甲醇、乙酸乙酯等)均为分析纯; HPLC 用甲醇为科密欧色谱甲醇。

1.2 菌株的分离与筛选

1.2.1 菌株来源

该菌株 *Aspergillus versicolor*(MCCC3A00937) 从西太平洋海山区(E156°36.8666', N13°21.0947') 深海(-6 101 m) 沉积物中分离得到, 结合形态特征及 ITS 序列比对, 鉴定为 *Aspergillus versicolor*。用甘油保种管保存在中国海洋大学海洋药物教育部重点实验室 -80 °C 冰箱中。

1.2.2 菌株的培养

将该菌株 *Aspergillus versicolor* (MCCC3A00937) 从 -80 °C 冰箱中取出, 在 PDA 固体培养基中复苏, 采用正交试验对菌株发酵条件进行优化, 得到优化结果后将它接种到 PDA 液体培养基中进行大发酵, 共 60 L, 在 25 °C 恒温条件下静置生长 28 d 得 100 L 粗提物。

PDA 培养基: 土豆 200 g, 葡萄糖 20 g, 海水 1 000 mL。

1.3 提取与分离

用 300 目绢布将所得菌丝体与发酵液分离, 菌丝体用 80% 的甲醇-水浸泡, 超声破壁后将甲醇蒸干, 剩余水相与发酵液混合, 用乙酸乙酯萃取 5 次, 减压浓缩得粗浸膏(119.0 g)。浸膏经 200~300 目硅胶减压柱层析, 分别用石油醚-丙酮(体积比 50 : 1, 10 : 1, 5 : 1, 2 : 1, 1 : 1), 氯仿-甲醇(10 : 1, 5 : 1, 2 : 1, 1 : 1) 进行梯度洗脱, 分为 9 个组分 MC 1~9, 在高效液相色谱仪上将总发酵液浸膏和所分离的 9 段分别进行指纹图谱分析, 结合 9 段 TLC 对比, 发现 MC7 和 MC8 与发酵液指纹图谱一致, 将两段合在一起选为实验段落。经过多次正相、反相硅胶柱层析、Sephadex LH-20 柱层析和半制备高效液相分离纯化, 得到化合物。

1.4 结构鉴定

所得到的化合物进行经 NMR、LCMS 和比旋光值等, 结合文献数据对比得到 9 个化合物, 鉴定为化合物 Averantin(1), Averantin-1'-meether(2), 2H-6-O-Methylaverufin(3), 6-O-Methylaverufin(4), 6,8-di-O-methylnidurufin(5), versicolorin B(6), 5-methoxysterigmatocystin(7), Brevianamide F(8), Psychrophilin E(9)。

1.5 活性测试

采用噻唑蓝(MTT法)^[5]、磺酰罗丹明(SRB法)^[6]对化合物进行了细胞毒活性测定。测试细胞: 人结肠癌细胞(HCT-116)、人宫颈癌细胞(HeLa)、人早幼粒白血病细胞(HL-60)、人乳腺癌细胞(MCF-7)、人髓性白血病细胞(K562)和人肝癌细胞(BEL-7402), 阿霉素为阳性对照。

2 结果

2.1 化合物结构鉴定

化合物 1: 黄色粉末, 其核磁氢谱数据给出 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 12.69 (1H, s, OH-1), 12.09 (1H, s, OH-8), 7.07 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-5), 7.06 (1H, s, H-4), 6.55 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-7), 5.14 (1H, dd, *J* = 5.2 Hz, H-1'), 1.81-1.72 (2H, m, H-3'), 1.72-1.42 (2H, m, H-2'), 1.33-1.27 (2H, m, H-4'), 0.94 (2H, m, H-5'), 0.85 (3H, t, *J* = 6.6 Hz, H-6'); 碳谱数据给出: ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 188.89 (C-9), 181.11 (C-10), 165.1 (C-8), 164.21 (C-1), 164.21 (C-6), 160.86 (C-3), 134.93 (C-4a), 132.96 (C-10a), 122.28 (C-2), 108.97 (C-5), 108.74 (C-9a), 108.67 (C-8a), 108.26 (C-7), 108.04 (C-4), 66.79 (C-1'), 35.42 (C-2'), 31.08 (C-3'), 24.82 (C-4'), 22.06 (C-5'), 13.90 (C-6')。比旋光值 $[\alpha]_D^{20} = -11$ (*c* 0.005 MeOH), 经文献查阅^[7-9]与化合物 Averantin 数据基本一致, 故鉴定化合物为 Averantin (1)。

化合物 2: 红色粉末, 其核磁氢谱数据给出 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 12.81 (s, 1H, OH-1), 12.14 (s, 1H, OH-1), 7.20 (s, 1H, H-5), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-4), 6.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-7), 4.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-1'), 3.14 (s, 3H, OCH₃), 1.99 (s, 1H, H-3'), 1.84

(ddt, $J = 12.9, 9.8, 6.0$ Hz, 1H, H-2'), 1.34 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-4'), 1.26-1.12 (m, 5H, H-2', 3', 4', 5'), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-6'), 碳谱数据给出: ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 13.89 (C-6'), 22.06 (C-5'), 25.35 (C-3'), 31.19 (C-4'), 32.53 (C-2'), 56.24 (C-OCH₃), 74.78 (C-1'), 108.03 (C-7), 108.13 (C-5), 108.40 (C-4), 108.62 (C-8a), 108.68 (C-9a), 119.27 (C-2), 133.25 (C-4a), 134.76 (C-10a), 163.01 (C-1), 163.52 (C-3), 164.19 (C-8), 165.08 (C-6), 181.07 (C-10), 188.89 (C-9)。比旋光值 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.9$ (c 0.005 MeOH), 经文献查阅^[10] 其与 Averantin-1'-meether 数据基本一致, 故鉴定化合物为 Averantin-1'-meether (**2**)。

化合物 **3**: 橘红色粉末, 其核磁氢谱数据给出 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 14.18 (s, 1H, -OH), 10.30 (s, 1H, -OH), 7.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5), 7.04 (s, 1H, H-4), 6.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-7), 4.97 (m, 1H, H-1'), 3.90 (s, 3H, H-7'), 3.62 (dd, $J = 10.9, 6.1$ Hz, 1H, H-5'), 1.93 (dd, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H, H-2'), 1.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-3'), 1.62 (t, $J = 14.0$ Hz, 3H, H-2' 3' 4'), 1.36-1.27 (m, 1H, H-4'), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H-6')。碳谱数据给出: ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 185.85 (C-9), 182.04 (C-10), 164.13 (C-8), 163.36 (C-6), 161.67 (C-1), 161.42 (C-3), 136.60 (C-10a), 132.37 (C-4a), 120.27 (C-2), 112.58 (C-8a), 109.60 (C-9a), 107.00 (C-5), 106.95 (C-4), 105.16 (C-7), 74.60 (C-5'), 73.29 (C-1'), 56.35 (C-7'), 32.45 (C-4'), 28.35 (C-2'), 23.34 (C-3'), 21.92 (C-6')。比旋光值 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16$ (c 0.034 MeOH), 经文献查阅^[11] 与化合物 2H-6-*O*-Methylaverufin 数据基本一致, 故鉴定化合物为 2H-6-*O*-Methylaverufin (**3**)。

化合物 **4**: 黄色非晶体粉末, 其核磁氢谱数据给出 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 13.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, -OH), 7.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5), 6.92 (s, 1H, H-4), 6.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-7), 5.24 (dd, $J = 4.5, 1.9$ Hz, 1H, H-1'), 3.88 (s, 3H, H-7'), 2.00 (td, $J = 13.6, 4.4$ Hz, 2H, H-2', H-4'), 1.81 (td, $J = 13.7, 5.3$ Hz,

1H, H-4'), 1.73 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, H-2'), 1.62 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-3'), 1.50 (s, 3H, H-6'), 1.45-1.36 (m, 1H, H-3')。碳谱数据给出: ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 185.70 (C-9), 181.76 (C-10), 164.19 (C-8), 163.29 (C-6), 158.58 (C-1), 158.52 (C-3), 136.57 (C-10a), 132.22 (C-4a), 116.14 (C-2), 112.45 (C-8a), 109.58 (C-9a), 107.08 (C-5), 105.22 (C-4), 105.03 (C-7), 100.72 (C-5'), 66.16 (C-1'), 56.26 (C-7'), 35.28 (C-4'), 27.50 (C-6'), 26.97 (C-2'), 15.41 (C-3')。比旋光值 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11$ (c 0.07 MeOH), 经文献查阅^[11] 与化合物 6-*O*-Methylaverufin 数据基本一致, 故鉴定化合物为 6-*O*-Methylaverufin (**4**)。

化合物 **5**: 红色非晶体粉末, 其核磁氢谱数据给出 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 7.28 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, H-5), 7.03 (1H, s, H-4), 6.97 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, H-7), 5.34 (1H, s, H-2), 5.05 (1H, s, H-1), 3.98 (3H, s, H-11), 3.96 (3H, s, H-12), 3.77 (1H, s, 2-OH), 2.16 (1H, m, H-4a), 1.81 (1H, d, $J = 13.9$ Hz, H-4b), 1.56 (1H, m, $J = 11.1$ Hz, H-3), 1.54 (3H, s, H-6), 1.24 (1H, m, $J = 12.6$ Hz, H-3)。碳谱数据给出: ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 186.87 (C-9), 181.65 (C-10), 164.92 (C-6), 163.05 (C-8), 158.84 (C-1), 158.81 (C-3), 136.55 (C-5a), 132.48 (C-4a), 115.35 (C-2), 113.81 (C-8a), 109.58 (C-1a), 105.78 (C-4), 104.87 (C-7), 104.52 (C-5), 101.19 (C-5), 70.84 (C-2), 63.53 (C-1), 56.68 (C-11), 56.2 (C-12), 30.25 (C-4), 27.34 (C-6), 22.73 (C-3)。比旋光值 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13$ (c 0.01 MeOH), 经文献查阅^[12] 与化合物 6,8-di-*O*-methylnidurufin 数据基本一致, 故鉴定化合物为 6,8-di-*O*-methylnidurufin (**5**)。

化合物 **6**: 黄色粉末, 其核磁氢谱数据给出 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 12.40 (1H, br s, OH-1), 12.09 (1H, br s, OH-8), 7.09 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-5), 7.06 (1H, s, H-4), 6.59 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, H-7), 6.54 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-4'), 4.13 (1H, m, H-1'), 4.10 (1H, m, Ha-3'), 3.50 (1H, m, Hb-3'), 2.24-2.14 (2H, m, H-2')。碳谱数据给出: ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ_{C}

189.214 (C-9), 181.028 (C-10), 165.317 (C-8), 165.317 (C-1), 164.426 (C-6), 159.084 (C-3), 135.483 (C-4a), 134.899 (C-10a), 120.260 (C-2), 113.376 (C-4'), 110.954 (C-9a), 108.972 (C-5), 108.531 (C-8a), 108.101 (C-7), 101.427 (C-4), 67.247 (C-3'), 43.56 (C-1'), 30.243 (C-2')。比旋光值 $[\alpha]_D^{20} = -57.1$ (c 0.005 MeOH), 经文献查阅^[13]与化合物 versicolorin B 数据基本一致, 故鉴定化合物为 versicolorin B (6)。

化合物 7: 黄色固体, 其核磁氢谱数据给出 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 12.61 (d, $J = 2.0$ Hz, -OH), 7.40 (dd, $J = 9.0, 1.9$ Hz, 1H), H-5, 6.97 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H) H-17, 6.74 (m, 2H) H-11, H-14, 6.66 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H) H-4, 5.42 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H) H-15, 4.85 (m, 1H) H-16, 3.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 6H) OCH₃-18, OCH₃-19。碳谱数据给出: ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 180.24 (C-1), 109.11 (C-2), 154.05 (C-3), 108.59 (C-4), 120.73 (C-5), 139.08 (C-6), 143.87 (C-7), 153.18 (C-8), 106.58 (C-9), 164.3 (C-10), 91.12 (C-11), 162.84 (C-12), 105.07 (C-13), 113.36 (C-14), 47.23 (C-15), 102.25 (C-16), 145.75 (C-17), 57.44 (C-18), 56.78 (C-19)。经文献查阅^[14]与化合物 5-methoxysterigmatocystin 数据基本一致, 故鉴定化合物为 5-methoxysterigmatocystin (7)。

化合物 8: 白色非晶体粉末, 其核磁氢谱数据给出 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 10.86 (s, 1H) 1-NH, 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H) H-4, 7.34-7.30 (m, 1H) H-7, 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H) H-2, 7.05 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1H) H-6, 6.96 (ddd, $J = 7.9, 6.9, 1.0$ Hz, 1H) H-5, 4.30 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H) H-9, 4.06 (ddd, $J = 9.8, 6.8, 1.5$ Hz, 1H) H-12, 3.38 (dt, $J = 11.6, 8.0$ Hz, 1H) Hb-15, 3.25 (ddd, $J = 14.9, 7.7, 4.3$ Hz, 2H) Hb-8 和 Ha-15, 3.07 (dd, $J = 14.9, 5.8$ Hz, 1H) Ha-8, 1.97 (dtd, $J = 12.2, 6.9, 2.9$ Hz, 1H) Hb-16, 1.69 (dddd, $J = 15.5, 7.0, 3.7, 1.8$ Hz, 1H) Ha-16, 1.65 - 1.58 (m, 1H) Hb-17, 1.42 - 1.35 (m, 1H) Ha-17。碳谱数据给出: ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 124.38 (d, C-2), 109.27 (s, C-3), 127.34 (s, C-3a), 118.63 (d, C-4),

118.2 (d, C-5), 120.85 (d, C-6), 111.21 (d, C-7), 135.96 (s, C-7a), 25.8 (t, C-8), 55.22 (d, C-9), 165.49 (s, C-10), 58.41 (d, C-12), 168.98 (s, C-13), 44.58 (t, C-15), 27.66 (t, C-16), 21.86 (t, C-17)。比旋光值 $[\alpha]_D^{20} = +70.1$ (c 0.5 MeOH), 经文献查阅^[15]与化合物 Brevianamide F 数据基本一致, 故鉴定化合物为 Brevianamide F (8)。

化合物 9: 无色晶体, 其核磁氢谱数据给出 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 9.37 (s, 1H, 18-NH), 8.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, 26-H), 8.48 - 8.41 (m, 1H, 9-H), 7.78 - 7.69 (m, 3H, 6-H), 7.65 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.6$ Hz, 1H, 16-H), 7.39 (tt, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 2H, 15, 18-H), 7.35 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H, 7-H), 6.77 (s, 1H, 11-H), 4.75 - 4.59 (m, 1H), 4.53 (dd, $J = 8.1, 3.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.38 (dt, $J = 10.0, 7.5$ Hz, 1H, 23-H), 3.15 (dd, $J = 12.5, 5.0$ Hz, 1H, 3-H), 3.02 - 2.74 (m, 1H, 3-H), 2.02 (ddd, $J = 9.5, 8.0, 5.4$ Hz, 1H, 23-H), 1.87 (s, 3H, 25-H), 1.85 - 1.77 (m, 1H, 21-H), 1.61 (dd, $J = 12.7, 8.0$ Hz, 1H, 21-H), 1.49 - 1.40 (m, 1H, 22-H), 1.29 - 1.19 (m, 1H, 22-H)。碳谱数据给出: ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 171.30 (C-1), 169.36 (C-24), 167.72 (C-19), 166.10 (C-12), 134.92 (C-10), 133.86 (C-18), 132.40 (C-16), 131.67 (C-14), 129.78 (C-5), 126.94 (C-13), 125.54 (C-15), 125.44 (C-8), 124.95 (C-11), 123.82 (C-7), 123.00 (C-17), 118.61 (C-6), 116.32 (C-4), 115.97 (C-9), 58.82 (C-20), 51.27 (C-2), 46.26 (C-21), 27.58 (C-3), 25.43 (C-22), 24.34 (C-21), 22.07 (C-25)。比旋光值 $[\alpha]_D^{20} = +90$ (c 0.14 MeOH), 经文献查阅^[16]与化合物 Psychrophilin E 数据基本一致, 鉴定化合物为 Psychrophilin E (9)。

2.2 化合物的生物活性

对化合物 1~9 采用 MTT 法 (HL-60、K562)、SRB 法 (BEL-7402、HCT-116、A549、HeLa、L-02、MCF-7) 进行肿瘤细胞增殖抑制活性测试。结果表明, 化合物 2 对 HL-60、BEL-704、HCT-116、A549、HeLa、MCF-7 细胞系有抑制作用, IC₅₀ 分别为 10.27、4.74、22.12、16.40、8.92、24.26 $\mu\text{mol/L}$ 。化合物 7 对 MCF-7 细胞具

有一定的抑制作用,在 30 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时,其抑制率为 82.47%, IC_{50} 为 12.25 $\mu\text{mol/L}$ (阳性对照:阿霉素在 1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对 HL-60、BEL-704、HCT-116、A549、HeLa 和 MCF-7 细胞的 IC_{50} 分别为 0.0228、0.369、0.206、0.157、0.602 和 0.856 $\mu\text{mol/L}$)。

3 讨论

本课题通过对 1 株采自西太平洋海山区深海沉积物中真菌 *Aspergillus versicolor* (MCCC3A00937) 的次级代谢产物研究,从中分离得到 9 个化合物。已知化合物 **3** 是罕见的 averufin 家族中氧桥加氢断裂的化合物。本课题报道了化合物 **2** 的抗肿瘤活性,其对 HL-60、BEL-704、HCT-116、A549、HeLa 和 MCF-7 细胞系均有一定的抑制作用, IC_{50} 分别为 10.27、4.74、22.12、16.40、8.92、24.26 $\mu\text{mol/L}$; 对化合物 **7** 进行 K562、BEL-7402、HCT-120、HeLa 细胞系的活性测试,结果发现,它对 MCF-7 细胞系具有一定的抑制作用, IC_{50} 为 12.25 $\mu\text{mol/L}$ 。

参考文献

- [1] CARROLL A R, COPP B R, DAVIS R A, et al. Marine natural products[J]. Nat Prod Rep, 2011, 28: 196-268.
- [2] GUO Z Y, TAN M H, LIU C X, et al. Aspergoterpenins A–D: Four new antimicrobial bisabolane sesquiterpenoid derivatives from an endophytic fungus *Aspergillus versicolor* [J]. Molecules, 2018, 23(6): 1291-1301.
- [3] PAN C Q, SHI Y T, CHEN X G, et al. New compounds from a hydrothermal vent crab-associated fungus *Aspergillus versicolor* XZ-4[J]. Org Biomol Chem, 2017, 15(5): 1155-1163.
- [4] LI H Q, SUN W G, DENG M Y, et al. Aspersiamides, Linearly fused prenylated indole alkaloids from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* [J]. J Org Chem, 2018, 83(15): 8483-8492.
- [5] MOSMANN T. Rapid colorimetric assay for cell ulargrowth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays [J]. J Immunol Methods, 1983, 65(1/2): 5-63.
- [6] SKEHAN P, STORENG R, SCUDIERO D, et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drugs creening [J]. J Natl Cancer Inst, 1990, 82(13): 1107-1112.
- [7] BENNETT J W, LEE L S, SHOSS S M, et al. Boudreaux, G. H. Identification of averantin as an aflatoxin B1 precursor: placement in the biosynthetic pathway[J]. Appl Environ Microbiol, 1980, 39(4): 835-839.
- [8] STOESSL A, STOTHERS J B. Minor anthraquinonoid metabolites of cercosporaarachidicola[J]. Can J Chem, 1985, 63(6): 1258-1262.
- [9] REN H, LIU W W. Nidurufin as a new cell cycle inhibitor from marine-derived fungus *Penicillium flavidorsum* SHK1-27 [J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(6): 901-905.
- [10] HUANG K B, WANG F Z, LUO M H, et al. Halogenated anthraquinones from the marine derived fungus *Aspergillus* sp. SCSIO F063 [J]. J Nat Prod, 2012, 75(7): 1346-1352.
- [11] 倪敏, 张丽华, 林燕喃, 等. 海洋来源真菌杂色曲霉的化学成分及抗肿瘤活性研究 [J]. 中国海洋药物, 2018, 37(2): 76-80.
- [12] LIU X B, ZHENG N, LIANG L Q, et al. Seconary metabolites from the endopgytic fungus *Fusarium equiseti* and their antibacterial activities[J]. Chem Nat Comp, 2019, 55(6): 1141-1144.
- [13] 任虹, 顾谦群, 崔承彬. 海洋来源常现青霉菌 SHK1-27 生产的蒽醌衍生物及其抗肿瘤活性 [J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(3): 148-154.
- [14] ZHANG H L, LI T, HUA H M, et al. Studies on the chemical constituents from the mycelia of marine fungus *Aspergillus versicolor* [J]. Chin J Mar Drugs, 2004, 23(5): 14-17.
- [15] ZHANG D H, NOVIENDRI D D, NURSUD M. 12,13-Dihydroxy-fumitremorgin C, Fumitremorgin C, and Brevianamide F, antibacterial diketopiperazine alkaloids from the marine-derived fungus *Pseudallescheria* sp. [J]. Nat Prod Sci, 2007, 13(3): 251-254.
- [16] PENG J X, GAO H Q, ZHANG X M, et al. Psychrophilins E–H and Versicotide C, cyclic peptides from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* ZLN-60[J]. J Nat Prod, 2014, 77(10): 2218-2223.