

后鳃亚纲软体动物化学防御物质研究进展

张 文 郭跃伟*

(中国科学院上海药物研究所国家新药研究重点实验室,上海 201203)

摘要 海洋后鳃亚纲软体动物 (Opisthobranchia) 属软体动物门 (Mollusca) 复足纲软体动物 (Gastropoda), 其成体体表的被壳或退化或完全消失。由于失去了物理保护, 海洋后鳃亚纲软体动物的生存主要依赖于化学防御机制。大多数海洋后鳃亚纲软体动物通过选择适当的食物, 并将其中有用的代谢物质经过进一步生物转化或积累到身体的特定部位作为化学防御性物质, 以保护自己不受天敌的捕食, 少数动物能够生物合成自身所需要的化学物质, 从而建立其化学防御体系。显然, 研究后鳃亚纲软体动物及其食源生物的化学组成, 可以揭示它们之间的食物链关系, 并进一步阐明这些化学物质的生态学作用。由于相同软体动物在食性上具有统一性, 因此对其体内化学成分的分析也有助于其分类学的研究。同时, 这种进化的化学防御体系为我们提供了一条从自然界寻找生物活性物质的新方法。基于以上原因, 来自生态学、化学以及药理学等不同领域的科学家均对海洋后鳃亚纲软体动物表现出极大的兴趣, 并对其进行了一系列研究, 在过去的 20 多年中, 发表了大量的相关论文。综述了海洋后鳃亚纲软体动物近 5a 来的研究概况, 文章涵盖了所有研究的 3 个大的种群, 旨在向读者介绍有关该类动物的化学研究情况, 并据此讨论其可能的生态作用。

关键词 后鳃亚纲软体动物; 化学防御物质; 代谢产物

文章编号: 1000-0933 (2007) 03-1192-14 中图分类号: Q143 文献标识码: A

Research evelopment on chemically defensive substances of opisthobranch molluscs

ZHANG Wen, GUO Yue-Wei*

State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Acta Ecologica Sinica 2007 27 (3) 1192 ~ 1205.

Abstract : Opisthobranchs are marine gastropod molluscs, the shell of which is either reduced or completely absent in the adults. Being loss of physical protection, the survival of opisthobranchs mainly relies on a series of chemical strategies. Most of the animals protect themselves from predators by selecting appropriate diet, and consequently transforming and bio-accumulating some useful dietary metabolites into selected body parts as defensive substances. A few of animals are capable of biosynthesizing the necessary substances to establish their chemical defensive systems. Obviously, chemical studies on constituents of molluscs and their preys can reveal the dietary relationship between them, and suggest the ecology role of the metabolite as a consequence. Due to the related uniform dietary for the same kind of mollusc, chemical investigation on the animals would lend a hand to their taxonomy. Furthermore, the evolved chemical defensive strategy provides us a new approach in searching for the potential bioactive molecules from natural sources. These lines of evidences promoted many ecologists, chemists and pharmacologists to conduct a series of studies on opisthobranch molluscs, which resulted in numerous publications in the past two decades. In this paper, we summarize the studies covering three large groups of

基金项目: 国家科技部海洋“863”计划资助项目 (2006AA09Z412); 上海市科委基础研究项目 (054307062)

收稿日期: 2005-08-26; 修订日期: 2006-10-20

作者简介: 张文 (1968 ~), 男, 山东烟台人, 博士, 副研究员, 主要从事海洋天然产物化学研究. E-mail: zhangwen68@hotmail.com

* 通讯作者 Corresponding author. E-mail: ywguo@mail.shenc.ac.cn

Foundation item : This workd was financially supported by National Marine 863 Project (No. 2006AA09Z412), STCSM Project (No. 054307062)

Received date 2005-08-26; **Accepted date** 2006-10-20

Biography ZANG Wen, Ph. D., Associate Professor, mainly engaged in marine natural products chemistry. E-mail: zhangwen68@hotmail.com

opisthobranch mollusks in the latest five years , aiming at giving the readers a brief view of the compounds , as well as their biological activities , isolated from these mollusks , and when it is possible , to suggest ecological roles of them.

Key Words : Opisthobranch molluscs ; chemical defensive substance ; metabolite

后鳃亚纲软体动物 (Opisthobranchia) 属软体动物门 (Mollusca) 复足纲软体动物 (Gastropoda)。根据不同作者分类方法 , 后鳃亚纲软体动物的分类也略有不同 , 可划分为 8 或 9 个目^[1, 2] ; 但是 , 其中 5 个主要的目却是各种分类方法一致认同的 , 它们是 : 头盾目 (Cephalaspidea) 、囊舌目 (Sacoglossa) 、无盾目 (Anaspidea) 、背盾目 (Notaspidea) 、裸鳃目 (Nudibranchia) ; 剩下的几个目中 (Acochlidea ; Rhodopemomorpha ; 被壳目 : Thecosomata ; 裸体目 : Gymnosomata) 包含的动物品种较少 , 在某些品种的归属上存在争议。本文所采用的是 Rudman 最近报导的分类标准^[3]。

后鳃亚纲软体动物生活于海底 , 以海绵、海藻、水螅虫、苔藓虫、海葵和珊瑚为食 ; 可以是肉食性 , 也可以是草食性。通常 , 囊舌目 (Sacoglossa) 、无盾目 (Anaspidea) 是草食性动物 , 而背盾目 (Notaspidea) 、裸鳃目 (Nudibranchia) 则是肉食性动物 ; 只有头盾目 (Cephalaspidea) 软体动物是杂食性的。软体动物的生命周期及生长特性与生活习性密切相关 , 它们寿命的长短取决于其食物寿命的长短^[3]。

软体动物神奇之处在于其身体的外壳从有到无的生物进化过程。从所有目的软体动物中均可以找到代表不同进化阶段的品种。囊舌目 (Sacoglossa) 软体动物既有有被壳的 , 又有无被壳的 , 而裸鳃目 (Nudibranchia) 软体动物则是完全裸露的 , 其外壳有的退化成骨针或防卫性表皮腺体 , 有的则根本观察不到任何进化学特征。

由于失去了物理外壳的保护 , 复足纲后鳃亚纲软体动物软体动物的生存主要依赖于其一系列的化学防卫系统。这种行动缓慢、缺少外壳保护的动物能依靠自身的化学体系抵御其它动物的捕食求得生存 , 这一现象本身为人们提供了一条可能的有别于传统方法的从自然界寻找具有生物活性化合物的天然筛选模型。传统的生物筛选体系主要有两种 : 其一是选择一种或几种筛选模型 , 并在这些模型的活性跟踪下分离活性化合物 ; 其二是将分离得到的化合物 , 用已有的生物筛选模型进行全面筛选。这两种传统方法的缺点是显而易见的 , 前一种模式由于筛选模型种类的限制或选择不当 , 会漏筛具有与筛选模型生物活性不同的化合物 ; 后一种则会由于化合物量少而限制了对所有模型的全面筛选。

考察化学物质在自然界的生态化学作用 , 为寻找有新生物活性的化学物质提供了另一条可能的途径。海洋后鳃亚纲软体动物的生态学考察 , 看来是这种新途径的极佳选择。这种方法不仅简洁明了、省时、经济 , 而且其体内化学物质对自身无毒而对其捕食者却具有强烈驱避、毒性作用本身也是一种很有意思的现象。海洋软体动物的这些特点和有趣的现象引起了许多化学家、生态学家和药理学家的高度重视 , 在过去的 20a 中 , 世界各国的许多研究小组都参与到相关研究中来并发表了很多高水平的研究论文。每年的海洋天然产物年度综述^[4, 5]以及多篇专题讨论向读者介绍了相关方面的最新进展^[6-17]。有关海洋后鳃亚纲软体动物的化学成分及相关生物活性、化学生态研究 , 著名的海洋软体动物研究权威 Cimino 先生曾在 1999 年发表过精彩的综述^[14]。本文向读者展现的是最近 5a 中该领域的研究进展。

1 无盾目软体动物 (Anaspidea)

无盾目软体动物形体较大 , 其外壳或退化成体内一块纵贯头尾的骨片 , 或完全消失。无盾目软体动物重要的形态学特点是其头部有两对侧面开槽的触角 ; 环绕于口腔周围的扁平口触须和直立的管状鼻被气管。所有动物的体表腔均有两条腺体 : 体表底侧的乳白色腺体和顶部的紫色腺体 , 前者分泌无色的粘液 , 后者则是海兔产生紫“墨水”的器官 , 这些紫墨水是无盾目软体动物吸收食物红藻中的色素形成的。已发现的无盾目软体动物可分成两个群体 : Akerioidea 总科和 Aplysioidea 总科 , 每个总科只包括一个科 : Akeridae 和海兔科 (Aplysiidae)^[3]。迄今为止 , 尚未有对 Akeridae 科动物化学成分的研究报道。在海兔科 (Aplysiidae) 的 9 属动物中 , 对 *Aplysia* 属和 *Dolabella* 属动物的研究最为深入。

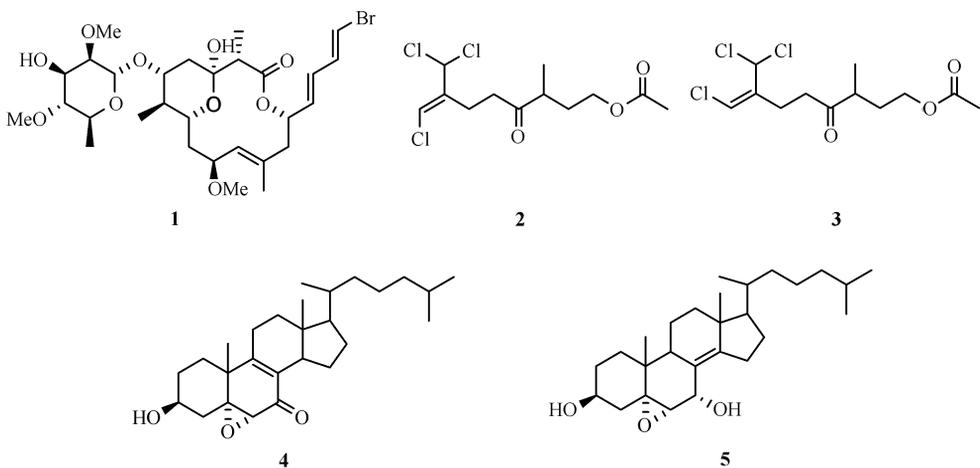
无盾目软体动物都是严格的草食性动物,很多化学研究均从该类动物中发现有典型的藻类次生代谢产物。Carefoot 曾综述过 *Aplysia* 属动物的生物学和生态学研究^[81];而 Yamada^[91]及 Cimino^[51]则对 *Aplysia* 属和 *Dolabella* 属动物中具有生物活性的化合物作过综述。

海兔科软体动物 (Aplysiidae)

从海兔科软体动物中已发现的次生代谢产物包括多肽、单萜、倍半萜、二萜和甾体^[51]。*Dolabella auricularia* 以其富含抗肿瘤活性的次生代谢产物而闻名。从 *Dolabella auricularia* 中发现的 18 个多肽化合物, dolastatins 1~18 均有极强的抑制肿瘤细胞生长的作用^[20-24];两个 dolastatin 15 的衍生物已进入临床研究^[25-28]。

最近, Pettit 小组从采自加利福尼亚海湾的 *Dolabella auricularia* 中分离得到一个十四元大环内酯 dolastatin 19 (1), 其产率仅为 $8.33 \times 10^{-8}\%$ ^[29]。Dolastatin 19 是在肿瘤细胞活性跟踪下分离得到的, 它对人乳腺癌细胞 MCF-7 和结肠癌细胞 KM20L2 有显著抑制作用, 其 GI_{50} 值分别为 $0.76 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.72 \mu\text{g/ml}$ 。这种骨架的化合物之前曾从采自日本的同种海兔中分离得到过^[30], 这是第 2 次从 *Dolabella auricularia* 中得到该类化合物。类似的结构最初发现于淡水绿藻 *Oscillatoria acutissima*^[31]和可食性海洋红藻 *Polycavernosa tsudai*^[32, 33]中;从海兔与海藻中发现结构类似代谢产物, 符合二者间的食物链关系。同时, 从不同海域的同种海兔中反复得到相同骨架的毒素类似物, 说明 *D. auricularia* 海兔具有选择特定食物的本能, 并能将所需化学物质由食物转移到自己体内, 再通过化学修饰转化成自身防御体系的一部分。

在中国, 已发现的无盾目软体动物都属于海兔科 (Aplysiidae), 共有 21 种^[34]。其中, 蓝斑背肛海兔 (*Notarchus leachii cirrosu*) 是中国的特有品种, 分布于东海、海南和香港海域。在稻草瘟模型的活性跟踪下, 从采自中国南海的蓝斑背肛海兔的二氯甲烷和四氯化碳提取物中共得到 4 个具有抗癌活性的化合物 (2~5)^[35, 36]。两个单萜化合物 (2, 3) 曾经从海兔 *Aplysia punctata*^[37]中分离得到过, 它们体外显示显著的抗肿瘤活性, 对 HL-60 的 IC_{50} 值分别为 $3.4 \mu\text{g/ml}$ 及 $2.4 \mu\text{g/ml}$, 对 U_{937} 的 IC_{50} 值分别为 $2.3 \mu\text{g/ml}$ 及 $1.6 \mu\text{g/ml}$ ^[35]。另外的两个化合物是高度氧化的甾体 (4, 5), 其中 4 是新天然产物。这两个甾体对肿瘤细胞株 HL-60 和 U_{937} 均显示抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 $1.4 \mu\text{g/ml}$ 、 $4.5 \mu\text{g/ml}$ 和 $0.8 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.2 \mu\text{g/ml}$ ^[36]。这些化合物的细胞毒性作用, 说明这些次生代谢产物很可能是动物体内化学防御物质。



海兔与其食物海藻的化学成分有极大的相似性^[91]。但此次从斑背肛海兔中得到的化合物从未报导从海藻中得到过。同样的化合物曾经从西班牙海兔 *Aplysia punctata*^[37]得到过;同时, 由于单萜化合物是海藻的典型化学成分, 因此, 有理由相信海兔能够生物修饰所摄取的化合物, 或生物合成所需要的化学物质。

此次的研究结果与以前的似乎有一些冲突, 结论也不十分确定。这些化合物的生态学意义, 有待于进一步实验的阐述。

体,所有的成年动物均没有被壳和鳃盖。裸鳃目软体动物 (Nudibranchs) 包括 4 个亚目: Doridina、Dendronoyina、Aeolidina 和 Arminina; 广泛分布于世界各海域,以热带海洋居多^[2]。

根据其消化腺的分支情况及其它外部形态学特征,可将裸鳃目软体动物分成两组:一组是 dorids (Doridina 亚目),其消化腺没有分支,称为单一肝脏;另一组包括其余 3 个亚目,称为枝辐肝脏,其消化腺是有分支的。所有的裸鳃目软体动物都是肉食性,其食物包括除棘皮类以外的所有海洋动物^[3]。Karuso 曾就裸鳃目软体动物的化学生态学研究进行过综述^[7], Cimino 随后对其化学生态学、化学成分和生物活性研究进展进行了归纳^[4,15];最近, Gavagnin 又对其中发现的二萜成分进行了总结^[16]。

3.1 Arminina 亚目软体动物

Arminina 亚目软体动物是最近才加入到裸鳃目软体动物中的一个分支,也是其中最小的一个群体,共有 9 个科,分属于两个总科 Euarminoidea 和 Metaminoidea^[3]。在所有 9 科动物中,有化学成分研究报道的只涉及其中的 3 个科的动物, Cimino 对此已有综述^[15]。

Charcotiidae 科软体动物

Charcotiidae 是一个很小的科,只包括有 3 属动物: *Charcotia* 属和 *Leminda* 属各只包括一个物种, *Pseudotrionia* 属有两个物种。Charcotiidae 科软体动物共同特征是嗅角简单、齿舌窄、消化腺分支^[3]。

Leminda millecra 是南非的特有品种,在开普半岛 (Cape Peninsula) 到 Kwazulu Natal 地区的海域均有分布^[44],在伊丽莎白港市附近的阿尔格湾 (Algoa Bay) 20 ~ 40m 的水域中特别集中,以珊瑚为食。

对采自特兰斯凯 (Teanskei) 沿海的 *L. millecra* 的研究发现,虽然从 *L. millecra* 肠道中的食物残留中发现了软珊瑚 *Alcyonium foliatum*、*A. valdiviae* 及 *Capnella thyrsoidea* 骨针碎片,但从中得到的化合物 millecrones A (15)、B (16) 及 Millecrols A (17)、B (18) 却与柳珊瑚有高度的同源性^[45],因此无法确定 *L. millecra* 食物来源。

从采自阿尔格湾的 *L. millecra* 中分离得到 13 个化合物,有 9 个是新化合物 (24 ~ 32)^[46]。4 个已知化合物中,典型的柳珊瑚代谢产物 millecrones A (15)、B (16) 是第二次从该动物中分离得到^[45]。(+)8-hydroxycalamenene (19) 最初发现于苔藓植物 *Bazzania trilobata*^[47,48],从海洋生物中得到的几个同系物 (20 ~ 22) 都来自柳珊瑚^[49,50]。Isofuranodiend (23) 最初是由 Xenidiidae 科软珊瑚中发现^[51],其双键异构类似物后来从 Pseudopterogorgia 柳珊瑚中分离得到^[52]。

链状多酚苯醌和羟基苯醌结构在珊瑚中比较罕见,而多见于褐藻。但从柳珊瑚中得到的类似物与新化合物 (26 ~ 32) 很相似,都具有 C-5 的甲基取代,而来自褐藻的化合物的甲基均连接在 C-6 上。因此,尽管褐藻中富含多酚苯醌和羟基苯醌类化合物, *L. millecra* 中的这类化合物更象是柳珊瑚的代谢产物而非软体动物从褐藻中吸收得来的。

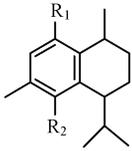
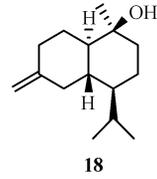
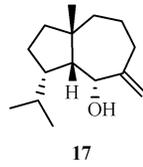
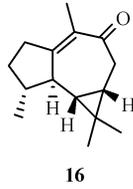
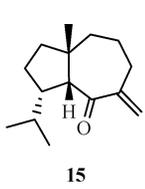
为进一步确定 *L. millecra* 中代谢产物的来源,作者将软体动物及与之生活在同一海域的珊瑚提取物进行了 GC-MS 的对比实验,发现柳珊瑚 *Leptogorgia palma* 的提取物中存在化合物 16、24,而 *Alcyonium* 属的两种软珊瑚中存在化合物 15。以上事实说明,软体动物 *L. millecra* 是以捕食珊瑚为生,其捕食对象极有可能是柳珊瑚。*L. millecra* 能够从食物中吸收、蓄集相应的化合物,并对之进行化学修饰。

3.2 Doridina 亚目软体动物

Doridina 是裸鳃目软体动物中最大的亚目;Doridina 亚目软体动物统称 dorids,其形体差异巨大,从几毫米到 300 多毫米不等,其共同的分类学特点是它们脊背部都具有嗅角化学感受器,而其脊背后部的鳃则是它们用以呼吸的重要器官。Doridina 亚目包括 3 个总科: Gnathodoridoidea、Anadoridoidea 和 Eudoridoidea。第 1 个总科只包含了几种生活在两极的原始品种,其主要物种都分布在后面的两个总科中^[3],近年来有关化学研究的物种也都集中在这两个总科, Karuso^[7]和 Cimino^[4,15]先后对此进行了综述。

3.2.1 Anadoridoidea 总科软体动物

Anadoridoidea 总科的软体动物一般捕食特定的海洋无脊椎动物,如:苔藓虫、海鞘、海绵、多毛目环节动物

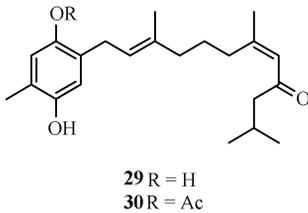
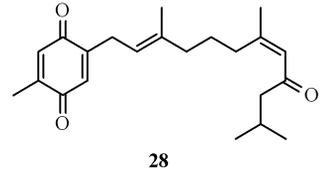
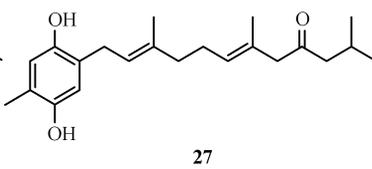
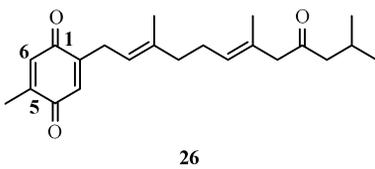
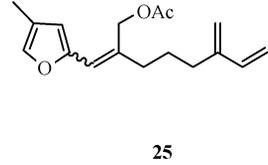
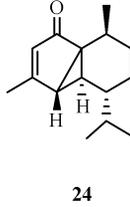
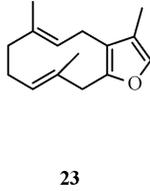


19 R₁ = OH, R₂ = H

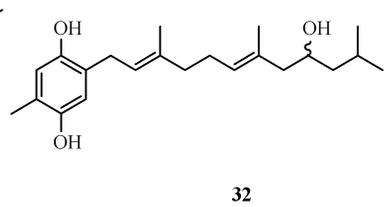
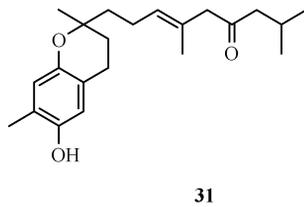
20 R₁ = OMe, R₂ = H

21 R₁ = R₂ = H

22 R₁ = OMe, R₂ = OH



30 R = Ac



和其它种软体动物。由于食谱广泛,该总科动物的前肠解剖学和牙齿分类学特征差异很大。动物形体从不足 5 mm 到约 100mm 不等。该总科动物共包括有 7 个科:Corambidae、隅海牛科 (Goniodorididae)、棘海牛科 (Onchidorididae)、多角海牛科 (Polyceridae)、裸海牛科 (Gymnodorididae)、Aegiretidae 和 Vayssiereidae^[51]。

多角海牛科软体动物 (Polyceridae)

多角海牛科软体动物 (Polyceridae) 包括 Polycerinae、Triophinae 和 Nembrochinae 3 个亚科。前两个亚科的软体动物以结壳或直立的苔藓虫为食;Nembrochinae 亚科的动物则表现出不同的食性,以树状苔藓虫、海鞘及软体动物等多种海洋生物为食。

Nembrotha 属是 Nembrochinae 亚科中研究较多的软体动物,从该属动物中得到的次生代谢产物 tetrapyrrole (33) 是海鞘的典型代谢产物。相关的生态学研究也证明了 *Nembrotha* 属软体动物与 *Atapozoa* 属海鞘间的食物链关系^[51]。

从产自密克罗尼西亚波纳佩岛 (Pohnpei) 的 *Nembrotha kubaryana* 中同样得到了 tetrapyrrole (33)^[53] 这一蓝色生物碱从 *N. kubaryana* 中的再次发现,进一步证实了该软体动物与海鞘间捕食与被捕食的关系;由于 tetrapyrrole 在 *Nembrotha* sp. 中的浓度远远大于它在海鞘中的浓度,所以 *Nembrotha* sp. 可能具有生物蓄集食物中化学物质的能力。

3.2.2 Eudoridoidea 总科软体动物

Eudoridoidea 总科包括海牛科 (Dorididae)、六鳃科 (Hexabanchidae)、舌尾海牛科 (Chromodorididae)、枝背海牛科 (Dendrodorididae) 和叶海牛科 (Phyllidiidae)。

这些软体动物依靠肥厚、尖锐的脊背皮肤或亮丽的保护色加上防卫性体表分泌腺作为自我防卫系统。这

5 科的软体动物在中国均有分布。其机体的防御机构巧妙的分布在最重要的生命器官附近。该总科的所有动物均以海绵为食^[3]。

(1) 海牛科软体动物 (Dorididae)

有关海牛科软体动物的前期的化学成分研究 Karuso^[7]和 Cimino^[44]已作过详细综述。虽然所有的海牛科软体动物均以海绵为食,但它们建立自身化学防御体系所采用的策略却不尽相同。大多数的动物只是从食物中汲取、累积所需要的化学物质;另一些动物可以将食物中的次生代谢产物进行生物转化,变成更有效的拒食剂;一小部分软体动物可以自己生物合成一些化学物质^[44]。

海牛科的 *Anisodoris*、*Archidoris*、*Austrodoris* 和 *Doris* 属动物多含萜类甘油酯化合物,这些化合物分布于动物体表,具有毒鱼和拒食作用,是动物化学防御系统的重要组成部分。从阿根廷巴塔哥尼亚 (Patagonia) 的 *Anisodoris fontaini* 的表皮提取物中得到 7 个化合物,其中 6 个是甘油酯^[54]。所有化合物均具有 isocopalane 母核 5 个新化合物命名为 anisodorins 1-5 (34 ~ 38)。含量最多的两个化合物 39、40 曾经从地中海软体动物 *Doris verrucosa* 得到过^[55],其甘油酯部分的非对映异构体发现于西班牙软体动物 *Archidoris tuberculata*^[56]。实验证明 *Archidoris* sp. 中的 isocopalane 二萜甘油酯是由软体动物自身生物合成产生的^[57],因此,推测 *Anisodoris fontaini* 中的二萜甘油酯类似物 (34 ~ 37) 也是由生物合成所得;而其二萜母核的双乙酰酯 38 则极有可能是由食物中的代谢产物衍生而来^[54]。

从南极的 *Austrodoris Kerguelenensis* 中发现的 8 个二萜甘油酯 (41 ~ 48) 均为新化合物;其母核可分为 ent-labdane (41, 42), halimane (43 ~ 45), clerodane (46) 和 isocopalane (47, 48) 4 种骨架,母核与甘油的 1'-OH 或 2'-OH 均可成酯^[58-60]。从 *Agelas* 属海绵中曾发现 halimane 型二萜^[61],说明它与 *Austrodoris Kerguelenensis* 间可能存在某种捕食关系。*A. Kerguelenensis* 中的二萜所涉及的 4 种骨架在生物合成上的同源性是显而易见的,研究也表明,halimane 二萜是 labdane 二萜生物转化成 clerodane 二萜的中间体;四种骨架在同一物种的同时出现说明这些化合物极有可能是由该种软体动物自身合成的。

从 *A. Kerguelenensis* 中不仅发现了二萜甘油酯 (41 ~ 48),而且还发现了两个含有 14 个碳原子的降倍半萜 (49, 50)。由于两个倍半萜新骨架是从饲养的动物中发现的,作者认为这是动物情绪沮丧的产物^[62]。我们后来从新采集的动物中同样分离得到了这两个化合物,而且含量客观 (结果未发表),说明这些化合物是动物正常的次生代谢产物。同二萜甘油酯一样,这些化合物应当也是动物自身合成的。

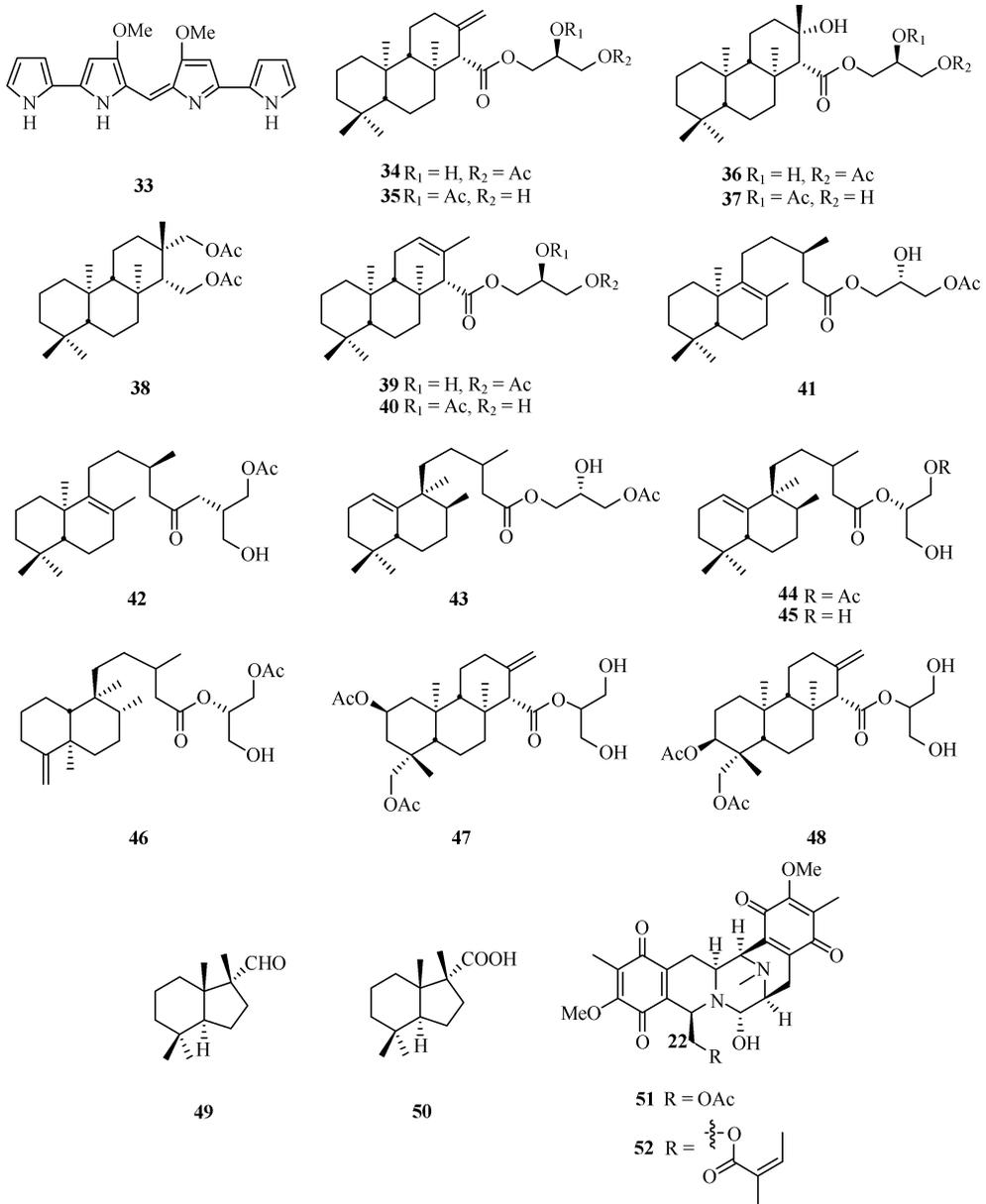
从海牛科软体动物中的另一重要发现是二聚异喹啉生物碱。二聚异喹啉生物碱具有极强的抗菌和抗肿瘤活性,这种化合物多存在于细菌、海绵和海鞘中。由印度海域的 *Jorunna funebris* 中分离得到的 jorumycin (51) 是从海洋软体动物中发现的该种类型的唯一生物碱^[63]。Jorumycin 显著的抗菌 (对革兰氏阳性菌 *Bacillus subtilis* 及 *Staphylococcus aureus* 的抑制浓度均低于 50 ng/ml) 和抗肿瘤活性 (对 NIH3T3 细胞株的 100% 抑制率浓度为 50 ng/ml),说明它在动物体的化学防御体系中可能发挥重要作用。

之前的研究证明 *J. funebris* 与蓝海绵 *Xestospongia* sp. 间存在捕食与被捕食关系,但从未从 *Xestospongia* sp. 中得到过二聚异喹啉生物碱。Jorumycin 的结构类似物 renieramycin E (52) 是由海绵 *Reniera* sp. 中发现的,两个分子的区别仅在于 C-22 的取代基团不同,除此以外,没有任何证据能证明 *J. funebris* 与 *Reniera* sp. 间的生态关系。因此, jorumycin 的来源问题还需要进一步的研究证明。

(2) 舌尾海牛科软体动物 (Chromodorididae)

舌尾海牛科软体动物 (Chromodorididae) 色彩艳丽,体长从不足 5 mm 到超过 120 mm。其后鳃不分支,防御性表皮发育得很好。舌尾海牛科软体动物广泛分布于热带海域,并延伸到亚热带和温带海域^[3]。

舌尾海牛科软体动物的一个重要特点是它能够从捕食的海绵中汲取化学驱避物质,并用作自身的化学防御性物质。该科动物对食物有高度的选择性,并能蓄集其中特定的次生代谢产物。通常来说, *Hypselodoris* 属动物选择含有呋喃倍半萜的海绵, *Chromodoris* 喜欢含有环状二萜的海绵;虽然已有的研究结果并不完全一致^[64, 65],但 *Glossodoris* 动物捕食的海绵,一般含有 scalarane 型二倍半萜。近年来有关以上 3 属海绵的化学成

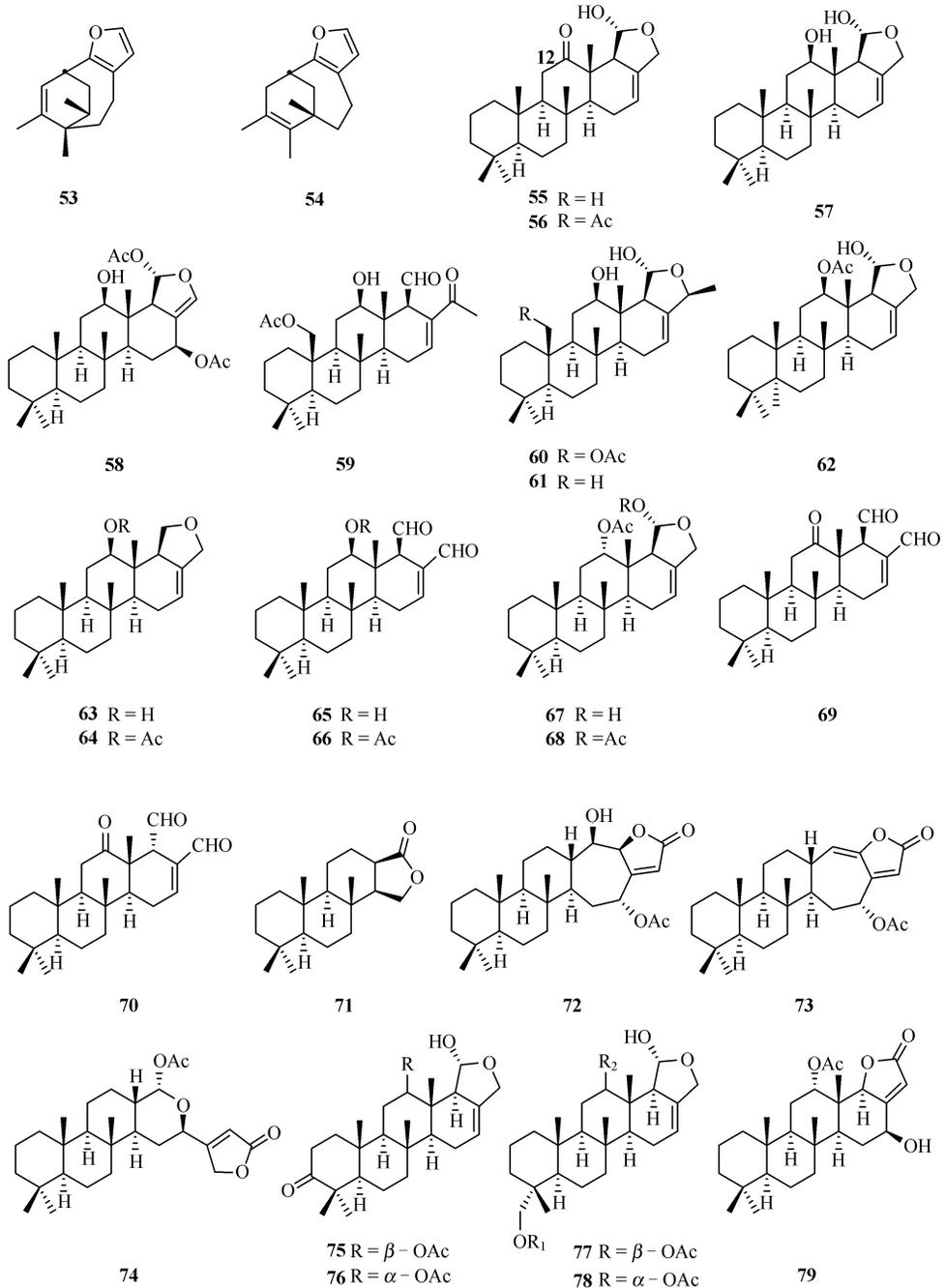


分研究,进一步证实了上述观点。

从夏威夷 *H. infucata* 中得到 nakafuran-8 (53) 和 nakafuran-9 (54), 二者的重量比与其摄食的海绵 *Dysidea fragilis* 中的比完全一致^[53]。这充分说明了两种动物间的食物链关系。

Glossodoris 属软体动物喜食含有 scalarane 型化合物的海绵。Scalarane 型二倍半萜具有抗菌、抗炎、抗肿瘤等一系列生物活性,并具有毒鱼和动物拒食作用,因而被认为是软体动物中重要的化学防御物质。最近从本属四种动物中分离得到的 15 个化合物全部是 scalarane 二倍半萜,其中 6 个为新化合物 (55 ~ 56, 59, 60, 69)^[66~68]。化合物 55、58 对人喉癌细胞株显示杀灭毒性,59 则对 *Gambusia affinis* 显示出强烈的毒鱼活性 (0.1 μmol/L),对哺乳动物磷酸脂酶 A₂ 显示中等抑制活性 (IC₅₀ 18 μmol/L)。对该属软体动物摄食的海绵化学成分的研究,进一步肯定了两种动物间捕食与被捕食的关系。

Scalarane 型化合物中的 C-12 羰基极为罕见,早期的研究中仅从自然界中发现一个类似物 (70)。化合物 70 是由 *Chromodoris youngbleuthi* 中分离得到,同时采集的 *C. youngbleuthi* 摄食的海绵 *Spongia oceanica* 中则没有发现该化合物^[69]。最近,从 *Glossodoris* 中先后发现 3 个 (55, 56, 69) 类似结构的化合物,同样,从其捕食的海绵中未能探测到相同结构的特点的化合物,海绵中存在的是其 12-OH 类似物,这一现象说明这些化合物极



有可能是 *Glossodoris* 属软体动物将食物中的 12-OH 类似物经生物转化形成的^[68]。

Chromodori 属软体动物中除了二萜外,同样发现了 scalarane 型二倍半萜。夏威夷的 *C. petechialis* 的主要成分 spongin-16-one (71) 与海绵 *Chelonaplysilla violacea* 的代谢产物相同^[53]。从日本的 *C. inornata* 中得到的 8 个新化合物均为二倍半萜 (72 ~ 79), 其中的 5 个为 scalarane 型化合物 (75 ~ 79), 另外 3 个 (72 ~ 74) 为 scalarane 型化合物的 E 环重排产物。这些化合物在体外生物活性筛选实验中显示良好活性。其中, 化合物 73、78 对鼠淋巴瘤 L1210 和人上皮癌 KB 细胞株的 IC_{50} 值分别为 0.72、2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 0.35、3.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[70]。这些化合物显示的强烈的细胞毒活性, 说明其在动物体内可能的化学防御作用。

(3) 叶海牛科软体动物 (Phyllidiidae)

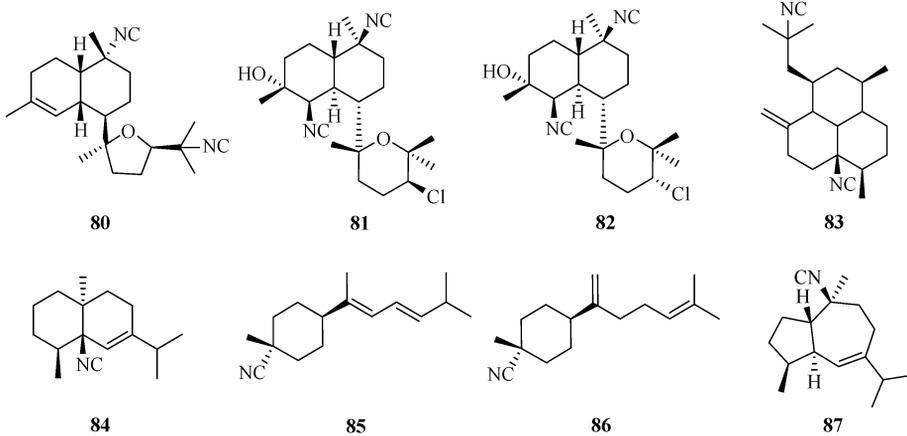
叶海牛科软体动物 (Phyllidiidae) 的表皮坚硬如革, 有尖锐的凸起。其表皮的腺体能够产生一种辛辣的乳白色分泌物, 对动物有重要的防卫作用。该科动物广泛分布于西印度洋到太平洋的广大海域, 部分生活在

地中海^[3]。

叶海牛科软体动物的次生代谢产物的特点脂溶性提取物中含有异脞、异硫脞取代的倍半萜,这些倍半萜具有强烈的细胞毒性^[4,5,7,14]。对该科软体动物及其所捕食的海绵的化学成分研究,发现软体动物中的这些化合物应当是来自其摄食的海绵中^[71~75]。对于 *Phyllidiella pustulosa* 及海绵 *Acanthella cavernosa* 的生物合成研究清楚表明,前者中的次生代谢产物是由后者转移而来^[76]。当软体动物受到攻击时,其体表腺体会分泌产生大量含有这些倍半萜的粘液,说明这些分子是软体动物防御体系的重要组成部分^[76]。近年来,对该科 3 种软体动物及其摄食的海绵的化学成分研究,进一步证实了上述论断。

从中国南海软体动物 *Phyllidiella pustulosa* 得到的 8 个化合物均含有异脞取代基 (80~87)^[77],其中 84、86、87 为新化合物。这些化合物中,除了 4 个倍半萜外 (84~87),还首次从该科动物中发现二萜化合物 (80~83)。所有化合物在表皮及内脏系统均有发现,两部分中的主要代谢产物都是新倍半萜 *ent-stylostelline* (84),其它的化合物则主要存在于表皮组织中。这说明软体动物的化合物是由食物中转移而来。

倍半萜 3-isocyanotheonellin (85)^[72~74] 及二萜 kalihinene (80)、kalihinol A (81)、E (82)^[78~82] 都曾从 *Acanthella* 属海绵得到过,最近从与该软体动物同一地点采集的 *Acanthella* 属海绵中,同样发现了 kalihinene (80) 和 kalihinol A (81)^[83]。基于以上因素,虽然发现 amphilectene (83) 的海绵不属于 *Acanthella* 属^[84,85],但仍可以推定 *P. pustulosa* 与 *Acanthella* 属海绵间的食物链关系。

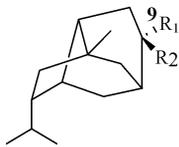


体外活性筛选试验中,二萜化合物 80~83 表现出一系列的防塞、抗菌、抗肿瘤和动物驱避作用^[77~82,84~88],这些事实说明,同倍半萜化合物一样,这些含有异脞基的二萜化合物也是组成动物化学防御的一部分。

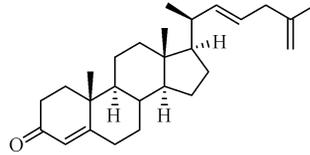
从印度尼西亚的同属动物 *P. varicosa* 中分离得到的是 5 个 9-异脞、硫脞或异硫脞取代的 pupukeanane 型倍半萜 (88~92) 和一个新的天然甾体 (93)^[89]。这是首次从海洋生物中得到 pupukeanane 型倍半萜的硫脞或异硫脞取代物。两个新倍半萜 (88,89) 是 C-9 的硫脞取代异构体,二者未能得到成功分离。实验发现,软体动物及其所摄食的海绵 *Axinyssa aculeata* 中的主要次生代谢产物完全相同,都是 88、89。说明软体动物中的化合物同样是由食物中转移而来。88、89 的混合物显示海虾毒性和抗菌活性,而且随着 89 比例的增高,混合物的活性显著增高,说明 89 具有更高的生物活性。有意思的是 89 大量存在于体表皮肤,而在消化系统中的含量却很低,这一现象说明动物在利用 89 作为防御性化学物质的同时也能防止该化合物对自身的毒性^[89]。

对本科的另一种软体动物 *Reticulidia fungia* 的化学成分研究,分离得到了 4 个偕氯亚胺取代的倍半萜 (94~97);其中,化合物 94、95 为新化合物,这是从海洋软体动物中首次发现具有偕氯亚胺取代的化合物^[90]。

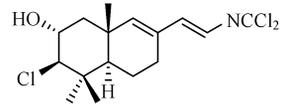
偕氯亚胺取代的倍半萜在自然界十分罕见,迄今仅从海绵中发现 10 个化合物^[71,91~93]。化合物 96、97 从海绵 *Pseudaxinyssa pitys* 和 *Stylorella aurantium* 中均曾得到过。生物合成实验发现,这些偕氯亚胺化合物应当是在海绵组织细胞内合成的,与海绵中的共生菌无关^[93]。因此,从软体动物发现的这些化合物应当是其从食



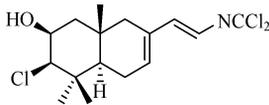
88 $R_1 = \text{SCN}$, $R_2 = \text{H}$
 89 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{SCN}$
 90 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{NCS}$
 91 $R_1 = \text{NC}$, $R_2 = \text{H}$
 92 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{NC}$



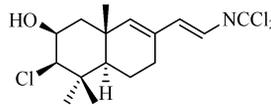
93



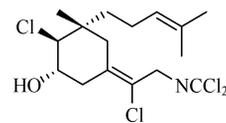
94



95



96



97

物中摄取的。这些化合物所表现出的细胞毒活性表明它们很可能是动物的化学防御性物质。

4 结语

本文试图将近年来有关后鳃亚纲海洋软体动物的研究概况展现给读者。通过对其化学成分和相应的生物活性研究,对草食性的无盾目软体动物 (Anaspidea)、囊舌目软体动物 (Sacoglossa)、以及肉食性的后鳃目软体动物 (Nudibranchia) 的基本情况有了进一步了解,得到的结论与其分类学和生态学结论完全吻合。裸鳃目软体动物看来主要是通过生物积累、生物转移、生物转化食物中的化学物质建立自身的化学防御体系,少数动物可以通过生物合成得到细胞毒性物质。囊舌目软体动物的化学防御性物质多为动物从海藻中吸收后经生物修饰而成,也有一些是动物经聚丙烯途径生物合成的。无盾目软体动物具有选择特定食物的本能,并能将所需化学物质由食物转移到自己体内,再通过化学修饰转化成自身防御体系的一部分。

海洋软体动物并不懂得化学知识,但它们却能通过选择适当的食物并从中汲取有用的化学物质从而有效的保护自己。这种由生物进化形成的化学防御策略,为人们从自然界寻找某种具有生物活性的化合物提供了一条简洁、有效的途径。正如试验中所发现的,来自软体动物的次生代谢产物显示出多种不同的生物活性,特别是细胞毒活性。另外,软体动物相对简单的生物代谢系统,也为科学家们深入研究其体内生物过程提供了便利条件。

References :

- [1] Thompson T E. In *Biology of Opisthobranch Molluscs*. London : The Ray Society, 1976. Vol. 1, 6 - 22.
- [2] Riedl R. *Fauna und Flora des Mittelmeeres*. Hamburg-Berlin : Verlag Paul Parey, 1983.
- [3] Rudman W B, Willan R C. Opisthobranchia. In : Beesley P L, Ross G J B, Wells A, eds. *Mollusca : The Southern Synthesis*. Fauna of Australia. Melbourne : CSIRO Publishing, Vol. 5, part B, 1998. 915 - 1035.
- [4] Faulkner D J. Marine natural products. *Natural Product Reports*, 2002, 19 (1) : 1 - 48.
- [5] Blunt J W, Copp B R, Munro M H G, et al. Marine natural products. *Natural Product Reports*, 2005, 22 (1) : 15 - 61.
- [6] Faulkner D J, Ghiselin M T. Chemical defense and evolutionary ecology of dorid nudibranchs and some other opisthobranch gastropods. *Marine Ecology Progress Series*, 1983, 13 : 295 - 301.
- [7] Karuso P. Chemical ecology of the nudibranchs. In : Scheuer P J, ed. *Bioorganic Marine Chemistry*. Berlin : Springer-Verlag, 1987. Vol. 1, 31 - 60.
- [8] Cimino G, Sodano G. The chemical ecology of Mediterranean opisthobranchs. *Chemica Scripta*, 1989, 29 : 389 - 394.
- [9] Faulkner D J. Chemical defenses of marine molluscs. In : Paul V J, ed. *Ecological Roles of Marine Natural Products*. Ithaca, NY : Comstock Publishing Associate, 1992. 118 - 163.
- [10] Cimino G, Sodano G. Marine Natural Products - Diversity and Biosynthesis. In : Scheuer P J, ed. *Topics in Current Chemistry*. Berlin : Springer-Verlag, 1993, Vol. 167, 77 - 115.
- [11] Cimino G, Ghiselin M T. Chemical defense and evolution in Sacoglossa (Mollusca : Gastropoda : Opisthobranchia). *Chemoecology*, 1998, 8 : 51 - 60.

- [12] Davies-Coleman M T , Garson M J. Marine polypropionates. *Natural Product Reports* ,1998 ,15 :477 — 493.
- [13] Cimino G , Ghiselin M T. Chemical defense and evolutionary trends in biosynthetic capacity among dorid nudibranchs (Mollusca : Gastropoda : Opisthobranchia). *Chemecology* ,1999 ,9 :187 — 207.
- [14] Cimino G , Fontana A , Gavagnin M. Marine opisthobranch molluscs : chemistry and ecology in sacoglossans and dorids. *Current Organic Chemistry* , 1999 ,3 :327 — 372.
- [15] Cimino G , Ciavatta M L , Fontana A , *et al.* Chapter 15. In : Tringali C ed. *Bioactive Compounds from Natural Sources : isolation , structure characterisation and biological properties*. London : Taylor & Francis Ltd ,2001. 577 — 637.
- [16] Gavagnin M , Fontana A. Diterpenes from marine opisthobranch molluscs. *Current Organic Chemistry* ,2000 ,4 :1201 — 1248.
- [17] Fontana A , Cimino G. Biosynthetic studies of secondary metabolites in marine opisthobranchs. *Recent Research Developments in Organic Chemistry* ,2001 ,5 :89 — 105.
- [18] Carefoot T H. Aplysia : its biology and ecology. *Oceanography and Marine Biology. An Annual Review* ,1987 ,25 :167 — 284.
- [19] Yamada K , Kigoshi H. Bioactive compounds from the sea hares of two genera : *Aplysia* and *Dolabella*. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* , 1997 ,70 :1479 — 1489.
- [20] Pettit G R , Kamano Y , Herald C L , *et al.* Isolation of dolastatins 10 — 15 from the marine mollusk *Dolabella auricularia*. , *Tetrahedron* ,1993 ,49 :9151 — 9170.
- [21] Pettit , G. R. The Dolastatins. In : Herz W , Kirby G W , Moore R E , *et al.* eds. *Progress in the Chemistry of Organic natural Products*. Vienna : springer-Verlag ,1997. Vol. 70 ,1 — 79.
- [22] Pettit G R , Xu J P , Hogan F , *et al.* Isolation and structure of the human cancer cell growth inhibitory cyclodepsipeptide dolastatin 16. *Journal of Natural Products* ,1997 ,60 :752 — 754.
- [23] Pettit G R , Xu J P , Hogan F , *et al.* Antineoplastic agents 369. Isolation and structure of dolastatin 17. *Heterocycles* ,1998 ,47 :491 — 496.
- [24] Pettit G R , Xu J P , Williams M D , *et al.* Antineoplastic agents 370. Isolation and structure of dolastatin 18. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* ,1997 ,7 :827 — 832.
- [25] Margolin K , Longmate J , Synold T W , *et al.* Dolastatin-10 in metastatic melanoma : a phase II and pharmacokinetic trial of the California Cancer Consortium. *Investigational New Drugs* ,2001 ,19 :335 — 340.
- [26] Dang L H , Bettegowda C , Huso D L , *et al.* Combination bacteriolytic therapy for the treatment of experimental tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ,2001 ,98 :15155 — 15160.
- [27] Ebbinghaus S W , Dunn H , Jennings L , *et al.* A phase I and pharmacokinetic study of the dolastatin 15 analog , ILX651. *Proceedings of the American Association for Cancer Research* ,2002 ,43 :552.
- [28] Smyth J , Boneterre M E , Schellens J , *et al.* Activity of the dolastatin analogue , LU103793 , in malignant melanoma. *Annals of Oncology* ,2001 ,12 :509 — 511.
- [29] Pettit G R , Xu J-P , Doubek D L , *et al.* Antineoplastic Agents. 510. Isolation and structure of dolastatin 19 from the gulf of California Sea hare *Dolabella auricularia*. *Journal of Natural Products* ,2004 ,67 :1252 — 1255.
- [30] Sone H , Kigoshi H , Yamada K , Aurisides A and B , cytotoxic macrolide glycosides from the Japanese Sea hare *Dolabella auricularia*. *Journal of Organic Chemistry* ,1996 ,61 :8956 — 8960.
- [31] Barchi J J , Jr Moore R E , Patterson G M L. Acutiphycin and 20 ,21-didehydroacutiphycin , new antineoplastic agents from the cyanophyte *Oscillatoria acutissima*. *Journal of the American Chemical Society* ,1984 ,106 :8193 — 8197.
- [32] Yotsu-Yamashita M , Haddock R L , Yasumoto T. Polycavernoside A : a novel glycosidic macrolide from the red alga *Polycavernosa tsudai* (*Gracilaria edulis*). *Journal of the American Chemical Society* ,1993 ,115 :1147 — 1148.
- [33] Yotsu-Yamashita M , Seki T , Paul V J , *et al.* Four new analogs of polycavernoside. *Tetrahedron Letters* ,1995 ,36 :5563 — 5566.
- [34] Lin G , Qi Z. Opisthobranchia. In : Huang Z ed. *Marin Species and Their Distributions in China's Sea*. Beijing : China Ocean Press Publishing , 1994. 458 — 476.
- [35] Lin H W , Zhang C , Yi Y Y , *et al.* Studies on antineoplastic constituents from marine mollusc sea hare (I). *Chinese Journal of Marine Drugs* , 2001 ,20 (3) :3 — 6.
- [36] Lin H W , Tang H F , Liu G L , *et al.* Studies on antineoplastic constituents from marine mollusc sea hare (II). *Academic Journal of Second Military Medical University* ,2002 ,23 :243 — 245.
- [37] Ortega M J , Zubía E , Salvá J. New polyhalogenated monoterpenes from the sea hare *Aplysia punctata*. *Journal of Natural Products* ,1997 ,60 :482 — 484.
- [38] Ireland C , Scheuer P J. Phytosynthetic marine molluscs : *In vivo* ¹⁴C incorporation into metabolites of the sacoglossan *Placobranchus ocellatus*. *Science* ,1979 ,205 :922 — 923.
- [39] Fu X , Hong E P , Schmitz F J. New polypropionate pyrones from the Philippine sacoglossan mollusc *Placobranchus ocellatus*. *Tetrahedron* ,2000 ,56 :8989 — 8993.
- [40] Ireland C , Faulkner D J. The metabolites of the marine molluscs *tridachiella diomedea* and *tridachia crispate*. *Tetrahedron* ,1981 ,37 :233 — 240.

- [41] Gavagnin M, Spinella A, Castelluccio F, *et al.* Polypropionates from the Mediterranean mollusk *Elysia timida*. *Journal of Natural Products*, 1994, 57 :298 – 304.
- [42] Gavagnin M, Mollo E, Cimino G, *et al.* A new γ -dihydropyrone-propionate from the caribbean sacoglossan *Tridachia crispate*. *Tetrahedron Letters*, 1996, 37 :4259 – 4262.
- [43] Gavagnin M, Mollo E, Castelluccio F, *et al.* A novel dietary sesquiterpene from the marine sacoglossan *Tridachia crispate*. *Natural Product Letters*, 1997, 10 :151 – 156.
- [44] Gosliner T M ed. Nudibranch of Southern Africa, A guide to the opisthobranch molluscs of Southern Africa. Monterey, California :Sea challengers, 1987. 109 – 112.
- [45] Pika J, Faulkner D J. Four sesquiterpenes from the South African nudibranch *Leminda millecra*. *Tetrahedron*, 1994, 50 :3065 – 3070.
- [46] McPhail K L, Davies-Coleman M T, Starmer J. Sequestered chemistry of the arminacean nudibranch *Leminda millecra* in Algoa Bay, South Africa. *Journal of Natural Products*, 2001, 64 :1183 – 1190.
- [47] Nagashima F, Momosaki S, Watanabe Y, *et al.* Sesquiterpenoids from the liverworts *Bazzania trilobata* and *Porella canariensis*. *Phytochemistry*, 1996, 42 :1361 – 1366.
- [48] Warmers U, Konig W A. Sesquiterpene constituents of the liverwort *Bazzania trilobata*. *Phytochemistry*, 1999, 52 :99 – 104.
- [49] Weinheimer A J, Schmitz F J, Ciereszko L S. The occurrence of terpenoid compounds in gorgonians. In :Freudenthal H D ed. *Transactions of the Drugs from the Sea Symposium*. Washington, D C :Marine Technology Society, 1967. 135 – 140.
- [50] Kashman Y. 8-Methoxy and 5-hydroxy-8-methoxy-calamenenes from the marine gorgonian *Subergorgia hicksoni*. *Tetrahedron*, 1979, 35 :263 – 266.
- [51] Bowden B F, Braekman J C, Coll J C, *et al.* Studies of Australian soft corals XX. A new sesquiterpene furan from soft corals of the family Xeniidae and an examination of *Clavularia inflata* from North Queensland waters. *Australian Journal of Chemistry*, 1980, 33 :927 – 932.
- [52] Chan W R, Tinto W F, Moore R. New germacrane derivatives from gorgonian octocorals of the genus *Pseudopterorgia*. *Tetrahedron*, 1990, 46 :1499 – 1502.
- [53] Karuso P, Scheuer P J. Natural products from three nudibranchs : *Nembrotha kubaryana*, *Hypselodoris infucata* and *Chromodoris petechialis*. *Molecules*, 2002, 7 :1 – 6.
- [54] Gavagnin M, Ungur N, Castelluccio F, *et al.* New minor diterpenoid diacylglycerols from the skin of the nudibranch *Anisodoris fontaini*. *Journal of Natural Products*, 1999, 62 :269 – 274.
- [55] Gavagnin M, Ungur N, Castelluccio F, Cimino G. Novel verrucosins from the skin of the Mediterranean nudibranch *Doris verrucosa*. *Tetrahedron*, 1997, 53 :1491 – 1504.
- [56] Zubía E, Gavagnin M, Crispino A, *et al.* Diastereoisomeric ichthyotoxic acylglycerols from the dorsum of two geographically distinct populations of *Archidoris nudibranchs*. *Experientia*, 1993, 49 :268 – 271.
- [57] Graziani E I, Andersen R J, Krug P J, *et al.* Stable isotope incorporation evidence for the de novo biosynthesis of terpenoid acid glycerides by dorid nudibranchs. *Tetrahedron*, 1996, 52 :6869 – 6878.
- [58] Gavagnin M, De Napoli A, Castelluccio F, *et al.* Austroborin-A and -B : first tricyclic diterpenoid 2'-monoglyceryl esters from an Antarctic nudibranch. *Tetrahedron Letters*, 1999, 40 :8471 – 8475.
- [59] Gavagnin M, De Napoli A, Cimino G, *et al.* Absolute configuration of diterpenoid diacylglycerols from the Antarctic nudibranch *Austroboris kerguelenensis*. *Tetrahedron : Asymmetry*, 1999, 10 :2647 – 2650.
- [60] Gavagnin M, Carbone M, Mollo E, *et al.* Further chemical studies on the Antarctic nudibranch *Austroboris kerguelenensis* : new terpenoid acylglycerols and revision of the previous stereochemistry. *Tetrahedron*, 2003, 59 :5579 – 5583.
- [61] Nakamura H, Wu H, Ohizumi Y, *et al.* Agelasine-A, -B, -C and -D, novel bicyclic diterpenoids with a 9-methyladeninium unit possessing inhibitory effects on Na⁺/K⁺-ATPase from the Okinawa sea sponge *Agelas* sp. *Tetrahedron Letters*, 1984, 25 :2989 – 2992.
- [62] Gavagnin M, Carbone M, Mollo E, *et al.* Austroborin and austroborin acid : nor-sesquiterpenes with a new carbon skeleton from the Antarctic nudibranch *Austroboris kerguelenensis*. *Tetrahedron Letters*, 2003, 44 :1495 – 1498.
- [63] Fontana A, Cavaliere P, Wahidulla S, *et al.* A new antitumor isoquinoline alkaloid from the marine nudibranch *Jorunna funebris*. *Tetrahedron*, 2000, 56 :7305 – 7308.
- [64] Rogers D J, Paul V J. Chemical defences of three *Glossodoris nudibranchs* and their dietary Hyrtios sponges. *Marine Ecology Progress Series*, 1991, 77 :221 – 232.
- [65] Avila C, Paul V J. Chemical ecology of the nudibranch *Glossodoris pallida* : is the location of diet-derived metabolites important for defense? *Marine Ecology Progress Series*, 1997, 150 :171 – 180.
- [66] Fontana A, Cavaliere P, Ungur N, *et al.* New scalaranes from the nudibranch *Glossodoris atomarginata* and its sponge prey. *Journal of Natural Products*, 1999, 62 :1367 – 1370.
- [67] Fontana A, Mollo E, Ortea J, *et al.* Scalarane and homoscalarane compounds from the nudibranchs *Glossodoris sedna* and *Glossodoris dalli* : chemical and biological properties. *Journal of Natural Products*, 2000, 63 :527 – 530.

- [68] Gavagnin M, Mollo E, Docimo T, *et al.* Scalarane metabolites of the nudibranch *Glossodoris rufomarginata* and its dietary sponge from the South China Sea. *Journal of Natural Products*, 2004, 67 :2104—2107.
- [69] Terem B, Scheuer P J. Scalaradiol derivatives from the nudibranch *Chromodoris youngbleuthi* and the sponge *Spongia occania*. *Tetrahedron*, 1986, 42 :4409—4412.
- [70] Miyamoto T, Sakamoto K, Amano H, *et al.* New cytotoxic sesterterpenoids from the nudibranch *Chromodoris inornata*. *Tetrahedron*, 1999, 55 :9133—9142.
- [71] Hirota H, Okino T, Yoshimura E, *et al.* Five new antifouling sesquiterpenes from two marine sponges of the genus *Axinyssa* and the nudibranch *Phyllidia pustulosa*. *Tetrahedron*, 1998, 54 :13971—13980.
- [72] Gulavita N K, de Silva E D, Hagadone M R, *et al.* Nitrogenous bisabolene sesquiterpenes from marine invertebrates. *Journal of Organic Chemistry*, 1986, 51 :5136—5139.
- [73] Fusetani N, Wolstenholme H J, Matsunaga S, *et al.* Two new sesquiterpene isonitriles from the nudibranch, *phyllida pustulosa*. *Tetrahedron Letters*, 1991, 32 :7291—7294.
- [74] Kassuhlke K E, Potts B C M, Faulkner D J. New nitrogenous sesquiterpenes from two Philippine nudibranchs, *Phyllidia pustulosa* and *P. varicosa*, and from a Palauan sponge, *Halichondria cf. lendenfeldi*. *Journal of Organic Chemistry*, 1991, 56 :3747—3750.
- [75] Wright A D. GC-MS and NMR analysis of *Phyllidiella pustulosa* and one of its dietary sources, the sponge *Phakellia carduus*. *Comparative Biochemistry & Physiology*, 2003, 134A :307—313.
- [76] Dumdei E J, Flowers A E, Garson M J, *et al.* The Biosynthesis of sesquiterpene isocyanides and isothiocyanates in the marine sponge *Acanthella cavernosa* (Dendy)—evidence for dietary transfer to the dorid nudibranch *Phyllidiella Pustulosa*. *Comparative Biochemistry & Physiology*, 1997, 118 A :1385—1392.
- [77] Manzo E, Ciavatta M L, Gavagnin M, *et al.* Isocyanide terpene metabolites of *Phyllidiella pustulosa*, a nudibranch from the South China Sea. *Journal of Natural Products*, 2004, 67 :1701—1704.
- [78] Fusetani N, Yasumuro K, Kawai H, *et al.* Kalihinene and isokalihinol B, cytotoxic diterpene isonitriles from the marine sponge *Acanthella klethra*. *Tetrahedron Letters*, 1990, 31 :3599—3602.
- [79] Chang C W J, Patra A, Roll D M, *et al.* Kalihinol-A, a highly functionalized diisocyno diterpenoid antibiotic from a sponge. *Journal of the American Chemical Society*, 1984, 106 :4644—4646.
- [80] Patra A, Chang C W J, Scheuer P J, *et al.* An unprecedented trisocyno diterpenoid antibiotic from a sponge. *Journal of the American Chemical Society*, 1984, 106 :7981—7983.
- [81] Chang C W J, Patra A, Baker J A, *et al.* Kalihinols, multifunctional diterpenoid antibiotics from marine sponges *Acanthella* spp. *Journal of the American Chemical Society*, 1987, 109 :6119—6123.
- [82] Shimomura M, Miyaoka H, Yamada Y. Absolute configuration of marine diterpenoid kalihinol. *Tetrahedron Letters*, 1999, 40 :8015—8017.
- [83] Yan X H, Song G Q, Zhou X-H, *et al.* Studies on the chemical constituents of marine sponge *Acanthella* sp. from the South China Sea. *Natural Product Research & Development*, 2003, 15 :199—202.
- [84] Wratten S J, Faulkner D J, Hirotsu K, *et al.* Diterpenoid isocyanides from the marine sponge *hymeniacionon amphilecta*. *Tetrahedron Letters*, 1978, 19 :4345—4348.
- [85] Ciavatta M L, Fontana A, Puliti R, *et al.* Structures and absolute stereochemistry of isocyanide and isothiocyanate amphilectenes from the Caribbean sponge *Cribochalina* sp. *Tetrahedron*, 1999, 55 :12629—12636.
- [86] Okino T, Yoshimura E, Hirota H, *et al.* Antifouling kalihinenes from the marine sponge *Acanthella cavernosa*. *Tetrahedron Letters*, 1995, 36 :8637—8640.
- [87] Okino T, Yoshimura E, Hirota H, *et al.* New Antifouling kalihipyranes from the marine sponge *Acanthella cavernosa*. *Journal of Natural Products*, 1996, 59 :1081—1083.
- [88] Hirota H, Tomono Y, Fusetani N. Terpenoids with antifouling activity against barnacle larvae from the marine sponge *Acanthella cavernosa*. *Tetrahedron*, 1996, 52 :2359—2368.
- [89] Yasman, Edrada R A, Wray V, *et al.* New 9-thiocyanatopupekeanane sesquiterpenes from the nudibranch *Phyllidia varicosa* and its sponge-prey *Axinyssa aculeate*. *Journal of Natural Products*, 2003, 66 :1512—1514.
- [90] Tanaka J, Higa T. Two new cytotoxic carbonimidic dichlorides from the nudibranch *Reticulidia fungia*. *Journal of Natural Products*, 1999, 62 :1339—1340.
- [91] Wratten S J, Faulkner D J, Van Engen D, *et al.* A vinyl carbonimidic dichloride from the marine sponge *Pseudaxinyssa pitys*. *Tetrahedron Letters*, 1978, 19 :1391—1394.
- [92] Wratten S J, Faulkner D J. Minor carbonimidic dichlorides from the marine sponge *Pseudaxinyssa pitys*. *Tetrahedron Letters*, 1978, 19 :1395—1398.
- [93] Simpson J S, Raniga P, Garson M J. Biosynthesis of dichloroimines in the tropical marine sponge *stylotella aurantium*. *Tetrahedron Letters*, 1997, 38 :7947—7950.