海洋蓝藻 *Okeanomitos corallinicola* 中的一个 anabaenopeptin 类新环肽 okeanopeptin A

黄华庆[1,2], 梁莉芬[1,2], 李海艳[1,2], 陆 璐[1,2], 罗小卫[1,2], 高程海[1,2], 刘永宏[1,2], 罗肇河[3*], 李仁辉[4], 徐新亚[1,2*]

(1. 广西中医药大学海洋药物研究院, 广西海洋药物重点实验室, 广西 南宁 530200; 2. 海洋中药资源高效利用广西高校工程研究中心, 广西 南宁 530200; 3. 厦门理工学院环境科学与工程学院, 福建 厦门 361024; 4. 温州大学生命与环境科学学院, 浙江 温州 325035)

摘要: 蓝藻是发现新颖化学结构和生物活性先导化合物的重要资源。本研究从北部湾来源的新属海洋蓝藻 *Okeanomitos corallinicola* 的培养产物中, 分离得到一个 anabaenopeptin 类新环肽, 命名为 okeanopeptin A (**1**)。通过综合运用核磁共振波谱、高分辨质谱以及化学衍生化方法, 明确了该化合物的平面结构与绝对构型。该化合物为首例含有 *N*-甲基苯丙氨酸结构单元的 anabaenopeptin 类化合物。活性研究表明, okeanopeptin A 对羧肽酶 A 具有弱的抑制作用。

关键词: 海洋蓝藻; *Okeanomitos corallinicola*; 环肽; anabaenopeptin; 羧肽酶 A 抑制

中图分类号: R284 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)04-1301-05

Okeanopeptin A, a new anabaenopeptin from marine cyanobacterium *Okeanomitos corallinicola*

HUANG Hua-qing[1,2], LIANG Li-fen[1,2], LI Hai-yan[1,2], LU Lu[1,2], LUO Xiao-wei[1,2], GAO Cheng-hai[1,2], LIU Yong-hong[1,2], LUO Zhao-he[3*], LI Ren-hui[4], XU Xin-ya[1,2*]

(*1. Institute of Marine Drugs/Guangxi Key Laboratory of Marine Drugs, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. University Engineering Research Center of High-Efficient Utilization of Marine Traditional Chinese Medicine Resources, Nanning 530200, China; 3. School of Environmental Science and Engineering, Xiamen University of Technology, Xiamen 361024, China; 4. College of Life and Environmental Science, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China*)

Abstract: Cyanobacteria are an important source of novel chemical structures and bioactive lead compounds. A new anabaenopeptin, okeanopeptin A (**1**), was isolated from the culture products of a new genus of marine cyanobacterium *Okeanomitos corallinicola*. Its planar structure and absolute configuration were elucidated through extensive spectroscopic analysis including NMR and HRESIMS, as well as chemical derivatization. This compound represents the first reported anabaenopeptin incorporating an *N*-methylphenylalanine residue. Biological evaluation revealed that okeanopeptin A exhibited weak inhibitory activity against carboxypeptidase A.

Key words: marine cyanobacterium; *Okeanomitos corallinicola*; cyclic peptide; anabaenopeptin; carboxypeptidase A inhibition

收稿日期: 2025-10-16; 修回日期: 2025-12-14.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目 (2024GXNSFAA010403); 广西科技计划项目 (桂科 AA23073011); 国家自然科学基金资助项目 (42066006); 广西“八桂之光”访学研修计划 (科技人才专项) 项目; 中药学广西一流学科 (桂教科研[2022]1 号).

*通讯作者 Tel: 86-771-4733826, E-mail: luozhaohe@xmut.edu.cn; xuxy@gxtcmu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-1231

蓝藻, 又称蓝细菌, 是地球上最古老的生物之一, 不仅具有重要的生态学价值, 也是新颖化学结构与活性先导化合物的重要来源。迄今, 从蓝藻中已分离鉴定超过 1 000 个天然产物[1,2]。其中, 肽类是其最典型的次生代谢产物, 占比超过 60%[1]。这类化合物通常具有显著的生物活性, 例如从海洋蓝藻 *Symploca* 和 *Lyngbya* 属中发现的线性五肽 dolastatin 10。该化合物最初从印度洋海兔 *Dolabella auricularia* 中分离得到, 后被证实其真正的生物合成来源为共生的蓝藻[3]。Dolastatin 10 可通过靶向微管蛋白、激活 p53/p21 信号通路及调控细胞周期蛋白, 进而诱导细胞凋亡, 发挥强大的抗肿瘤作用[4]。以其为骨架衍生开发的药物已有 6 个获批上市, 多个衍生物正处于 I～III 期临床研究阶段[5], 充分展现了蓝藻活性肽的巨大药用潜力。

在众多蓝藻源肽类化合物中, anabaenopeptins 是一类由非核糖体肽合成酶 (NRPS) 途径产生的特征性环肽, 广泛分布于鱼腥藻属 (*Anabaena*)、念珠藻属 (*Nostoc*)、微囊藻属 (*Microcystis*)、浮丝藻属 (*Planktothrix*) 及鞘丝藻属 (*Lyngbya*) 等陆生与海洋蓝藻中, 目前已有超过 150 个成员被报道[6]。该类化合物具有高度保守的母核结构, 由一个环五肽通过脲基与第 6 个氨基酸相连构成。其中, 环五肽内包含一个甲基化氨基酸, 且与脲基相连的为一个构型保守的 *D*-赖氨酸残基 (图 1A)[7]。研究表明, anabaenopeptins 类化合物主要表现出蛋白酶、磷酸酶及羧肽酶等抑制活性, 从而产生抗肿瘤与生物防御等功能[8,9]。

为发掘北部湾特色海洋微生物资源中的活性成分, 本研究前期从广西北海涠洲岛的沉积物中分离得到一株海洋蓝藻。通过综合形态学与分子生物学 (16S rRNA、16S-23S ITS 及全基因组序列) 分析, 该藻株被鉴定为一个新属, 并命名为 *Okeanomitos corallinicola*[10]。生物信息学分析预测其基因组中含有 anabaenopeptins 类环肽的生物合成基因簇。为验证其代谢潜能并发现新结构, 作者对该藻株进行了大规模培养, 并开展了其化学成分研究。本文报道从中分离鉴定的一个结构新颖的 anabaenopeptin 类环肽化合物 okeanopeptin A (**1**), 该化合物为首次报道含有 *N*-甲基苯丙氨酸的 anabaenopeptin, 并对其羧肽酶 A 抑制活性与细胞毒性进行了初步评价。

结果与讨论

1 化合物结构鉴定

化合物 **1** 为白色无定形粉末。根据 HRESIMS 显示其准分子离子峰 *m/z* 900.485 5 (计算值 $[M+H]^+$ 900.486 6), 确定化合物 **1** 的分子式为 $C_{48}H_{65}N_7O_{10}$。^{1}H NMR 数据 (表 1, 溶剂为 DMSO-d_6) 显示化合物 **1** 主要有 6 个活泼氢质子信号 (δ_H 8.92, 8.69, 7.35, 6.74, 6.47, 6.28), 13 个芳基烃质子信号 (δ_H 6.63～7.26), 6 个氨基酸 α 碳上的质子信号 (δ_H 5.09, 4.39, 4.23, 3.98, 3.89, 3.85), 1 个 N-CH_3 质子信号 (δ_H 2.77) 和 4 个甲基质子信号 (δ_H 0.71, 0.80～0.83); ^{13}C NMR 谱图 (表 1, 溶剂为 DMSO-d_6) 能明显看到有 6 个羰基信号 (δ_C 174.1, 172.8, 172.2, 172.1, 171.1, 169.6) 和 1 个脲基碳信号 (δ_C 157.4)。上述信息表明化合物 **1** 可能是个六肽类化合物。^{1}H-^{1}H COSY 和 HMBC 谱图 (图 2) 清楚显示了各组成氨基酸的结构, 如 ^{1}H-^{1}H COSY 谱图显示赖氨酸 H-2 (δ_H 3.89) 与 α-NH (δ_H 6.47) 和 H-3 (δ_H 1.58) 相关、H-5 (δ_H 1.46, 1.40) 与 H-4 (δ_H 1.32, 1.13) 和 H-6 (δ_H 3.57, 2.81) 相关、ε-NH (δ_H 7.35) 与 H-6 相关, HMBC 谱图显示赖氨酸 H-2 与 C-1 (δ_C 172.2)、C-3 (δ_C 31.8)、C-4 (δ_C 20.4) 相关、ε-NH 与 C-5 (δ_C 28.3)、C-6 (δ_C 38.3) 相关, 从而确定了赖氨酸的结构。采用相同方法, 推测化合物存在 1 个赖氨酸 (Lys1)、2 个高酪氨酸 (Hty2 和 Hty4)、1 个 *N*-甲基苯丙氨酸 (NMe-Phe3)、1 个异亮氨酸 (Ile5) 和 1 个缬氨酸 (Val6)。HMBC 谱图中赖氨酸 ε-NH 与 Hty2 C-1 (δ_C 171.1) 相关、α-NH 与脲基碳 (δ_C 157.4) 相关, 缬氨酸 α-NH (δ_H 6.28) 与脲基碳相关, 表明 **1** 可能是 anabaenopeptin 类环肽[7]。另外 HMBC 谱图中 Hty2

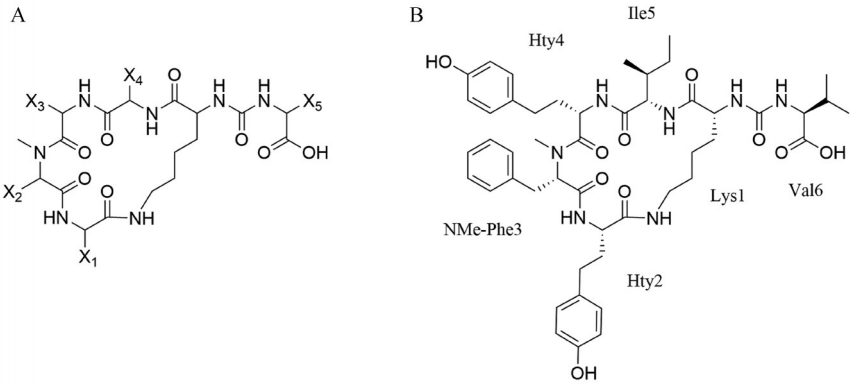


Figure 1 The general structure of anabaenopeptins. X: Different amino acids residue (A) and the chemical structure of okeanopeptin A (B)

的 α-NH (δ_H 8.92) 与 NMe-Phe3 C-1 (δ_C 169.6) 相关、*N*-甲基苯丙氨酸甲基质子 (δ_H 2.77) 与 Hty4 C-1 (δ_C 172.8) 相关、Hty4 α-NH (δ_H 8.69) 与 Ile5 C-1 (δ_C 172.1) 相关、异亮氨酸 α-NH (δ_H 6.74) 与 Lys1 C-1 相关 (图 2A), ROESY 谱图显示缬氨酸 α-NH 与赖氨酸 α-NH 相关、赖氨酸 ε-NH 与 Hty2 H-2 (δ_H 4.23) 相关、Hty2 α-NH 与 *N*-甲基苯丙氨酸 H-2 (δ_H 5.09) 相关、*N*-甲基苯丙氨酸甲基质子 (δ_H 2.77) 与 Hty4 H-2 (δ_H 4.39) 相关、Hty4 α-NH 与异亮氨酸 H-2 (δ_H 3.85) 相关、异亮氨酸 α-NH 与赖氨酸 H-2 相关 (图 2B), 从而推测出 **1** 的各氨基酸片段的连接顺序为 Val6-CO-环-(Lys1-Hty2-NMe Phe3-Hty4-Ile5)。HRESIMS/MS 的离子碎片裂解信息 (图 3) 也验证了结构的正确性。以 CD_3OD 为溶剂的核磁数据 (表 1) 分析结果也与上述结果一致。

通过比对化合物 **1** 与标准氨基酸的 Marfey 反应产物的 LC-MS 分子离子峰和保留时间, 确定组成氨基酸的构型分别是 *D*-Lys1、*L*-Hty2、NMe-*L*-Phe3、*L*-Hty4、*L*-allo-Ile/Ile5、*L*-Val。Ile5 无法通过该方法判定是 *L*-异

Table 1 ^{1}H (500 MHz) and ^{13}C NMR (125 MHz) data of compound **1** ([a]Recorded in DMSO-d_6; [b]Recorded in CD_3OD; [c]Overlapped)

Unit	No.	Type	δ_C [a]	δ_H *J* (Hz) [a]	δ_C [b]	δ_H *J* (Hz) [b]
Lys1	1	C	172.2		176.1	
	2	CH	54.8	3.89 ovp [c]	56.3	4.05 m
	3	CH_2	31.8	1.58 m	32.5	1.69 m
						1.85 m
	4	CH_2	20.4	1.32 m	21.6	1.51 m
				1.13 m		1.20 m
	5	CH_2	28.3	1.46 ovp	29.4	1.60 m
				1.40 ovp		1.52 m
	6	CH_2	38.3	3.57 m	40.1	3.73 m
				2.81 ovp		2.96 m
		ε-N*H*		7.35 m		
		α-N*H*		6.47 br s		
Hty2	1	C	171.1		174.5	
	2	CH	52.7	4.23 t, 9.1	54.8	4.45 m
	3	CH_2	34.5	2.11 m	35.9	2.22 m
	4	CH_2	31.1	1.79 m	33.1	1.91 m
				2.31 m		2.43 m
	5	C	131.4		133.2	
	6	CH	129.1	6.88 d, 7.8	130.3	6.93 dd, 8.5, 1.8
	7	CH	115	6.63 d, 7.8	116.1	6.66 d, 8.5
	8	C	155.4		156.7	
	9	CH	115	6.63 d, 7.8	116.1	6.66 d, 8.5
	10	CH	129.1	6.88 d, 7.8	130.3	6.93 dd, 8.5, 1.8
		NH		8.92 d, 8.9		
NMe-Phe3	1	C	169.6		172.2	
	2	CH	62.1	5.09 dd, 11.0, 2.8	64.4	5.22 dd, 11.2, 3.0
	3	CH_2	33.4	3.12 m	34.8	3.22 dd, 14.2, 3.0
				2.96 m		3.07 dd, 14.2, 11.2
	4	C	138.2		139.2	
	5	CH	129.3	7.20 d, 7.2	130.4	7.19 d, 7.3
	6	CH	128.5	7.25 d, 7.2	130.1	7.25 d, 7.3
	7	CH	126.7	7.03 t, 6.9	128.4	7.04 t, 7.3
	8	CH	128.5	7.25 d, 7.2	130.1	7.25 d, 7.3
	9	CH	129.3	7.20 d, 7.2	130.4	7.19 d, 7.3
	10	*N*-CH_3	29.2	2.77 s	30.6	2.95 s
Hty4	1	C	172.8		174.5	
	2	CH	48.5	4.39 d, 5.6	50.5	4.47 m
	3	CH_2	31.4	1.21 m	32.4	1.38 m
				0.27 m		0.25 m
	4	CH_2	30.3	2.43 m	32	2.60 m
				2.18 m		2.25 m
	5	C	130.9		132.9	
	6	CH	129.3	6.88 d, 7.8	130.8	6.93 dd, 8.4, 1.8
	7	CH	114.8	6.68 d, 7.8	115.8	6.71 d, 8.4
	8	C	155.3		156.6	
	9	CH	114.8	6.68 d, 7.8	115.8	6.71 d, 8.4
	10	CH	129.3	6.88 d, 7.8	130.8	6.93 dd, 8.4, 1.8
		NH		8.69 br s		
Ile5	1	C	172.8		172.2	
	2	CH	56.8	3.85 ovp	59.6	3.84 d, 9.6
	3	CH	35.7	1.53 ovp	36.8	1.65 m
	4	CH_2	24.8	1.39 ovp	26.9	1.45 m
				1.00 m		1.05 m
	5	CH_3	10.5	0.71 t, 6.2	10.9	0.80 t, 7.3
	6	CH_3	15.1	0.83 d, 5.5	15.9	0.92 d, 6.7
		NH		6.74 br s		
Val6	1	C	174.1		174.8	
	2	CH	58.3	3.98 br s	59.8	4.14 m
	3	CH	30.8	1.99 m	32	2.18 m
	4	CH_3	19.3	0.83 d, 5.5	20	0.94 d, 6.7
	5	CH_3	17.6	0.80 d, 6.2	17.5	0.87 d, 6.7
		NH		6.28 br s		
Ureido CO		C	157.4		159.8	

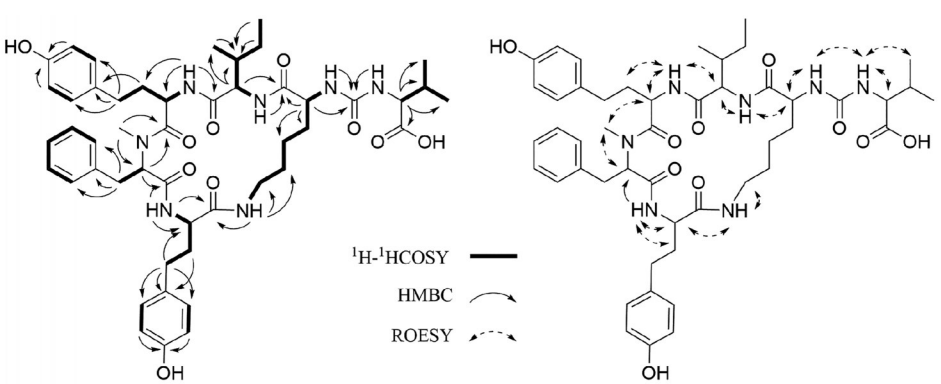


Figure 2 Key ^{1}H-^{1}H COSY, HMBC and ROESY correlations of compound **1** (in DMSO-d_6)

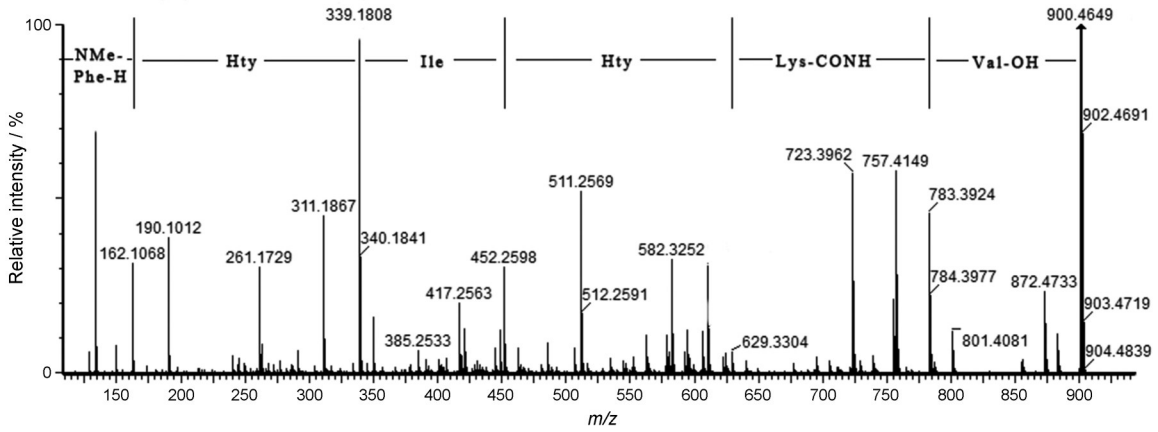


Figure 3 The HRESI MS/MS fragmentation pattern of compound **1**

亮氨酸 (*L*-Ile) 还是 *L*-别异亮氨酸 (*L*-allo-Ile), 进一步通过高效液相色谱手性柱分析 (Lux i-Amylose-1, 美国 Phenomenex), 正己烷−异丙醇 (0.1% 甲酸) 3%～10% 梯度洗脱, 根据保留时间差异确定为 *L*-异亮氨酸。从而确定化合物 **1** 的化学结构, 命名为 okeanopeptin A (图 1B)。

Anabaenopeptin 类环肽中的甲基化氨基酸通常是丙氨酸, 其次是高酪氨酸和天冬氨酸等[6], 这是首次报道含有 *N*-甲基苯丙氨酸的 anabaenopeptin 类化合物。

2 生物活性

在 100 μmol·L^{-1}浓度时, 化合物 **1** 对羧肽酶 A 的抑制率为 66.9%, 显示出弱抑制作用。羧肽酶 A 是锌依赖性蛋白酶, 可特异性识别和水解 C 端残基处具有疏水侧链的肽, 在许多生理和病理条件下发挥重要作用, 可作为开发锌蛋白酶抑制剂的模型酶[11]。

在 100 μmol·L^{-1}浓度时, 化合物 **1** 对人高转移性肝癌细胞 MHCC-97H、人结肠癌细胞 HT-29、人结直肠腺癌上皮细胞 DLD-1、人宫颈癌细胞 HeLa 和人正常肝细胞 L02 均未表现出明显抑制作用, 表明细胞毒性较小。

实验部分

Eyela-1100V-W 型旋转蒸发仪 (日本东京理化株式会社); ZYJ-S 型超净工作台 (苏州净化设备公司); Bruker AVANCE-500 MHz 超导核磁共振仪 (德国布鲁克公司); MLS-3781L-PC 型高压灭菌锅 (普和希健康医疗器械上海有限公司); 高速离心机 (南宁赛飞仪器有限公司); 纯水仪 (成都优普仪器设备有限公司); 中压制备色谱仪 (北京赛普瑞思液相色谱仪); Prominnence LC-2030 型高效液相色谱仪 (日本岛津公司); Xevo G2 QTof 型高分辨质谱仪 (美国 Waters 公司); J-1500 型圆二色谱仪 (日本 JASCO 公司); Digipol-P630 全自动微量旋光仪 (上海佳航仪器仪表有限公司); SYNERGY H1 型酶标仪 (美国 BioTek 公司); 薄层色谱及柱色谱用硅胶 (烟台江友硅胶有限公司)。

1 藻株来源

蓝藻藻株分离自广西涠洲岛沉积物 (2020 年 6 月)。经 16S、16S-23S rRNA ITS 区测序以及全基因组测序结果比对, 结合形态学特征, 确定为一个新属海洋蓝藻[10]。藻种保存于广西中医药大学海洋药物研究院海洋微生物资源库和自然资源部第三海洋研究所 (GenBank accession number: PP491959)。

2 藻株培养

在无菌条件下, 将藻种按 1∶10 的比例接种于含有 F/2 海水培养基的 1 000 mL 三角瓶中, 在恒温光照培养箱中摇床培养制备藻种种子液。培养 7 天后, 将种子液按 1∶10 的比例接种于含有 F/2 海水培养基的 3 000 mL 培养瓶中, 通气培养 16 天。培养条件: 24 ℃, 3% 盐浓度, pH = 7, 光照周期 12∶12, 光照强度 4 000 Lx。共培养 30 L。

3 培养产物的提取与分离

培养产物高速离心 (10 000 r·min^{-1}, 10 min) 后收集藻体, 冷冻干燥, 得到干燥藻体约 10 g。干燥藻体经 3 倍体积的二氯甲烷−甲醇 (1∶1) 超声提取 3 次, 减压浓缩后得到提取物 1.5 g。提取物经 ODS 中压反相柱色谱梯度洗脱 (CH_3CN-H_2O, 10∶90～95∶5) 得到 10 个流分 (Fr. 2-1～Fr. 2-10)。Fr. 2-5 通过 HPLC 等度制备 (CH_3CN-H_2O, 30∶70, 3 mL·min^{-1}) 得到化合物 **1** (18.0 mg)。

4 化合物理化数据

Okeanopeptin A (**1**): 白色无定形粉末, 易溶于甲醇。$[\alpha]_D^{25}$ −43.0 (*c* 0.1, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ε) 200 (3.82), 277 (2.34) nm; CD (MeOH) λ_{max} ($\Delta\varepsilon$) 203 (+22.0), 221 (−3.6), 235 (−7.2) nm; ^{1}H NMR 与 ^{13}C NMR 数据如表 1 所示。HRESIMS: *m/z* 900.485 5 $[M+H]^+$ (计算值 $C_{48}H_{66}N_7O_{10}^+$, 900.486 6)。

5 Marfey水解衍生化反应

Marfey水解反应参考相关文献[12], 取化合物150 μg, 加入200 μL 的HCl (1 mol·L^{-1}), 在110 ℃反应24 h后, 加入40 μL $NaHCO_3$ (1 mol·L^{-1})。调节pH至7～8。加入60 μL Marfey试剂*Nα*-(5-氟)-2,4-二硝基苯基)-*L*-亮氨酰胺(1-fluoro-2, 4-dinitrophenyl-5-*L*-alaninamide, *L*-FDLA, 1%丙酮), 在40 ℃反应1 h。加入HCl (1 mol·L^{-1}) 终止反应, 加入300 μL乙腈稀释, 离心 (13 000 r·min^{-1}, 5 min) 后, 取上清进行LC-MS检测。LC-MS条件参考文献方法[13]。氨基酸标准品与Marfey试剂的反应与上述方法一致。

6 羧肽酶A抑制实验

羧肽酶A抑制实验参考文献[9]。羧肽酶A (牛胰) 购自美国默克公司, 阳性药物*α*-((羟基 (2-苯基乙酰)氨基)甲基)苯丙酸购自上海Adamas。

7 细胞毒性实验

细胞毒性实验采用MTT法[14]。测试的细胞株包括人高转移性肝癌细胞MHCC-97H、人结肠癌细胞HT-29、人结直肠腺癌上皮细胞DLD-1、人宫颈癌细胞HeLa和人正常肝细胞L02。

作者贡献: 黄华庆是本文第一作者, 负责化合物分离鉴定和论文撰写; 梁莉芬和陆璐参与化合物分离和活性测定工作; 李海艳负责藻株的纯化和培养; 罗小卫和高程海参与化学结构解析; 刘永宏和李仁辉参与实验设计和指导; 罗肇河负责藻株鉴定和分子生物学信息分析工作; 徐新亚负责实验设计和指导、化学结构解析、稿件修改工作。

利益冲突: 所有作者均声明无利益冲突。

References

[1] Weiss MB, Borges RM, Sullivan P, et al. Chemical diversity of cyanobacterial natural products [J]. Nat Prod Rep, 2025, 42: 6-49.

[2] He Y, Chen Y, Tao H, et al. Secondary metabolites from cyanobacteria: source, chemistry, bioactivities, biosynthesis and total synthesis [J]. Phytochem Rev, 2025, 24: 483-525.

[3] Luesch H, Moore RE, Paul VJ, et al. Isolation of dolastatin 10 from the marine cyanobacterium *Symploca* species VP642 and total stereochemistry and biological evaluation of its analogue symplostatin 1 [J]. J Nat Prod, 2001, 64: 907-910.

[4] Gao G, Wang Y, Hua H, et al. Marine antitumor peptide dolastatin 10: biological activity, structural modification and synthetic chemistry [J]. Mar Drugs, 2021, 19: 363.

[5] Luesch H, Ellis EK, Chen Q, et al. Progress in the discovery and development of anticancer agents from marine cyanobacteria [J]. Nat Prod Rep, 2025, 42: 208-256.

[6] Zervou S, Kaloudis T, Gkelis S, et al. Anabaenopeptins from cyanobacteria in freshwater bodies of Greece [J]. Toxins, 2021, 14: 4.

[7] Monteiro PR, Do Amaral SC, Siqueira AS, et al. Anabaenopeptins: what we know so far [J]. Toxins, 2021, 13: 522.

[8] Elkobi-Peer S, Carmeli S. New prenylated aeruginosin, microphycin, anabaenopeptin and micropeptin analogues from a *Microcystis* bloom material collected in Kibbutz Kfar Blum, Israel [J]. Mar Drugs, 2015, 13: 2347-2375.

[9] Murakami M, Suzuki S, Itou Y, et al. New anabaenopeptins, potent carboxypeptidase-A inhibitors from the cyanobacterium *Aphanizomenon flosaquae* [J]. J Nat Prod, 2000, 63: 1280-1282.

[10] Li H, Li R, Kang J, et al. *Okeanomitos corallinicola* gen. and sp. nov. (Nostocales, Cyanobacteria), a new toxic marine heterocyte-forming cyanobacterium from a coral reef [J]. J Phycol, 2024, 60: 908-927.

[11] Amador Balderas JA, Beierlein F, Horn AHC, et al. Mode of metal ligation governs inhibition of carboxypeptidase A [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25: 13725.

[12] Yu Q, Qi MF, Wang LZ, et al. A new antifouling tetrapeptide from marine fungus *Aspergillus terreus* GXIMD00546 [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2025, 60: 2254-2262.

[13] Lin X, Tang Z, Gan Y, et al. 18-Residue peptaibols produced by the sponge-derived *Trichoderma* sp. GXIMD 01001[J]. J Nat Prod, 2023, 86: 994-1002.

[14] Xu X, Lu C, Tang Z, et al. Secondary metabolites from marine-derived fungus *Aspergillus carneus* GXIMD00519 [J]. Rec Nat Prod, 2023, 17: 343-351.