

第十章 海洋天然产物

教学目的

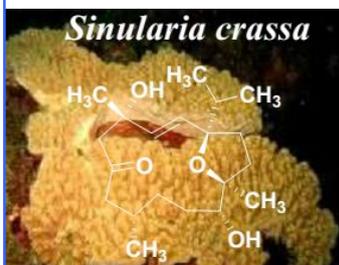
1. 了解海洋天然产物化学的发展情况。
2. 掌握海洋天然产物主要的结构类型、特点，了解其生物活性。
3. 了解研究海洋天然产物化学的意义。



视窗 海洋天然产物研究先驱- Dr. Paul J. Scheuer

Dr. Paul J. Scheuer (1915-2003) 被尊称为世界海洋天然产物研究之父。1950年在哈佛大学诺贝尔奖获得者 R. B. Woodward 的指导下获博士学位，60年代初在夏威夷大学开始了海洋天然产物研究，发表论文 500 余篇，1973 年编著第一本《海洋天然产物化学》专著。培养了来自超过 25 个国家的 110 名博士后和研究学者以及 33 名博士，很多人成为世界著名的海洋天然产物专家，使默默无闻的夏威夷大学成了世界海洋天然产物研究中心之一。

案例 10-1 一些漂亮的裸鳃软体动物为什么能够在弱肉强食的海洋生物世界安然无恙地生存下来？

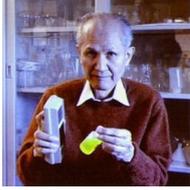


这些裸鳃软体动物最初是靠坚硬的外壳来保护自己，在进化过程中逐渐失去笨重的外壳，依靠先进的生物武器保护自己。

问题：这些生物武器是什么？都真正是它们自己制造出来的吗？海洋生物的代谢产物与陆生植物的代谢产物相比有什么特点？为什么海洋天然产物越来越受到重视？临床上应用的哪些药物来源于海洋天然产物？还有哪些海洋天然产物进入了临床研究阶段？主要用于哪些疾病？

前面的十章主要介绍了以陆地植物(terrestrial plants)为主体来源的天然产物。上世纪后半叶海洋天然产物(marine natural products)越来越受到重视，21 世纪被称为海洋的世纪，本章重点介绍来源于海洋生物的主要天然产物。通过本章的学习了解世界海洋天然产物的研究情况，重点介绍大环内酯类、聚醚类、肽类、前列腺素类、C₁₅ 乙酸原类和一些重要的其它类型的海洋天然产物，如海洋生物碱类、甾醇类化合物和萜类化合物以及它们的生物活性，了解海洋天然产物的结构多样性以及它们在新药开发中越来越重要的作用。

第一节 概述



案例 10-2 2008 年诺贝尔化学奖授予发现绿色荧光蛋白 (GFP) 的美籍日本科学家下村脩 (Osamu Shimomura)，绿色荧光蛋白来自哪里？1962 年下村脩从水母 *Aequorea victoria* 身上分离出神奇的绿色荧光蛋白，这种蛋白质已成为了当代生物化学研究的最为重要的工具之一，被称为现代生物的 GPS，用来跟踪器官内不可见的一些生理现象，为人类解决医学难题提供了宝贵的信息。

近10年来药物开发越来越困难，耐药性的产生致使每年新药上市的速度几乎等于老药被淘汰的速度。人类迫切需要结构新颖、生物活性和作用机制独特的新的天然产物作为新药开发的先导化合物，于是把目光投向了海洋。生命起源于海洋，从海洋中出现最原始的生命开始到现在已有40多亿年的历史。从最初的单细胞生物开始，在几十亿年的生命演化过程中创造出了丰富多彩的海洋生物世界，使海洋生物成为资源最丰富、保存最完整、最具有新药开发潜力的新领域。

海洋约占地球表面积的71.2%，达3.6亿平方千米，占生物圈(biosphere)体积的95%，是迄今所知最大的生命栖息地。生物总种类占地球36门中的35门，其中13个是海洋生物所特有的。海洋中存在的海洋生物估计超过1000万种，海洋生物总量占地球总生物量(biomass)的87%，与对陆生植物的研究相比，人们对海洋生物的认识还相当有限。上世纪是对自然环境破坏最严重的一个世纪，人口的快速增长，自然资源的过度开发，导致环境恶化加快，生态平衡遭到严重破毁，特别是近三十年来由于全球气候的变化和环境污染的日益加重，导致许多海洋生物在人类还未来得及跟它们见面或起名就悄悄地灭绝了，因此加强对海洋生物的保护与研究已是迫在眉睫。

海洋天然产物的研究可以追溯到上世纪20~30年代，1922年日本学者从生活在浅海泥沙中的异足索沙蚕(*Lumbriconeris heteropoda*)体内分离到具有杀虫作用的物质，命名为沙蚕毒素(nereistoxin)。1934年明确了它的化学结构，结构异常的简单毒性却极大。以沙蚕毒素为先导化合物，开发成功一系列拟沙蚕毒素杀虫剂。到40年代已经有少数科学家如Emerson和Bergman等注意到了海洋天然产物的潜力，1945年，意大利科学家Giuseppe Brotzu从撒丁岛海洋污泥中分离到一株海洋真

菌(顶头孢霉菌 *Cephalosporium acremonium*), 他发现这些顶头孢分泌出的一些物质可以有效抵抗引起伤寒的伤寒杆菌。牛津大学的Edward Abraham从中分离获得若干头孢菌素类化合物, 其代表物是头孢菌素C (cephalosporin C)。此后, 经水解获得的头孢烯母核成为一系列头孢菌素类抗生素的合成材料, 头孢菌素钠为海洋微生物中发现并开发成功的第一个“海洋新抗”, 开创了开发海洋新抗生素药的先例。但是由于当时正值合成药物和抗生素的黄金时代, 海洋天然药物的研究开发的巨大潜力一直没有引起科学界的重视。随着60年代初河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)结构鉴定的完成和合成药物暴露出来的问题, 特别是“反应停事件”的出现, 加之50年代 Werner Bergmann从加勒比海隐南瓜海绵 (*Cryptotethia crypta*) 中分离到两种罕见的核苷海绵阿糖胸苷(songothymidine)和海绵阿糖尿苷(spongouridine), 最终这2个化合物的化学衍生物阿糖胞苷Ara-C和阿糖腺苷Ara-A作为疗效显著的抗癌药和抗病毒药物被美国FDA分别于1969和1976批准应用于临床。1969年美国科学家Weinheimer和Spraggins从加勒比海柳珊瑚*Plexaura homomalla*中分离得到了含量高达1.4-1.8%的前列腺素15R-PGA₂, 这是一个具有重大意义的发现。前列腺素是具有强烈生理活性和广谱药理效应的一类物质, 但它们在自然界中存在极微, 全合成也非常困难, 限制了对其深入研究。从柳珊瑚发现了丰富的前列腺素, 改变了这种被动的局面, 这一成果不但促进了前列腺素的研究, 也使上世纪60年代末至70年代初海洋天然药物研究的出现了一个小高潮。“向海洋要药物”的概念开始逐渐被人们接受。1973 美国夏威夷大学Paul Scheuer编著了第一本海洋药物专著“Chemistry of Marine Natural Products”, 书中收录的单萜不足40个, 二萜只有4个。70年代以后从海藻中分离出众多天然的含卤化合物, 目前已有5000多种, 如从上世纪60年代到2012年从松节藻科(Rhodomelaceae)中分离的1058个海洋天然产物中808 (76%)含有卤原子, 其中760含溴原子, 262个含氯原子, 218同时含有溴原子和氯原子, 4个含碘原子, 特别是这个科的红藻中发现了697个含有卤原子的化合物, 主要是萜类化合物, 特别是倍半萜, 这些化合物的发现彻底改变了对卤代有机化合物的片面认识, 特别是进入上世纪80年代深海采集技术、样品的快速冷藏转移、以及分离技术的进步和二维核磁技术、软离子质谱技术的应用, 大大地加快了海洋天然产物的研究进程, 一些结构比较复杂的海洋天然产物如brevetoxin (1981)、okadaic acid (1981)、bryostatin-1 (1982)、palytoxin (1982)、halichondrin B (1985)、

norhalichondrin A (1985)和cephalostatin 1 (1988)等相继被分离并完成结构鉴定。进入90年代,代表着现代鉴定技术特别是各种2D-NMR和各种MS在天然产物化学结构研究最高应用水平的Maitotoxin (1992)完成了结构鉴定。海洋天然产物的发展大致可分为四个阶段:1960年以前这段时期可以称之为孕育期;1960-1970年为形成期;1980年进入快速发展期;1990年代以后为成熟期。

海洋作为一个巨大的“立体水球”,是一个有巨大时空尺度的开放复杂的生物体系。海洋中存在着丰富多样的生物物种,其品种是陆地上的两倍以上,无论大小、软硬、抑或速度快慢,都能安然无恙地生存下来,这说明它们有天然自卫、抵抗疾病的能力。特别是那些身上充满生物活性分子、利用化学方式保护自己的海洋物种,很可能蕴含丰富的药物资源,开发价值不可估量。在40亿年的生命演化过程创造出了丰富多彩的海洋生物世界,使海洋生物成为资源最丰富、保存最完整、最具有新药开发潜力的新领域。

海洋生物的生存环境与陆生生物迥然不同,如高压、高盐度、寡营养、低温但相对恒温(火山口附近有高温、极地地区还有超低温)、有限的光照和有限的含氧量。生存环境的巨大差异决定了海洋生物在新陈代谢、生存方式、信息传递、适应机制等方面具有显著的特点,造成海洋生物次级代谢的途径和酶反应机制与陆地对应生物几乎完全不同,最重要的区别是结构和元素组成的多样性。由于海水富含卤素,海水中的氯离子浓度达2%,溴离子浓度达0.0067%,因而导致海洋生物含有很多共价结合的含卤有机物,主要是溴和氯,少数含有碘。含有多卤素的天然产物是海洋天然产物中所特有的,特别是碘化物迄今尚未见于陆源生物中。另外,海洋生物次级代谢产物结构的多样性和复杂性远远超出了人们的想象,如分子量超过2000 mu的超级碳链化合物(“super-carbon-chain compounds, SCC)聚醚类和大环内酯类化合物;有的海洋生物次级代谢产物含有一些特殊的取代基团,如二氯代碳酰亚胺基($C=NCl_2$)、异氰基、胍基、丙二烯和环硫醚等。这些结构独特的海洋生物次级代谢产物也常常具有很强的生物活性和独特的作用机制,它们不仅可以作为开发新药的先导化合物,还可作为生命科学和基础药物学研究的工具或分子探针,如TTX已广泛应用在 Na^+ 通道药理学研究;OA对蛋白磷酸酯酶有高度的选择性抑制作用,用于探测细胞磷酸化过程;而从海绵中分得的大环内酯类化合物manoalide是第一个选择性抑制磷酸酯酶 A_2 活性的化合物。海洋特殊

生态环境中的生物资源已成为拓展天然药用资源的新空间。海洋生物主要包括海洋水生植物（主要有藻类和具有“海滩森林”之称的红树林 mangrove）、海洋动物和海洋微生物三大类。海洋天然产物的来源比较广泛，目前研究较多的主要有

- 1)藻类(algae, seaweeds): 藻类是生长于海洋中的低等隐花植物，是海洋世界的“肥沃草原”，海洋中的初级生产者和海洋动物的“天然牧场”，承担着食物链的基础环节，海洋动物的许多活性物质都直接或间接地来源于藻类，一般归属于低等植物的“叶状体植物群”。藻类资源丰富，全世界藻类约有 30000 余种，根据其光合色素的类型分为绿藻、褐藻和红藻。海藻的代谢产物相对其它海洋生物相对简单，以萜类为主，最大特点为富含卤素。
- 2)海绵(sponges): 海绵属于多孔动物门，是一种原始而奇特的最简单的多细胞生物，7~8 亿多年前就已经生活在海洋中。海绵种类繁多，资源极为丰富，主要有三个纲，六放海绵纲(Hexactinellida)、钙质海绵纲(Calcarea)和寻常海绵纲(Demospongia),已知的已有 15000 多种，约占海洋生物总量的 1/15，分布极为广泛，从热带海洋到南极冰海都有分布，99%分布于浅海。与海藻、珊瑚及其它无脊椎动物相比，海绵蕴藏着结构新颖的次生代谢产物，是发现新化合物的主要原料，其中萜类化合物约占 37%，含氮类化合物约占 41%。海绵与微生物在长期进化过程中形成了密切的共生关系(symbiosis),海绵中的微生物可占海绵本体干重的 30-70%，因此，许多从海绵中获得的天然产物可能是与其共生的微生物,如共生菌(symbiotic bacteria)的次生代谢产物。
- 3)腔肠动物(coelenterata): 包括海葵(sea anemone)、珊瑚(coral)和水母(海蜇, jellyfish, jellies)等，研究较多的是珊瑚。珊瑚是海洋低等无脊椎动物，全球约有 70 个属 9000 多种，有“海洋中的热带雨林”之称。其代谢产物主要有脂类、萜类、甾体和前列腺素类化合物，其中萜类化合物主要是倍半萜和二萜，约占 85%，其次是甾体化合物，很多具有抗癌活性。
- 4)软体动物(molluscs): 研究较多的是海兔(sea hares)，它以海藻为食并可以储藏海藻中的化学成分。
- 5)被囊海鞘类动物(tunicates, ascidians): 被囊动物在进化地位上十分特殊，位于脊椎动物和无脊椎动物之间，约有 2150 种，分为 3 个纲，海鞘纲，海樽纲和尾海鞘纲。其中海鞘类占绝大多数，从中发现了许多功能独特的新结构化合物，特别是含氮化合物约占 89%，如从加勒比海被囊动物分离出来的抗癌药物 ecteinascidin 743 (Et-743)。
- 6)棘皮动物(echinoderms): 是具有特殊水管系统的一大类无脊椎动物，约 6000 余种，常见的

有海参(sea cucumbers) 约 500 种、海星(sea stars) 约 1500 种、海胆(sea urchin) 约 900 余种、海百合(crinoid) 约 700 种。棘皮动物产生的甾体皂苷是它们体内的常见毒素。7)苔藓虫类(bryozoans): 海洋苔藓动物俗称苔藓虫, 约 4000 多种。从总合草苔虫中分得的 bryostanis 类大环内酯类化合物有抗癌活性。8)海洋微生物(marine microorganisms): 包括病毒、细菌、真菌、放线菌、微藻等等, 也包括极端微生物(extra-microorganisms)、真细菌(eubacteria)和大细菌(archaea)。陆地微生物约有 10 万种, 而海洋微生物有数百万种, 但大多数都是在常规的实验室条件下无法培养, 因此极大地限制了从海洋微生物中发现有生物活性的代谢产物的研究。目前采用分子生物学的方法, 如宏基因组学(metagenomics)的方法获取海洋不可培养微生物的基因资源已成为一大研究领域。海洋微生物产生结构特殊的大环内酯类、肽类、聚醚类和生物碱类等。海洋中独特丰富的微生物近年来被认为是人类最可能开发利用海洋药物资源的一大明星, 是海洋生物活性物质的研究热点之一。从海洋生物中发现的海洋天然产物超过 40000 种, 每年大概还有 700-1100 个新的海洋天然产物被发现, 结构千差万别, 按照化学结构分类主要有: 烃类、萜类(包括含卤素的非挥发性单萜、倍半萜、二萜、二倍半萜、三萜和四萜)、C₁₅ 乙酸原类、生物碱类、甾体类、肽类、聚醚类、大环内酯类、前列腺素类、多糖类等。目前已有 9 个海洋天然产物进入临床应用(图 10-1)和超过 45 个海洋天然产物进入临床试验(图 10-2), 如源于笋螺 *Conus magus* 的肽类毒素镇痛药 Ziconotide (Prialt[®])分别于 2004 年和 2005 年获得了美国 FDA 和 European Medicines Agency (EMA)证书, 从被囊动物红树海鞘 *Ecteinascidia turbinata* 中得到的大环内酯生物碱 Yondelis[®] (trabectedin)首次于 2007 年获得欧盟批准用于治疗软组织肉瘤, 目前有 80 个国家在销售该药物。Ara-C 至今还广泛用于急性髓细胞样白血病和复发侵袭性淋巴瘤的治疗。葛兰素史克药厂研发, 目前被 FDA 唯一批准为饮食辅助药物以降低成年患者的甘油三酸酯水平的 lovaza[®]制剂。进入 II 期临床研究的海洋来源的天然产物及其衍生物包括 soblidotin (auristatin PE; TZT-1027), PM00104 (Zalypsis[®]), DMXBA (GTS-21), elisidepsin (irvalec, PM02734), plitidepsin (aplidin[®]), plinabulin (NPI-2358)和 ILX-651 (tasidotin or synthadotin)等。另有一些海洋天然产物因具有独特的生物活性和作用机制而成为探索生命科学的工具药, 如河豚毒素成为研究钠通道的工具药, 大田软海绵酸(okadaic acid) 是一种肿瘤促进剂, 能抑制由钙激活

的磷脂依赖的蛋白激酶，是一种特殊的蛋白质磷酸酯酶 1、2A 和 2B 的抑制剂，还可作为研究细胞调控的工具药，1980 年从海绵(*Luffariella variabilis*)中分离得到的线型二倍半萜类化合物 *manoalide* 是第一个具有选择性作用于磷酸酯酶 A2 (PLA2)，现已成为研究阻断 PLA2 的常规工具药。西加毒素(ciguatoxin, CTX)是电压依赖性 Na⁺通道激动剂，已作为研究兴奋细胞膜结构与功能以及局麻药作用机理的分子探针。刺尾鱼毒素(maitotoxin, MTX)属于典型的钙通道激动剂，可增加细胞膜对 Ca²⁺的通透性，是研究钙通道药理作用特异性工具药。绿色荧光蛋白已经成为现代生物科学研究领域最重要的工具之一，在它的帮助下，研究人员能够看到前所未有的新的微观世界，如：大脑神经细胞的发育过程，癌细胞的扩散方式等，促进了生命科学的发展。开展海洋天然产物的研究不仅具有重要的理论意义和实际应用价值，同时还可以也极大地促进了有机合成化学的发展，如聚醚梯类海洋毒素(BTX-A, B 和 CTX)和线状聚醚岩沙海葵毒素的全合成、保罗碱((-)-palau'amine)和河豚毒素的全合成、前列腺素类化合物的全合成、Et-743 的全合成以及大田软海绵素 B 的全合成等。通过研究海洋生物的次生代谢产物，了解海洋生态环境中活性化学物质在生物间的信息传递方式、化学防御机制、生物间的相互关系以及食物链关系等，从生态的宏观角度探讨生物活性物质的作用机制，为海洋化学生态学研究奠定基础。图 10-3 和图 10-4. 大致概括了海洋天然产物的分布和海洋天然产物的生物活性情况。

海洋生物由于其自身的特点，在样品采集、前处理、提取与分离等方面都有别于陆生植物，一般用甲醇或乙醇提取，然后用有机溶剂萃取分成水溶性和水不溶性部位，在活性跟踪下进行分离。由于海洋次生代谢产物结构差异非常大，故分离和纯化方法各异。对于脂溶性成分可用一般分离方法分离，对于一些极性较大的水溶性化学成分需要脱盐处理，然后用不同的凝胶色谱、离子交换色谱、反相硅胶柱色谱以及特殊填料的 RP-HPLC 和 MPLC 等进行分离。在结构鉴定方面，由于海洋天然产物结构复杂，往往涉及各种二维甚至三维 NMR 技术、FAB/MS/MS、制备衍生物、化学降解甚至部分合成和全合成等手段完成立体结构的确定。本章对结构独特、生物活性显著的几大类海洋天然产物加以介绍，有关提取、分离和结构研究由于其共性不强或超出了本教材的范围，读者可参考相关文献(Alternative and efficient extraction methods for marine-derived compounds. *Mar. Drugs*

2015, 13, 3182~3230)详细介绍。

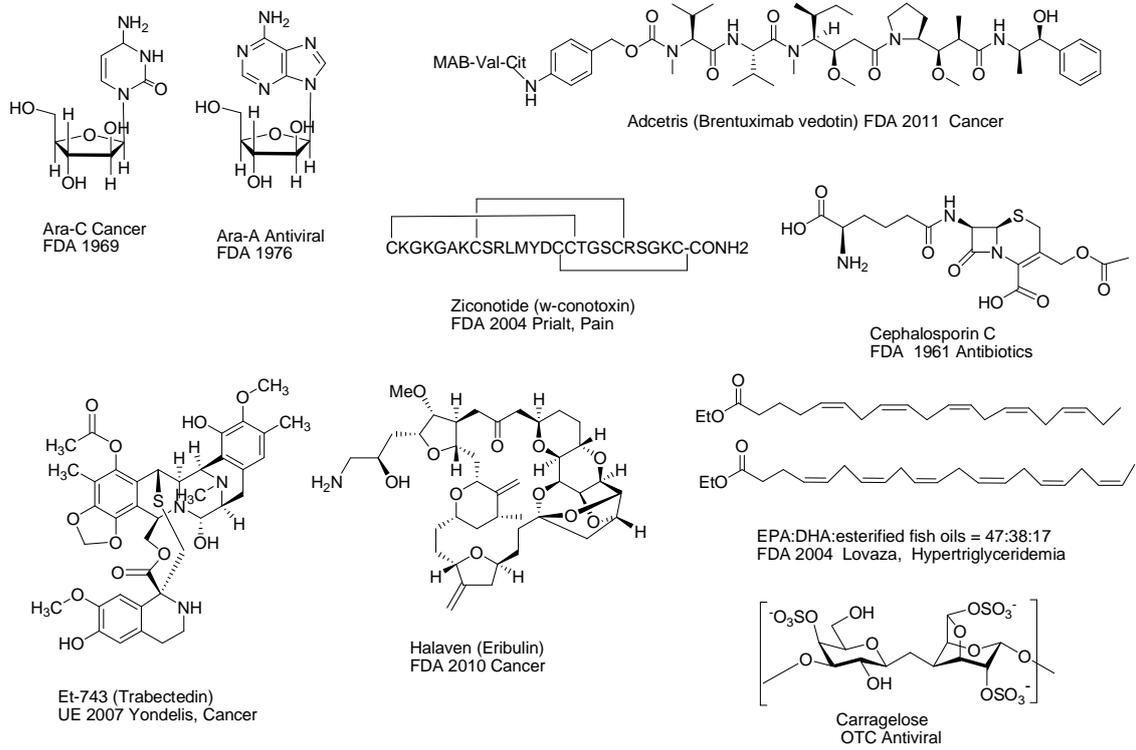


图 10-1. FDA 或 EMEA 批准的来源于海洋的药物及应用

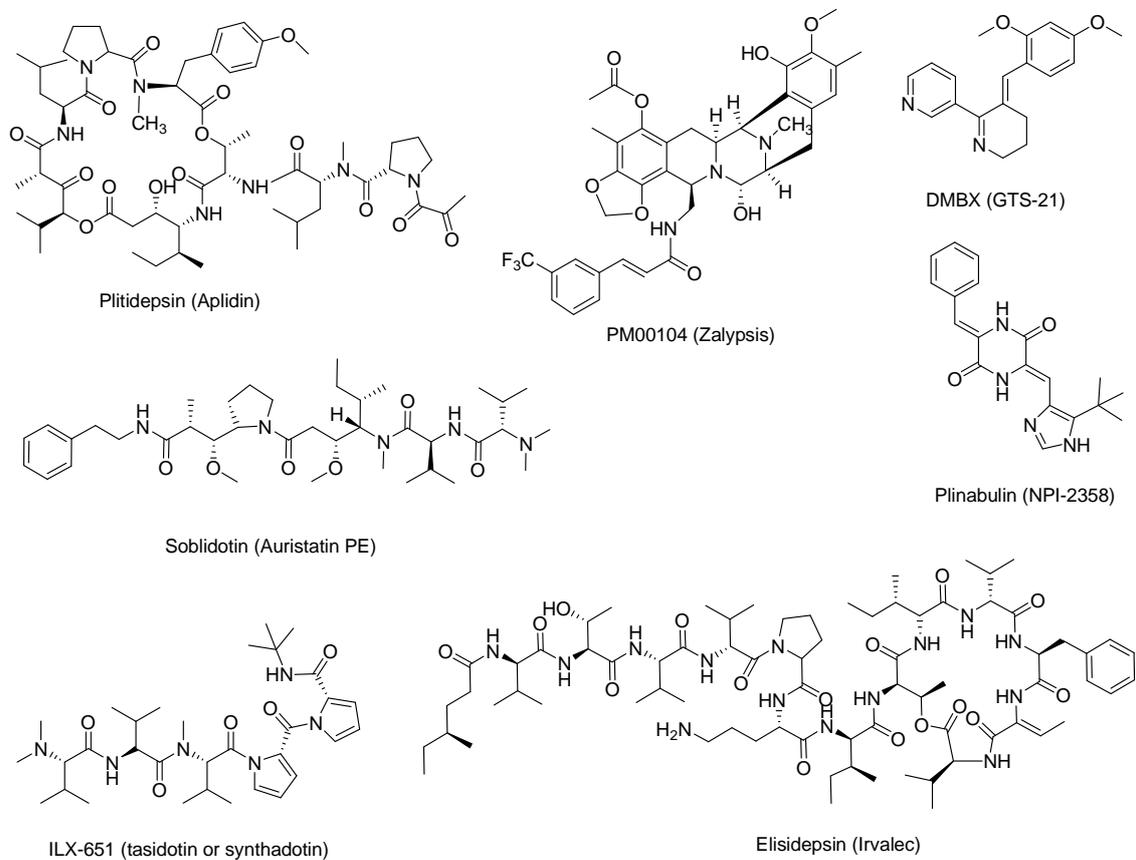


图 10-2. 进入 II 期临床研究的海洋天然产物

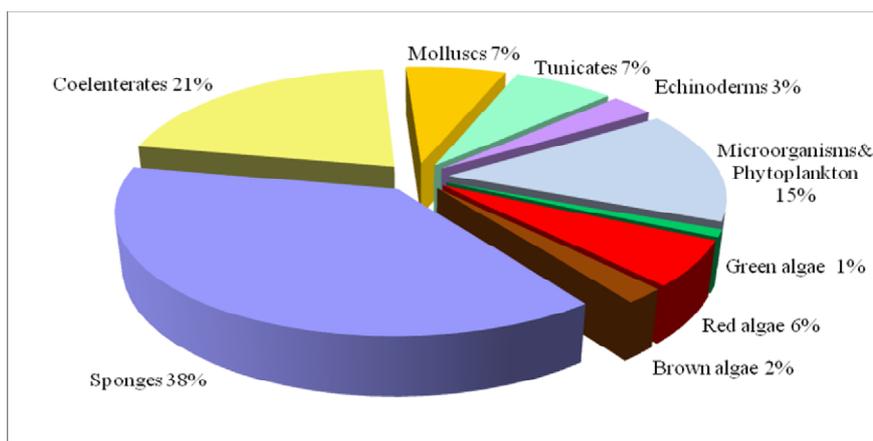


图 10-3. 海洋二级代谢天然产物的分布

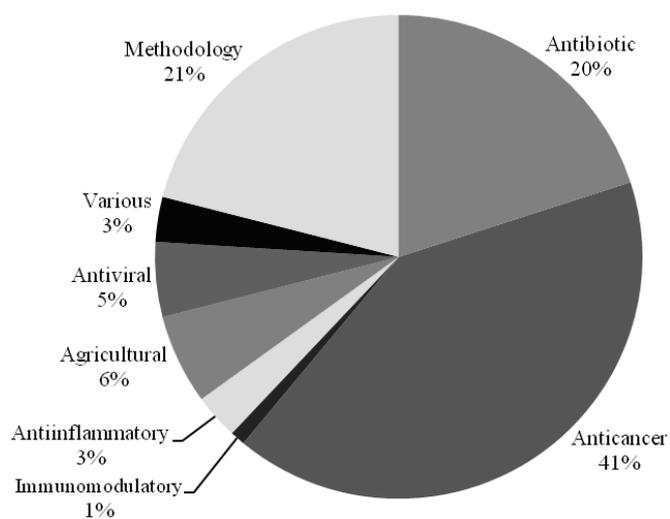


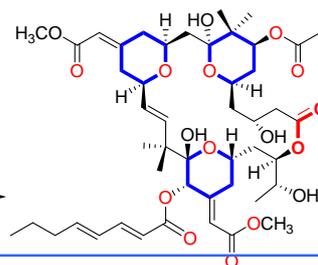
图 10-4. 海洋天然代谢产物的生物活性

第二节 大环内酯类化合物

视窗 George Robert (Bob) Pettit:1929 年生于美国新泽西州，曾任亚利桑那州立大学癌症研究所所长，一生致力于天然来源特别是海洋生物来源抗癌药物的发现，对 16000 多种动植物和微生物进行了筛选，发现了许多有抗癌活性的海洋天然产物，如大环内酯类 bryostatins 1-20 和 20 多个肽类化合物 dolastatins (其中三个衍生物 TZT-1027、LU-103793、ILX651 进入临床研究)，以及现在临床研究的 cephalostatin 1 和 spongiastatin。Pettit 已发表专著 14 本、论文 700 多篇，拥有 58 个专利。



George Robert (Bob) Pettit



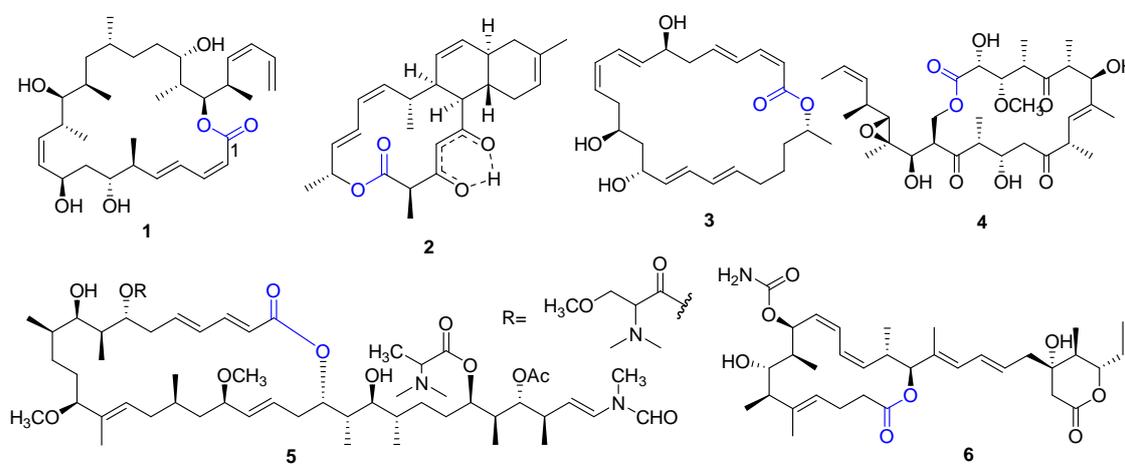
案例 10-3 从总合草苔虫(*Bugula neritina*)提取的抗癌活性成分草台虫素(bryostatins)类大环内酯是从海洋生物中开发抗癌药物最典型的例子，代表着海洋药物研究的发展趋势。斯坦福大学的科学家合成了一系列草台虫素的衍生物，有的结构比草台虫素简单但活性增加 2~3 倍。加利福尼亚大学的 San Diego 和她的同事已经克隆出了与草台虫素合成相关的基因，迈出了利用生物技术生产草台虫素的关键一步。大环内酯类化合物作为最具开发前景的海洋天然产物之一，现正在开发治疗 C 型尼曼匹克症的药物(Niemann-Pick disease type C)，它们的主要生物活性是什么？

大环内酯类化合物 (macrolides)是海洋生物特别是海洋微生物中常见的一大类化合物，它们是由长链脂肪酸形成的含有一个或多个内酯环的化合物，从八元环至六十二元环，大小差别较大。自第一代大环内酯类抗生素红霉素上市以来，由于它的抗菌活性高，而毒副作用比氨基糖苷类、四环素类等抗生素低，因此在临床上得到广泛的应用。海洋来源的大环内酯类化合物通常有抗肿瘤活性。根据结构类型不同通常可分为以下几类：

一、简单大环内酯类化合物

这类化合物尽管环的大小不同，但环上只有羟基或烷基取代，且多数只有一个内酯环，为长链脂肪酸形成的内酯。如从海绵 *Spongia* sp. 中分得的简单大环内酯 dictyostatin (dictyostatin-1, **1**) 为含有 22 元环的多不饱和脂肪酸内酯，对大鼠淋巴白血病 P388 细胞 ED_{50} 为 0.7 nM。Dictyostatin 具有与紫杉醇相同的作用机制，对耐

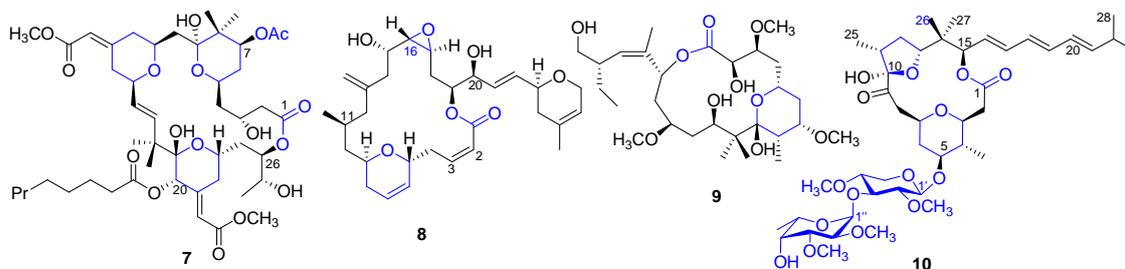
药性乳腺癌MCF-7细胞的抑制作用(IC_{50} 为1.5 nM)强于紫杉醇(IC_{50} 为2.5 nM)。加州大学圣地亚哥分校斯克里普斯海洋学研究所William Fenical小组,从圣巴巴拉海岸的近岸沉积物中分离出的这种链霉菌属海洋微生物中发现了一种新的化合物炭疽霉素 (anthracimycin, **2**),这种化合物期待能为治疗炭疽和其它如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)等所引起的感染。从美国加州近海深1000米处的沉积物中分离出一种深海细菌C-237,从其发酵液中分离出一系列有细胞毒性和抗病毒活性的简单大环内酯类化合物如macrolactin A (**3**)。1984年由Schmitz等从加勒比海海岸生息的海绵体*Tedania iginis*中分离出来的一种超微量的18员环大环内酯化合物tedanolide (**4**)。药理试验表明,其具有强力抗肿瘤活性,为现今最强的海洋产抗肿瘤抗生素之一,有望成为新一代的抗生素。从海兔*Aplysia kurodai*中分离得到的aplyronine A (**5**), aplyronine A (**5**)具有很好的细胞毒性和抗肿瘤活性,对HeLa-S3细胞的 IC_{50} 为0.48 ng/mL。大环内酯可以开环形成相应的大环内酯酸。从海绵*Leiodermatium* sp.中分离得到具有独特抗有丝分裂活性的16元环内酯 leiodermatolide (**6**) (对于多种细胞 $IC_{50} < 10$ nM)。



二、内酯环含有氧环的大环内酯类

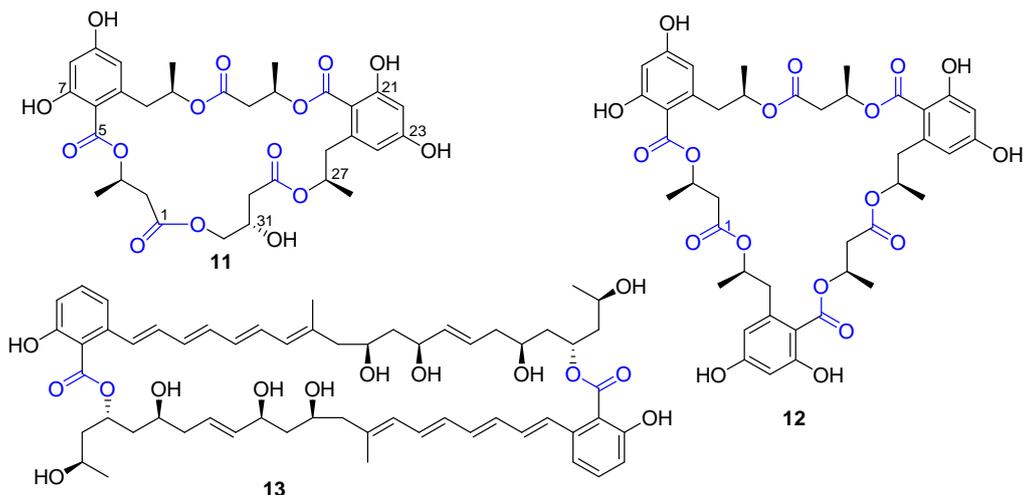
大环内酯类化合物的前体是不饱和脂肪酸,在环结构上常含有双键、羟基等基团,在次生代谢过程中发生氧化、脱水等化学反应,形成含有各种氧环的大环内酯类化合物,其中氧环大小以3元氧环和6元氧环较为常见,其次是5元氧环。最具代表性的含有氧环的大环内酯类化合物是具有抗癌活性的草台虫素(bryostatins)类化合物。1968年发现总合草苔虫(*Bugula neritina*)的提取物有抗癌活性,1982年从采集于加利福尼亚太平洋蒙特内海湾的总合草苔虫*B. neritina*中分得第一个具有抗

癌活性的大环内酯类化合物bryostatin-1 (7)。目前已从总合草苔虫中分离出了20个草台虫素类化合物，其中bryostatins 1、2、4-15具有相同的母核，主要区别为C-7和C-20的取代基不同。该类化合物对白血病、乳腺癌、皮肤癌、肺癌、结肠癌、宫颈癌、卵巢癌及淋巴癌皆有明显的疗效，目前完成了80多例II期临床研究。Bryostatin-1为特殊的抗肿瘤药物，作用于蛋白激酶C (PKC)，对白血病人血液中分离的急性白血病细胞、慢性淋巴细胞及HL 260 白血病均有明显的诱导分化作用，并抑制其生长。此类化合物不同于以前所有的化疗药物，它除了直接杀死癌细胞外还能促进造血功能，是一类极有希望的低毒抗癌药物。从海绵*Spongia mycofijiensis*和*Hyattella* sp.而后又从海绵*Fasciospongia rimosa*、*Chromodoris lochi*和*Dactylospongia* sp.得到了大环内酯类化合物laulimalide (fijanolide B, 8)。Laulimalide (8)对人卵巢癌细胞SKOV-3 的抑制作用是紫杉醇的六分之一(IC₅₀为11.5 nM，紫杉醇IC₅₀为1.7 nM)，但对耐药性的SKVLB细胞株的抑制作用却是紫杉醇的800倍。从新西兰海绵*Mycale* sp.和*M. hentscheli* 中分得的peloruside A (9)也具有细胞毒性和与紫杉醇相似的作用机理。大环内酯类化合物还可以成苷。1991年在关岛和2002年在菲律宾发生两起中毒事件造成11人死亡，起因是由于误食了含有polycavernoside的红藻，后来从红藻*Gracilaria edulis*和*Acanthophora specifera*中分离出毒性成分polycavernoside A (10)。



三、多聚内酯类

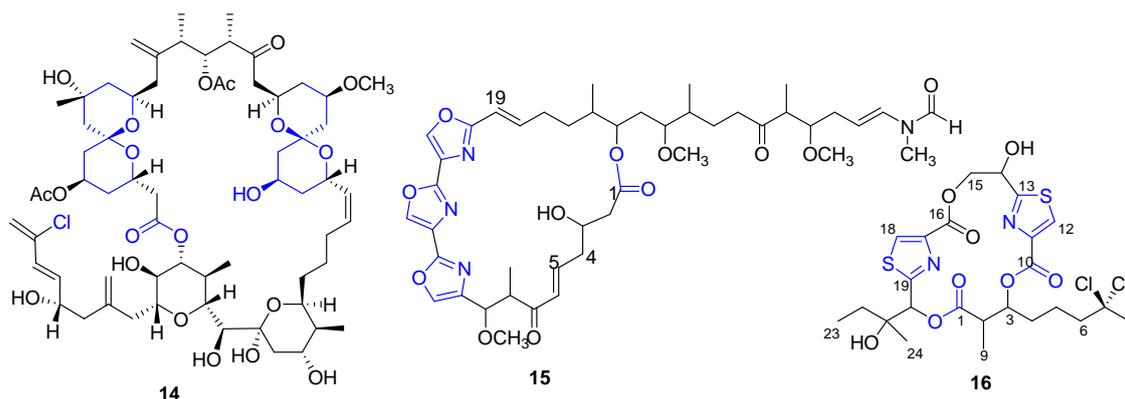
该类化合物含有两个或两个以上酯键，大多有抗真菌活性。如从海洋微生物*Hypoxylon oceanicum* (LL-15G256)中分得的15G256a-1 (11)、和15G256ω (12)都具有一定的抗真菌活性。从海洋放线菌中分离出的marinomycin A (13)具有很好的抗肿瘤活性(GI₅₀分别为18.6和12.6 nM)，并且具有一定的抗菌活性。



四、其它大环内酯类

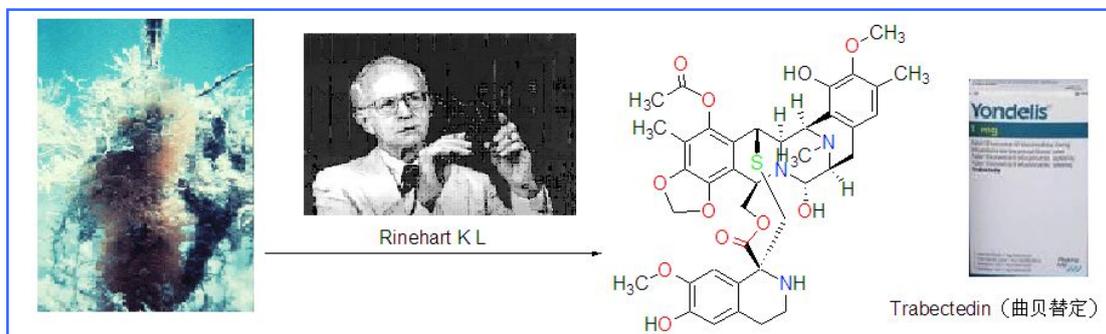
海洋生物中的大环内酯类化合物是生物活性最广的一类化合物，结构类型复杂多变，常含有氢化吡喃螺环、噁唑环和噻唑环等。

1. 含有氢化吡喃螺环的大环内酯化合物 1993 年从东印度洋海绵 *Spongia* sp 中分离得到了 spongistatin 1 (**14**)，而后又从同种海绵和 *Spirastrella spinispirullifera* 中分得多个该类化合物。**14** 对多种肿瘤模型表现出很强的细胞毒性，其中对大鼠白血病细胞 L-1210 的 IC_{50} 平均值为 20 pmol/L，是目前已进入抗肿瘤临床 I 期试验的 dolastatin 10 活性的 12 倍。**14** 是一种高效抗有丝分裂剂，它对谷氨酸诱导的细胞微管蛋白的聚合具有抑制作用， IC_{50} 为 3.6 $\mu\text{mol/L}$ ，其活性稍小于 dolastatin 10，但强于 halchondrin B。此类化合物也属于大环内酯聚醚类。



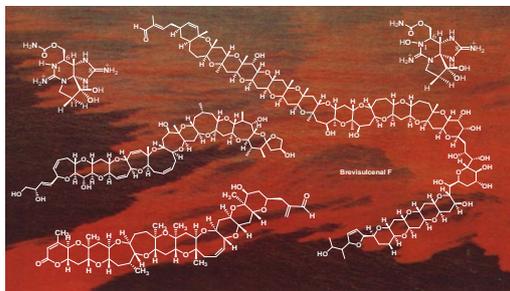
2. 含噁唑环的内酯类 从海绵 *Halichondria* sp 和 *Chondrosia corticata* 中分离得到的 halichondramide (**15**)以及同系物(19Z)halichondramide 和 neohalichondramide (Δ^4)是含有三个连续噁唑环的 25 元环的大环内酯，具有一定的抗真菌活性(EC_{50} 值为 0.058 μM)，对白血病 K562 细胞有细胞毒作用。

3. 含噻唑环的内酯类 从青蓝菌*Lyngbya* sp. NIH309分离得到的lyngbyabellin C (**16**)对肿瘤细胞有毒性, **16**对KB细胞和LoVo细胞的IC₅₀值分别是2.1 μM和5.3 μM。



第三节 聚醚类化合物

案例 10-4 赤潮(Red tide)又称为“红色幽灵”在世界各地的不同海域时有发生。从 1976 年开始



日本东北部时有因食用扇贝导致的腹泻性中毒事件发生，中毒人数超过 1300 人，1981 年西班牙有 5000 人中毒，1983 年法国有 400 人中毒，1995 在荷兰 1998 年在新西兰爆发逾 500 人的中毒事件。

问题：赤潮是由什么引起的？为什么赤潮发生时会有大批的鱼类死亡，甚至会发生海鲜食物中毒

事件？主要毒性成分有哪些？ 这些扇贝含有什么毒素？

视窗 海洋毒素专家-安元 健(Takeshi Yasumoto)教授

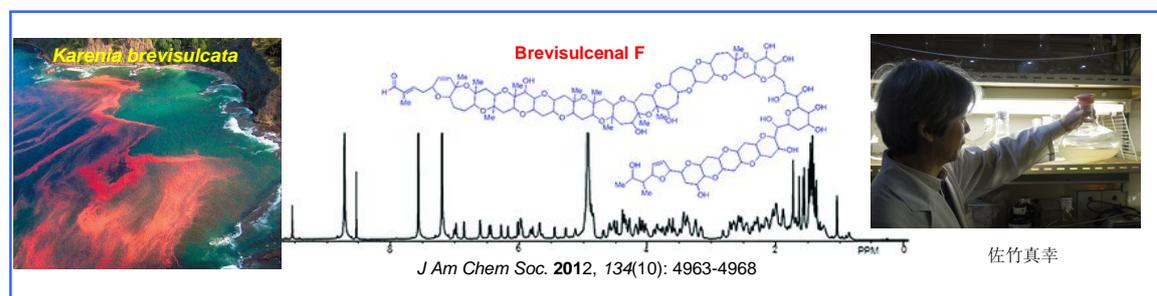


安元 健(Takeshi Yasumoto) 1935 生于日本，毕业于日本东京大学并获博士学位，日本东北大学农学部任食品卫生学教授，致力于海洋毒素的研究，建立了一套分离鉴定微量聚醚类海洋毒素的方法，样品有的仅 5 μg 甚至更少就可以完成平面结构的鉴定。继西加毒素和刺尾鱼毒素后又分离鉴定了 16 个西加毒素同系物以及 pectenotoxins、dinophysistoxin-1、yessotoxins、polycavernoside-A、azaspiracid 和 prymnesins。安元健及其学生村田道雄(Michio Murata)、佐竹真幸(Masayuki Satake)和山下-四津(Yotsu-Yamashita M.)等都是研究海洋毒素的著名学者。

海洋生物毒素是海洋天然产物的重要组成部分，也是海洋生物活性物质中研究进展最迅速的领域，海洋生物毒素具有结构特异、活性广泛且活性强等特点。许多高毒性海洋毒素对生物神经系统或心血管系统具有高特异性作用，常作用于控制生命过程的关键靶位，如神经受体、离子通道、生物膜等，已成为新药开发的特殊模式结构，可发展成神经系统或心血管系统药物的重要先导化合物，很多海洋毒素已成为探索生理或药理现象非常有用的工具药。

聚醚类化合物(polyethers)是海洋中一大类毒性成分，该类化合物的结构特点是杂原子对碳原子的比例很高；结构特殊、新颖、分子量大；活性强、剧毒；广谱药效、作用机制独特；多数对神经系统或心血管系统具有高特异性作用。根据其结构特点聚醚类化合物主要分为聚醚梯、线性聚醚、大环内酯聚醚和聚醚三萜

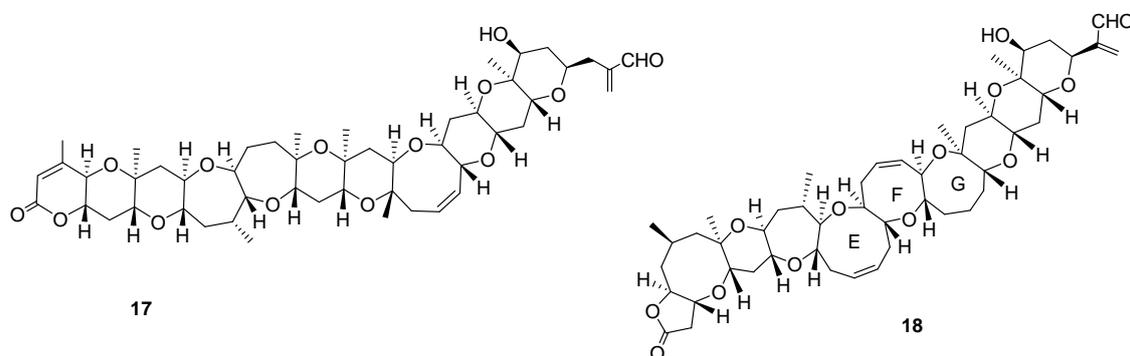
等四大类，其中聚醚梯和线性聚醚因结构巨大，毒性强而著名。聚醚类毒素有望在研制新型心血管药和抗肿瘤药中发挥重要作用。

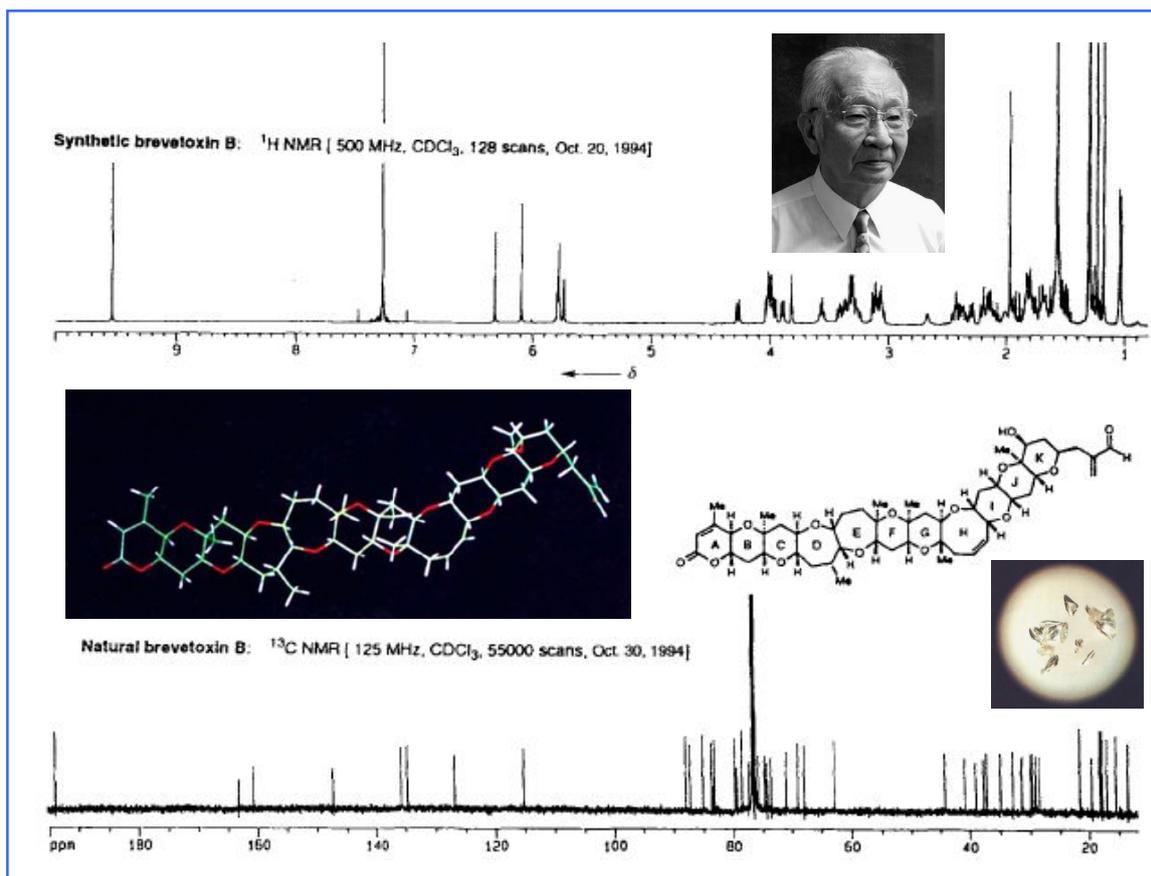


一、 聚醚梯(脂溶性聚醚, ladder-like/shaped/frame polyethers)

目前已发现110余个聚醚梯，以短裸甲藻毒素、西加毒素和刺尾鱼毒素为代表。聚醚梯的化学结构极为特殊，其分子骨架是由一系列含氧五元至九元醚环邻接稠合而成，形成一种陡坡式的梯形线状分子；分子骨架具有相同的立体化学特征，稠醚环间以反式构型(*trans*-fused polycyclic ethers)相连，相邻醚环上的氧原子交替位于环的上端或下端；分子两端大多为醛酮酯、硫酸酯、羟基等极性基团。

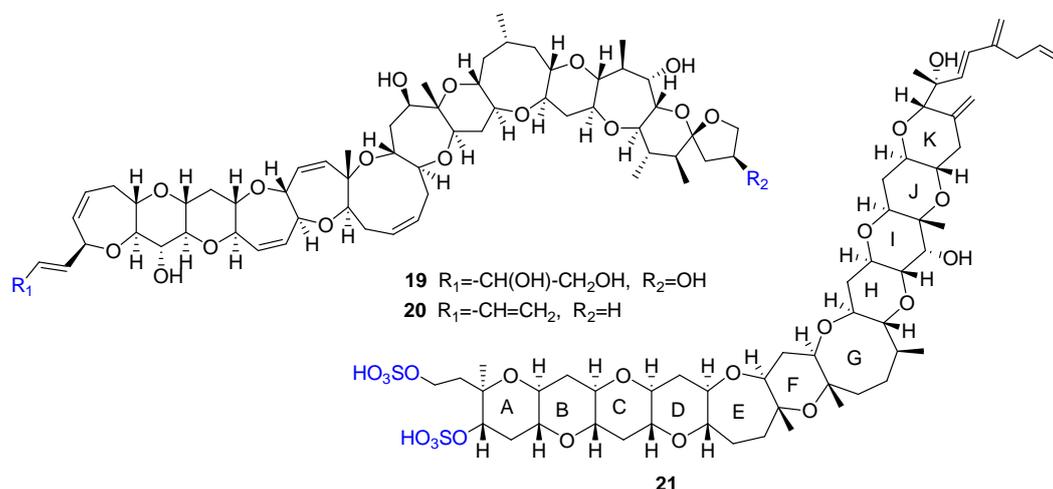
短裸甲藻毒素brevetoxins B (BTX-B, **17**)和A (BTX-A, **18**)是从在墨西哥海湾形成赤潮的涡鞭毛藻*Karenia brevis* (以前认为是 *Gymnodinium breve*和 *Ptichodiscus brevis*)中分到的聚醚类毒素成分，BTX-B和A分别于1981和1987年用X-衍射法确定了它们的结构。BTX-A是佛罗里达赤潮最主要的毒素成分，而BTX-B是世界范围内赤潮的最主要毒素成分。短裸甲藻毒素属于神经性贝毒，可以诱导Na⁺内流，从而导致肌肉和神经细胞的去极化。





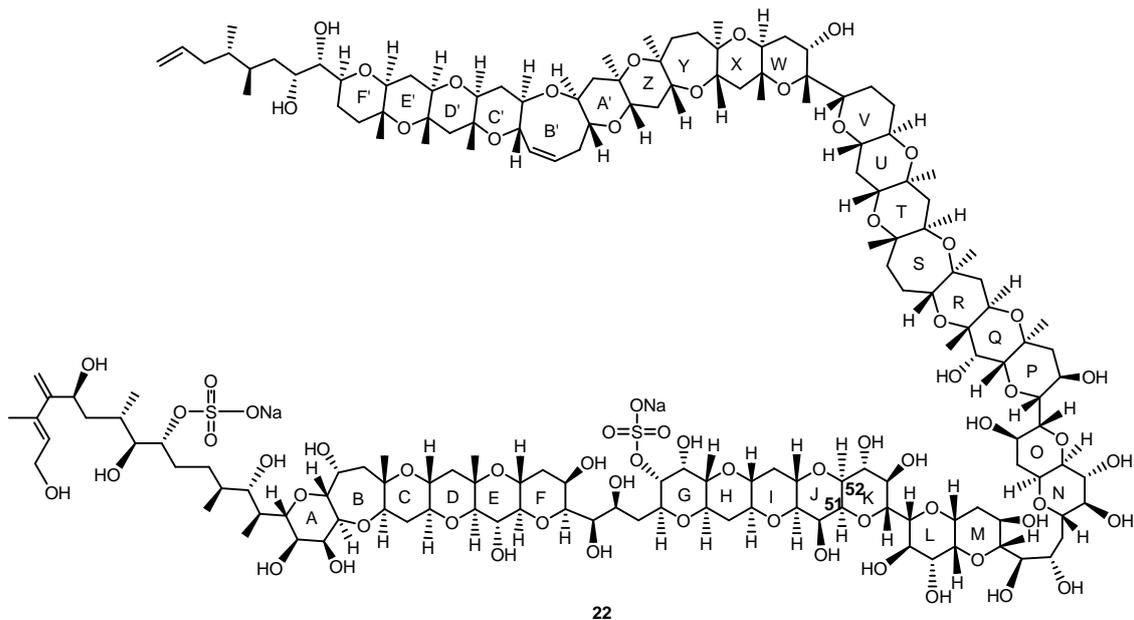
西加毒素(ciguatoxin, CTX, 又名雪卡毒素) (19), 20 世纪60年代首次从毒鱼中发现的,是一种典型的鱼肉中毒(ichthyosarcotoxism)毒素。该毒素曾从400多种鱼中分离得到过,但其真正来源是一种双鞭藻岗比毒甲藻(*Gambierdiscus toxicus*)。西加毒素是一种脂溶性高醚类物质,毒性非常强,比河豚毒素强100倍,是已知的危害性较严重的赤潮生物毒素之一,无色无味,脂溶性,不溶于水,耐热,不易被胃酸破坏,主要存在于珊瑚鱼的内脏、肌肉中,尤以内脏中含量为高。已发现3类西加毒素,即太平洋西加毒素(Pacific ciguatoxin, P-CTX)、加勒比海西加毒素(Caribbean ciguatoxin, C-CTX)和印度西加毒素(Indian ciguatoxin, I-CTX)。无论在数量上还是在毒性上,西加毒素是已知的对哺乳动物毒性最强的毒素之一。1989年利用其核磁共振技术确定了它的结构。其同系物(CTX-4B, 20)则来自有毒冈比藻(*Gambierdiscus toxicus*)。来自冈比藻的此类化合物极性较小毒性也小些,而来自鱼类的化合物含氧较多、极性较大、毒性也大。CTX并不存在于冈比藻,CTX-4B作为CTX的前体物可能是在鱼中被氧化酶氧化转化成CTX,毒性较氧化前增加10倍。而后又从人工培养的*G. toxicus*和鳗鱼分离出5个CTX的同系物。CTX的毒理和

药理作用均十分特殊，分别对神经系统、消化系统、心血管系统和细胞膜有较高的选择性，属于新型的Na⁺通道激动剂，是引起人类中毒分布最广的一种毒素，其LD₅₀为 0.45 μg/kg。此外西加毒素是电压依赖性Na⁺通道激动剂，可作为研究兴奋细胞膜结构与功能以及局麻药作用机理的分子探针。

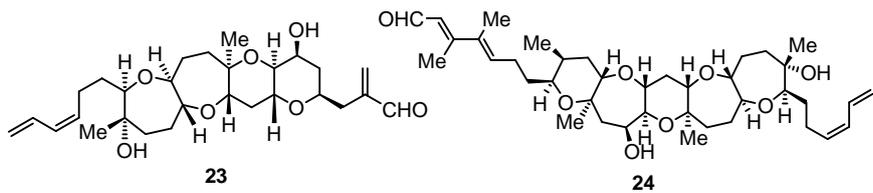


虾夷扇贝毒素(yessotoxin, YTX, **21**) 是1987年从受毒的扇贝 *Patinopecten yessoensis* 的消化腺中分得到。虾夷扇贝毒素也属于聚醚类毒素，骨架由11个连续的醚环组成，一端含有两个硫酸酯基，另一端是含有9个碳的不饱和碳链，使这类化合物具有亲脂性和一定的亲水性。目前已鉴定了36个此类化合物的结构，分子量大多在955至1551个质量单位。一度曾把虾夷扇贝毒素(YTXs)称之为腹泻性贝毒，但它们并不象okadaic acid (OA) 和dinophysistoxin-1 (DTX-1)一样引起腹泻，也不抑制蛋白硫酸酯酶，但可引起肝脏中毒(HSP)。

刺尾鱼毒素(maitotoxin MTX) (**22**)是从 *Gambierdiscus toxicus* 中分离得到，为西加鱼毒的一种，其毒性极为强烈，LD₅₀仅为0.05 μg/kg。MTX为非蛋白毒素中毒性最强的物质，属于典型的钙通道激动剂，可增加细胞膜对Ca²⁺的通透性，是研究钙通道药理作用特异性工具药。CTX和MTX是引起海洋食品中毒最广的毒素。MTX是目前发现的最复杂的一个聚醚梯类化合物，它的结构鉴定是通过2D和3D-NMR技术、化学降解、与已知的合成小分子比较于1993年完成，代表着现代鉴定技术在天然产物化学结构研究中的应用水平。



半短裸甲藻毒素(hemi-brevetoxin B, **23**)也是从*Karenia brevis*中分到的聚醚类毒素成分，但它的长度只有短裸甲藻毒素的一半，因此称之为半短裸甲藻毒素，其他的还有brevenal (**24**)等。



案例 10-5 西加鱼(ciguatera)是一种味道鲜美的热带鱼，每年全球有 2~5 万人因食用这种新鲜的热带鱼而中毒，是造成中毒范围最广的海鲜食品中毒，严重危及食品卫生和经济。中毒症状包括腹泻、呕吐、腹痛、肌肉痛、头痛、烦躁、出汗、血压下降、过敏和神经错乱等，即所谓的 Ciguatera 鱼中毒。

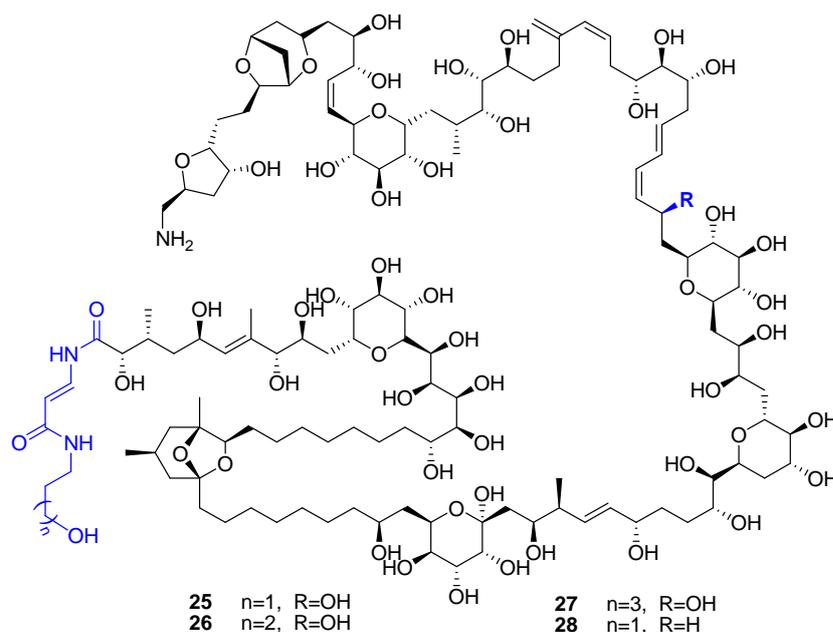
问题： Cigua 毒素是什么？它由什么产生的？

一、 线性聚醚(脂链聚醚, linear polyethers)

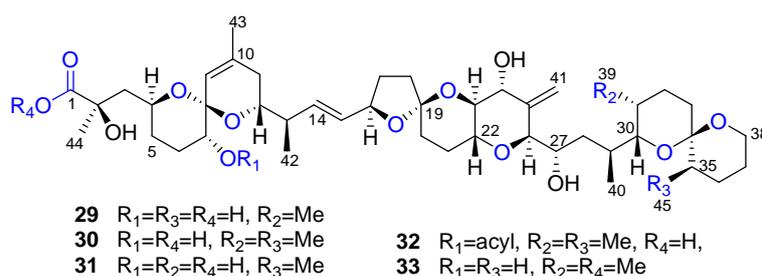
线性聚醚是另一类聚醚类化合物，其结构特点同样是含高度氧化的碳链，但仅部分形成醚环，多数羟基游离，属于水溶性聚醚。线性聚醚主要有两类，一类是以岩沙海葵毒素为代表的结构复杂的大分子化合物，另一类是以大田软海绵酸为代表的C38脂肪酸多醚结构的系列衍生物。

岩沙海葵毒素(palytoxin, PTX, **25**)是从岩沙海葵(*Palythora toxicus*)、*P. vestitus*、*P. mamillosa*和*P. caribaeorum*中分离得到的毒性成分，它的毒性也极为强烈，LD₅₀为0.15 μg/kg，比TTX高一个数量级，是非蛋白毒素中最毒的物质之一。PTX是一

个复杂的长链聚醚化合物，也是目前最强的冠脉收缩剂，作用强度比血管紧张素高100倍。研究表明PTX具有显著的抗肿瘤活性，当注射剂量为0.84 ng/kg时能抑制艾氏腹水瘤细胞的生长，增加剂量不但可使瘤体消失，而且可使动物存活。PTX还是一种新型的溶细胞素。1985年上村等从*P. tuberculosa*中分离出PTX的同系物homopalytoxin (26)、bishomopalytoxin (27)和dideoxypalytoxin (28)。1995年安元等又从涡鞭毛藻分得5个PTX类似物。1994年岸義人完成了PTX的全合成。



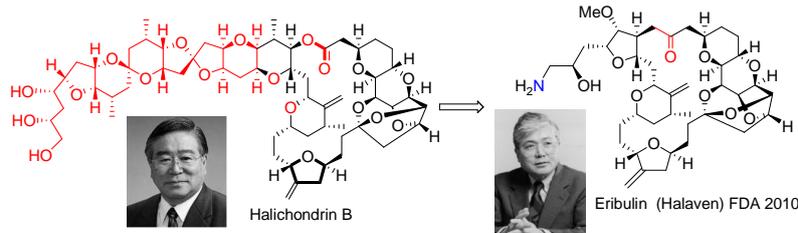
大田软海绵酸 (okadaic acid, OA, 29) 是由38碳脂肪酸形成的聚醚，也属于线性聚醚，因最初来源于大田软海绵*Halichondria okadae*而得名，而后也从隐爪软海绵*H. melonodocia*中得到。后来证实OA是由与上述两种海绵共生的微藻 (dinoflagellate) *Prorocentrum lima*和*Dinophysis acuminata*产生的，海绵通过滤食微藻而将OA浓集于体内。OA和其类似物dinophysistoxins 1-3 (DTXs1-3, 30-32)是引起人类食用水生贝壳类发生腹泻性中毒(DSP)的主要毒素，DTX4 (33)则毒性较小。OA是一种肿瘤促进剂，能抑制由钙激活的磷脂依赖的蛋白激酶，是一种特殊的蛋白质磷酸酯酶1、2A和2B的抑制剂，还可作为研究细胞调控的工具药。



三、大环内酯聚醚(macrolide polyethers)

有的聚醚类化合物可以首尾相连或局部成环形成大环内酯。大环内酯聚醚大多来自扇贝、海绵、甲藻和苔藓虫，大多有肝脏毒性。

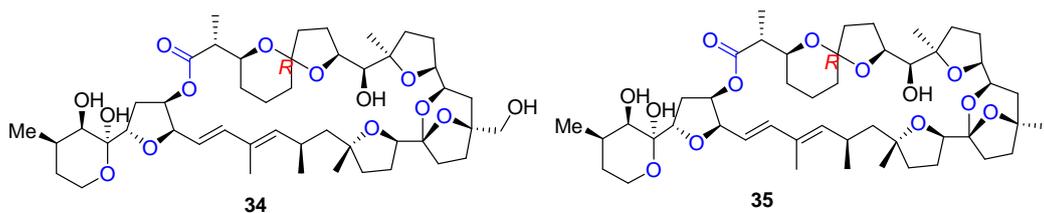
案例 10-6 艾日布林(Eribulin)用于治疗曾接受至少两种化疗治疗的转移性乳腺癌。2010年11月15日由FDA批准上市，商品名Halaven,由日本卫材制药公司(Eisai)开发。



1986年D. Uemura从海绵 *Halichondria okadai* 中分离出来的具有抗癌活性的天然产物 halichondrin B (400 mg/T), 有 32 个立体中心的大环聚酮结构拥有多达 40 亿个的异构体。1992年哈佛大学的 Y. Kishi 完成了对 halichondrin B 的全合成。Kishi 在研究软海绵素 B 的构-效关系时发现了结构更简单、药效更好、更稳定的 Eribulin。Halaven 是目前批量生产的最复杂的小分子药物。

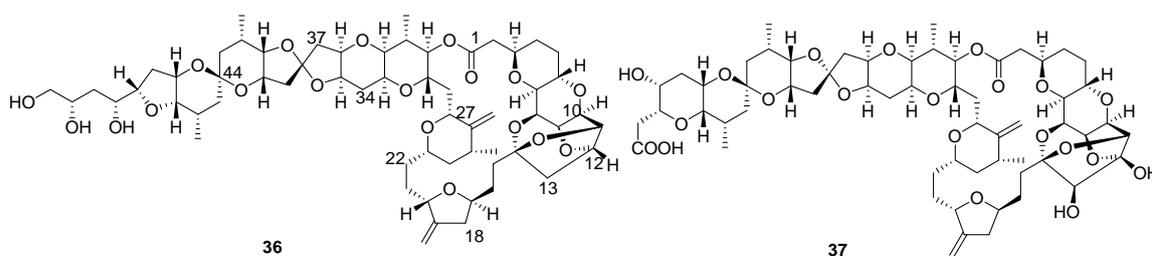
问题: Halaven 在结构上有哪些变化? 为什么比 halichondrin B 更稳定?

1. 扇贝毒素(pectenotoxins PTXs)主要从受毒化的扇贝(*Patinopecten yessoensis*)的消化腺和微藻(*Dinophysis acuta* 或 *Dinophysis fortii*)中分离得到, 属于腹泻性贝毒, 1976年始日本东北部时有发生因食用扇贝导致的腹泻性中毒事件就起因于这种毒素。PTXs 是一个从海贝中分离出来的聚醚大环内酯家族成员, 它是甲藻被贝类动物滤食后在体内积蓄而产生的, 在这个家族中 PTX₁ (34)、PTX₂ (35)等 6 个具有相同的骨架聚醚, 仅在 C7 和 C43 位上有区别。PTX₂ (35)对人肺、直肠和乳腺癌细胞有较强的选择性细胞毒作用。

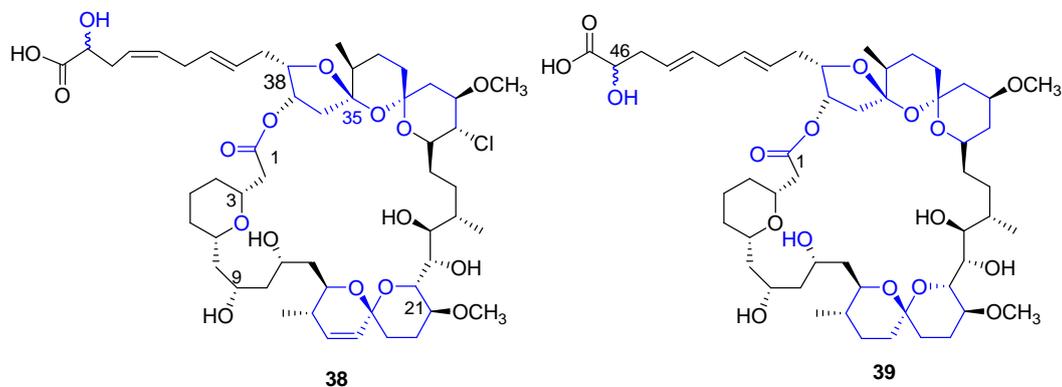


2. 软海绵素类化合物 这类聚醚化合物仅在局部形成大环, 如halichondrin B (36)

和norhalichondrin B (37)，它们最早自日本海绵*Halichondria okadai*中分离得到。随后36及一些类似物从不同海域各种不相关的海绵中也分离得到，包括*L. issodendoryx sp.*、*Phakellia ca rteri*及*Axinella sp.*，提示这类化合物可能是来源于某种共同的微生物。对软海绵素类化合物的活性研究发现，它们是微管蛋白的强抑制剂，可非竞争性的结合到微管蛋白的长春碱结合位点并导致细胞阻滞于G₂-M期且伴随有丝分裂的纺锤体断裂。36的抗肿瘤活性非常显著，对B-16 黑色素瘤细胞的IC₅₀仅为0.095 ng/mL。对接种了B-16黑色素瘤细胞和P388 白血病细胞的小鼠，当36给药3.0 μg/kg时，延命率分别为244%和236%，36的衍生物E7389 (Eribulin, 商品名Halaven[®])现已被美国FDA批准上市。该系列化合物中的homohalchondrin B, isohomohalchondrin B, norhalichondrin B, neonorhalichondrin B等也是从*Lissodendoryxn . sp*中分离出来的，同样极具开发价值。

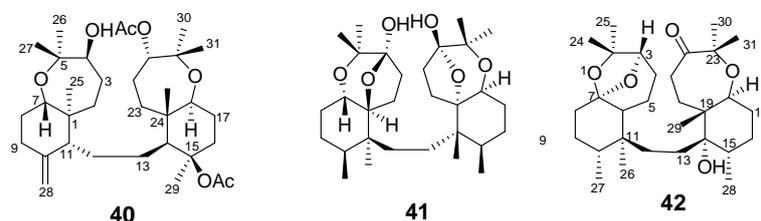


3. 含有氢化吡喃螺环的大环内酯聚醚 1993 年三个研究小组分别从海绵 *Spongia sp.*和 *Spirastrella spinispirulifera* 以及 *Hyrtiosaltum sp*中同时分得到了一组具有细胞毒性的 大环内酯类化合物 spongistatins 1-9 (见第二节)。从海绵 *Spirastrella coccinea* 分离得到的 spirastrellolides A (38)和 B (39)具有抗有丝分裂和抑制蛋白质磷酸酯酶的活性。

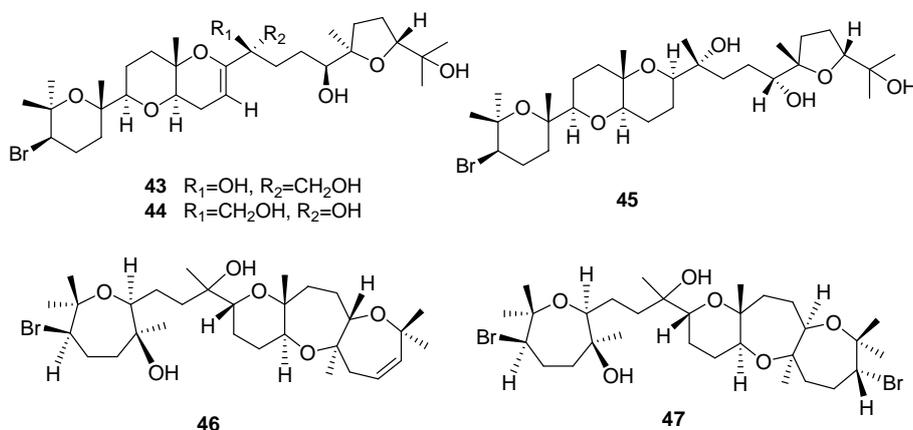


四、聚醚三萜 (polyether triterpenoids)

聚醚三萜是由角鲨烯衍生的一类结构新颖，含有多个手性中心的海洋聚醚三萜，主要由红藻、海绵和软体动物所产生，约有 70 余个。聚醚三萜大多有较好的生物活性，特别是抗肿瘤和蛋白质磷酸酯酶抑制活性。来源于红藻的聚醚三萜主要呈链状，而来源于海绵的聚醚三萜主要是通过一个次乙基桥连接在一起的环己烷反式骈噁庚英。该类化合物于 1990 年首次从海绵 *Raspaciona aculeata* 中得到 raspacionin (40)。从海绵 *Axinella weltneri* 中分得的 sodwanones 是一组结构类似的聚醚三萜，如 sodwanone F (41) 和 sodwanone M (42)，其中 sodwanone M (42) 对 P388 细胞有选择性细胞毒作用， IC_{50} 为 $1 \mu\text{g/mL}$ 。



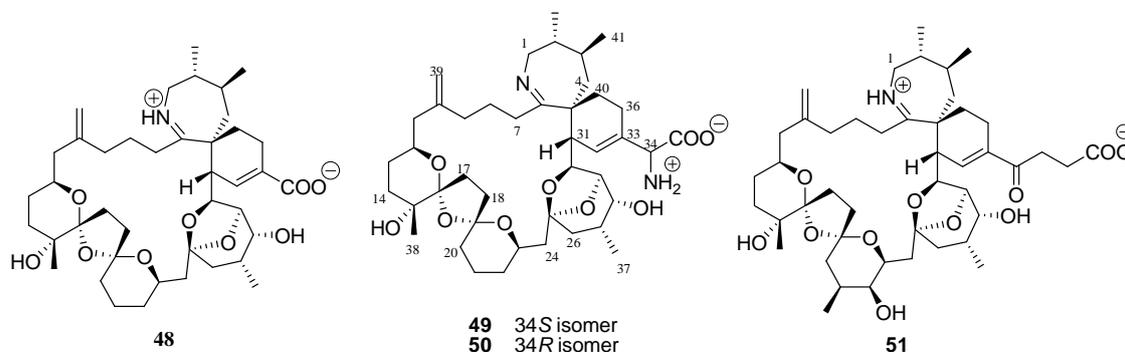
从红藻 *L. pinnatifida* 中分离得到的 thyrseol A (43) 对 P388 细胞株的 IC_{50} 是 $0.25 \mu\text{g/mL}$ 。从加拿利群岛红藻 *Laurencia viridis* sp. 中分离得到的 12 个线性聚醚三萜，在生物活性评价中显示 thyrseol B (44) 对 P388 细胞有良好的选择性毒性， IC_{50} 为 $0.01 \mu\text{g/mL}$ 。由红藻 *L. renuata* 中分离得到的具有角鲨烯骨架的环醚类化合物 venustatriol (45) 有明显的抗病毒活性，颇具医药开发潜力。印度洋红藻 *Chondria armata* 的氯仿提取物显示抗病毒、抗真菌和抗细菌活性，从中分离出 6 个含溴的三萜聚醚，如 armatols A (46) 和 F (47)。



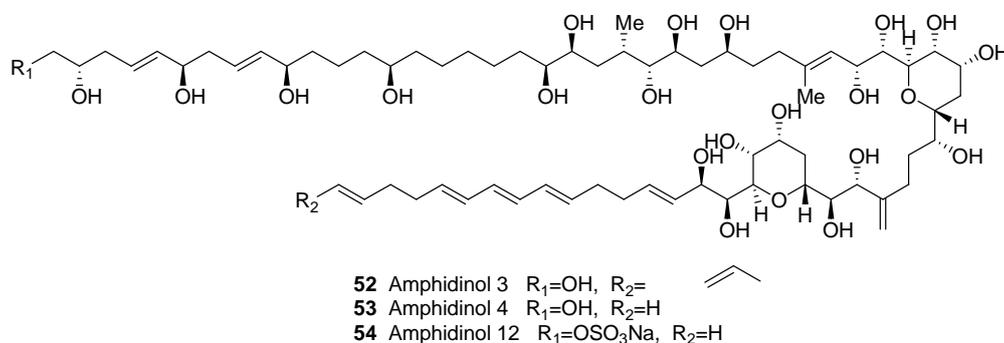
五、其它聚醚

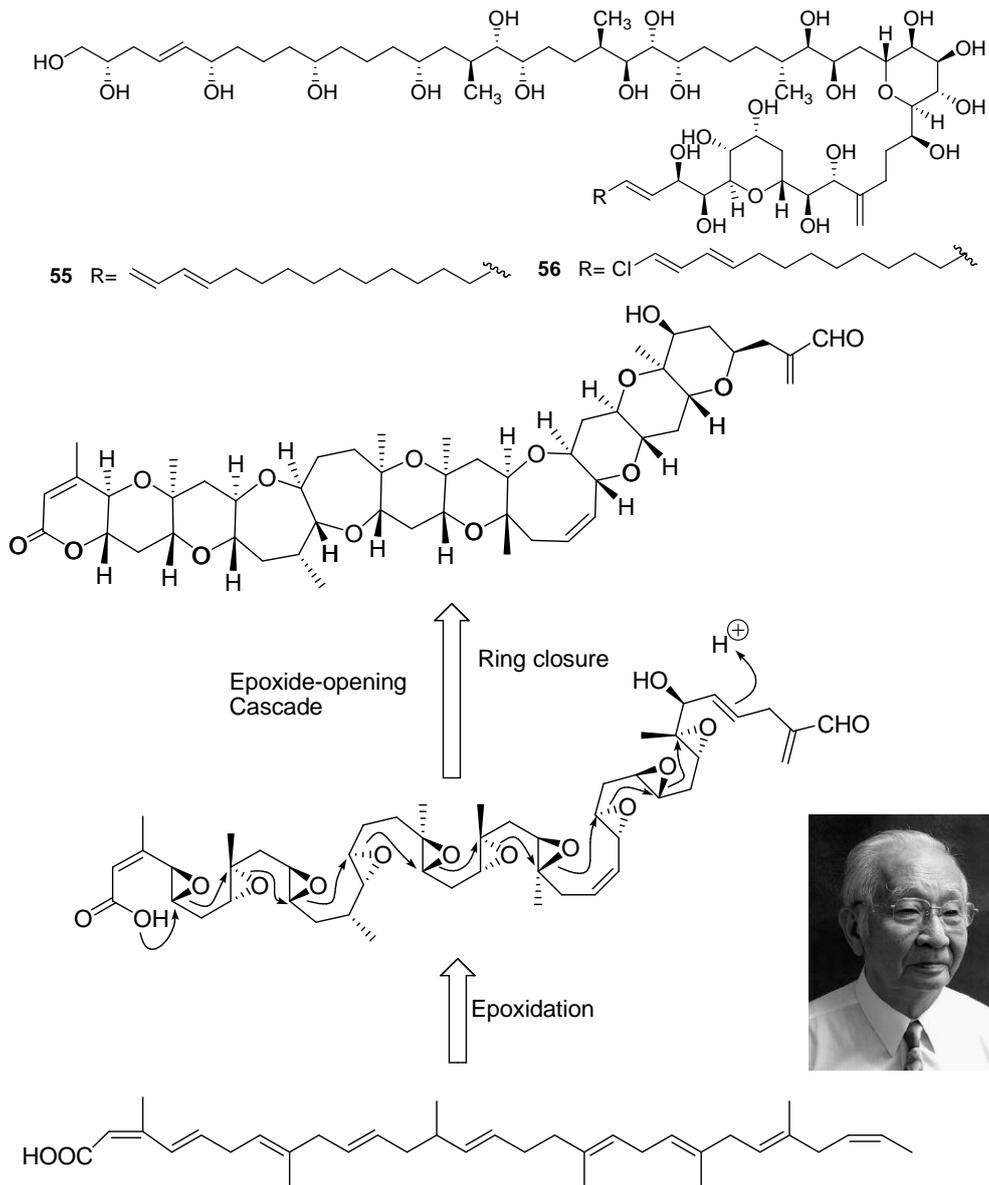
从引起食物中毒的牡蛎 *Pinna muricata* 中分离得到的毒性成分 pinnatoxins A

(48)、B (49)、C (50)和D (51)是一类含有氢化咪喃吡喃螺环的大环聚醚生物碱。48属于神经性毒素，对小鼠的LD₉₉为180 μg/kg (*i.p.*)，还可激活Ca²⁺通道。49和50的毒性可以和TTX媲美 (LD₉₉为22 μg/kg)，51的毒性较弱，但有良好的细胞毒性，对小鼠白血病P388细胞的IC₅₀为2.5 μg/mL。



从涡鞭毛藻 *Amphidinium klebsii* (NIES 613)中分离得到的 amphidinols (52-54)是一组特殊的聚醚，含有两个四氢吡啶环、共轭的烯炔和多羟基脂肪链，大多有抗真菌和溶血活性。剧毒卡罗藻 *Karlodinium veneficum*(又称 *Karlodinium micrum*)是一种典型的赤潮种，是海水养殖水域和自然水体中一种常见的裸甲藻种类，在世界各地多处都引发过大规模赤潮，造成大量鱼类死亡。2008年和2010年，两种卡罗藻毒素 karlotoxin-1 (55)和 karlotoxin-2 (56)获得了完整的波谱数据和结构。目前愈来愈多的这类聚醚被从海洋生物中发现。聚醚类化合物是海洋生物中特有的一大类毒性成分，属于超级碳链化合物，从生物合成的角度看，梯状和线性聚醚类化合物可能起源不饱和脂肪烃，而三萜聚醚则起源于鲨烯(图 15-5 和图 15-6)。聚醚类化合物超强的生物活性和复杂的化学结构已引起了生物科学家和化学家们的极大兴趣。但是，什么原因可引发赤潮还有待于进一步研究。





K. Nakanishi, *Toxicon* 1985, 23, 473

图 10-5. 梯状聚醚的生合成途径.

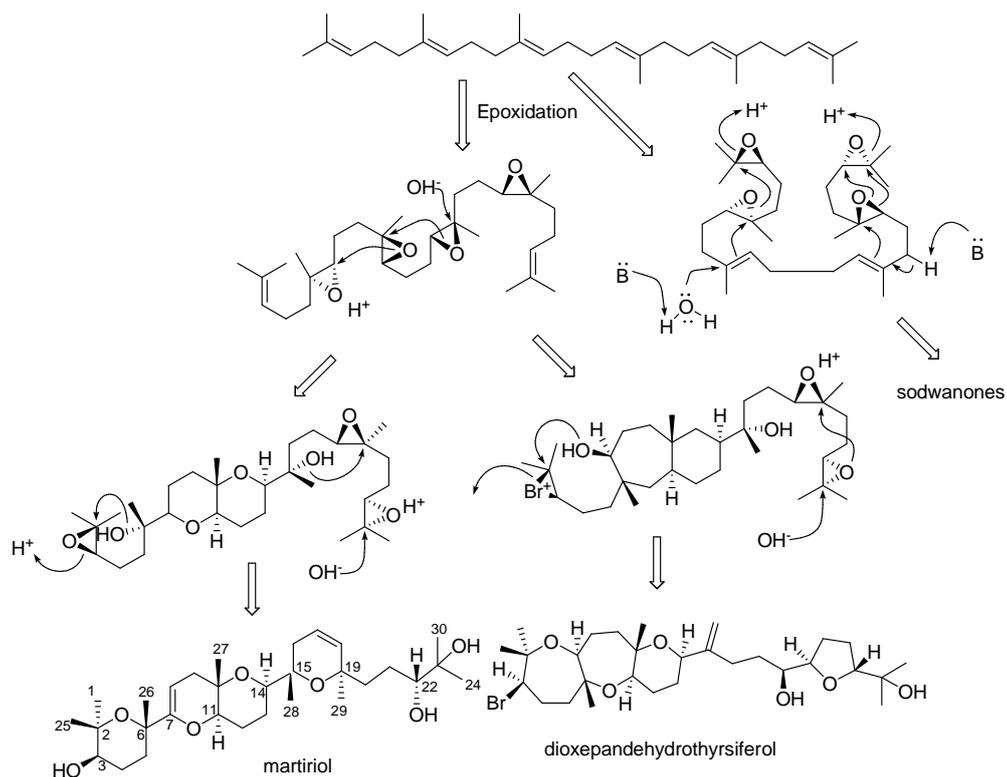


图 10-6. 三萜聚醚的合成途径.

视窗 引起海鲜食品中毒的海洋毒素

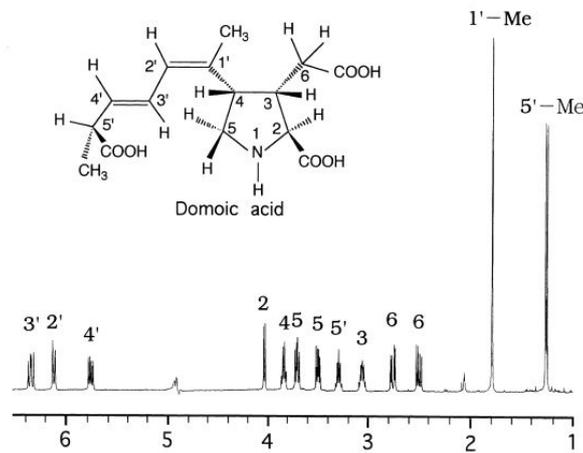
海洋食物中毒又称为贝毒或鱼毒, 根据中毒症状可分为麻痹性贝毒(paralytic shellfish poisoning, PSP)、肝脏毒贝毒素 (hepatotoxic shellfish poisoning)、腹泻性贝毒(diarrhetic shellfish poisoning, DSP)、记忆缺失性贝毒(amnesic shellfish poisoning, ASP)、神经性贝毒(neurotoxic shellfish poisoning, NSP)和西加鱼毒(ciguatera fish poisoning)、河豚毒素 (puffer fish poisoning)和其它海洋毒素 (miscellaneous marine toxins)等。其代表性成分分别是石房哈毒素及其衍生物(saxitoxin and derivatives)、大田软海绵酸(okadaic acid)及其类似物和扇贝毒素(pectenotoxins)、软骨藻酸(domoic acid)、短裸甲藻毒素(brevetoxin B)和西加毒素类(ciguatoxin, maitotoxin, ostreotoxin)。

第四节 肽化合物

案例 10-7 1987 年居住在加拿大东部的爱德华王子岛的人们因误食了污染的海鲜食品贻贝 *Mytilus edulis* 发生了一起食品中毒事件，造成 153 人中毒，中毒症状为腹痛、拉痢、呕吐且同时记忆丧失、意识障碍，重症者处于昏睡状态，两周内 3 人死亡。由于这种中毒以记忆丧失为显著特征因而被称为记忆丧失性贝毒。

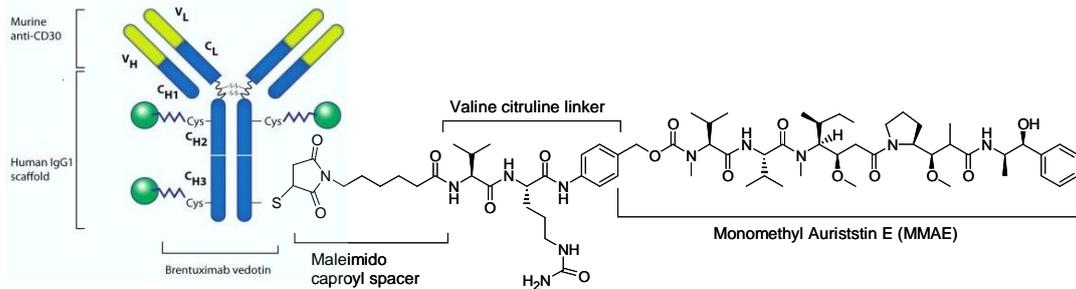
问题：此种毒素属于哪一类化学成分？

视窗 软骨藻草酸(Domoic acide, DA)的核磁共振氢谱，DA都有什么活性和危害？

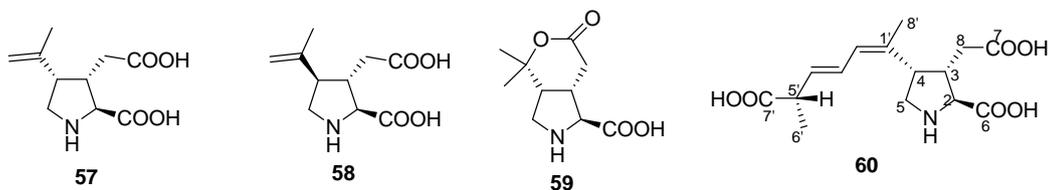


视窗 靶向抗体药物 Brentuximab vedotin (Adcetris[®])

多肽类药物是 21 世纪重要的预防、诊断、监测和治疗药物。2011 年 8 月 19 日 FDA 批准海洋肽类抗体药物 Adcetris[®] (brentuximab vedotin, Dolastatin 10 的衍生物)的上市是自 1977 年第一个被 FDA-批准治疗霍奇金淋巴瘤和第一个专门适用于治疗系统性间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)的新药，是靶向抗体药物开发的典型范例。



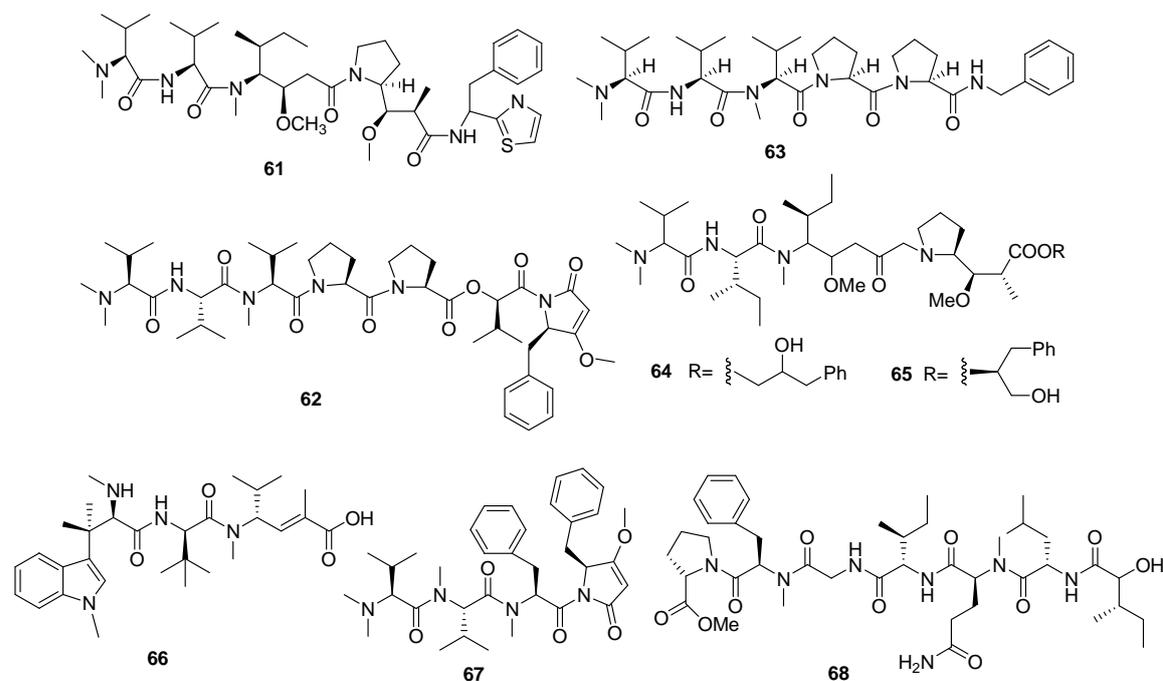
肽类化合物(peptides)是海洋生物产生的另一大类特殊的含氮代谢物，也是海洋活性物质中数量最庞大的一类化合物，在抗肿瘤、抗病毒、抗菌及酶抑制剂活性方面显示了巨大的开发潜力，现已有若干个肽类药物进入后期临床研究。肽类化合物主要来源于进化程度较低动物，如海绵、水母、海兔、海葵、芋螺和微生物等。由于海洋环境的特殊性，组成海洋多肽类化合物的氨基酸除了常见的氨基酸外，常常含有一些特殊的氨基酸，如 β -氨基异丁酸、异谷氨酸、L-baikianin (94)等，在海人草(*Digenea simplex*)中发现的有效成分 α -红藻氨酸(α -kainic acid, 95)、别红藻氨酸(γ -allo-kainic acid, 96)和别红藻氨酸内酯(γ -allo-kainic acid lactone, 97)均具有显著的抗菌活性。在对造成1987年加拿大东部的爱德华王子岛中毒事件的贻贝*Mytilus edulis*的调查研究中，Wright等于1989年从贻贝中得到了毒素成分软骨藻草酸(又称多莫酸domoic acid, DA, 98)，接下来的调查表明软骨藻草酸来源于贻贝摄取的形成赤潮的拟菱形藻*Pseudonitzschia multiseries*、*Nitzschia pungens*、*F. multiseries*以及红藻*Chondria armata*。软骨藻草酸(98)及其异构体等属于记忆缺失性贝毒，可作为研究神经退化性疾病的一种工具。常见的海洋卤化过程也反映在氨基酸的合成中，目前已从海洋生物中发现了很多新奇的卤代氨基酸和含硫氨基酸，这些氨基酸除了以单体存在外，更多的是形成肽类化合物。海洋肽类化合物常见的有直链肽和环肽。



一、直链肽(linear peptides)

最早对印度洋海兔*Dolabella auricularia*中的抗肿瘤多肽展开研究的是Pettit小组，该小组从中分得18个含有特殊氨基酸的较短的链状肽类化合物：海兔毒肽dolastatins 1-18，它们具有强烈抑制肿瘤细胞生长的作用，是目前已知来源的抗肿瘤剂中活性最强的一类。其中dolastatins 10 (61)和15 (62)的 IC_{50} 值分别为0.059和2.9 nM。61曾进入II期临床研究用于治疗乳腺癌、肝癌、实体肿瘤和白血病。除抗肿瘤活性外，最近又发现61具有强烈的抗真菌活性。美国FDA批准61的Adcetris (brentuximab vedotin)用于治疗淋巴瘤。62是另一个已经进入后期临床研究的肽，对P388白血病细胞的 ED_{50} 为0.0024 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Pettit小组还对61和62进行了全合成、

结构修饰及SAR研究。**62**的衍生物LU 103793 (cematodin, **63**)和XL651已投入II期临床试验, 是一类新型强效的微管蛋白结合肽类化合物。从海兔*Dolabella auricularia*中分离得到的dolastatin H (**64**)和isodolastatin H (**65**)也具有很好的细胞毒性。由它们衍生的数个先导化合物作为抗胰腺癌、前列腺癌、肺癌、皮肤癌、结肠癌、肝癌、乳腺癌和淋巴系统肿瘤用药已被开发进入临床或临床前研究。



从南非海域海绵*Hemiasterella minor*中分离得到的hemiasterlin (**66**)具有与长春新碱相同的抗癌机制, 并且已经能够人工合成。从巴拿马海域微生物*Symploca sp.*中分得的belamide A (**67**)是一个多甲基化的直链肽, 两端的取代基和dolastatin 15相同。Belamide A (**67**)对乳腺癌MCF7和结肠癌HCT-116的 IC_{50} 分别是1.6 μM 和0.74 μM , 是一个重要的抗癌先导化合物。从*Symploca sp.*中分得的另外两个线型肽tasiamide (**68**)对KB细胞均有毒性, IC_{50} 0.58 μM , 对LoVo细胞的 IC_{50} 为3.47 $\mu\text{g/mL}$ 。

二、 环肽(cyclic peptides)

视窗 来自芋螺(Conus)的肽类镇痛药 Ziconotide (Prialt®)

Ziconotide (SNX-111; Prialt, 齐考诺肽)是天然芋螺毒素 ω -conotoxin 的等价合成肽类化合物, 被伊兰公司(Elan)开发成镇痛药物 Prialt®, 2004年2月28日FDA批准上市, 2005年2月22日欧盟(EMA)批准上市。Prialt®是目前唯一一个经FDA和EMA批准的无阿片类成分的鞘内注射镇痛药, 镇痛效果是吗啡的上千倍, 但没有吗啡的成瘾性, 已被推荐作为一线药使用, 是第一个海洋来源的肽类药物, 也是继吗啡以后临床研究的最为彻底的一个镇痛药。



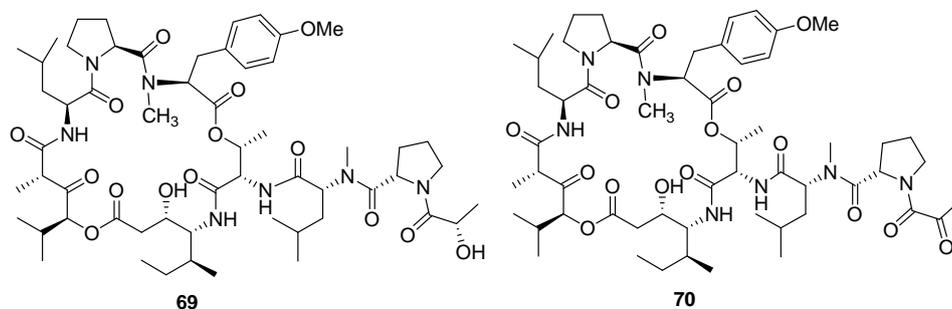
Cys-Lys-Gly-Lys-Gly-Ala-Lys-Cys-Ser-Arg-Leu-Met-Tyr-Asp-Cys-Cys-Thr-Gly-Ser-Cys-Arg-Ser-Gly-Lys-Cys-NH₂

Ziconotide (Prialt)

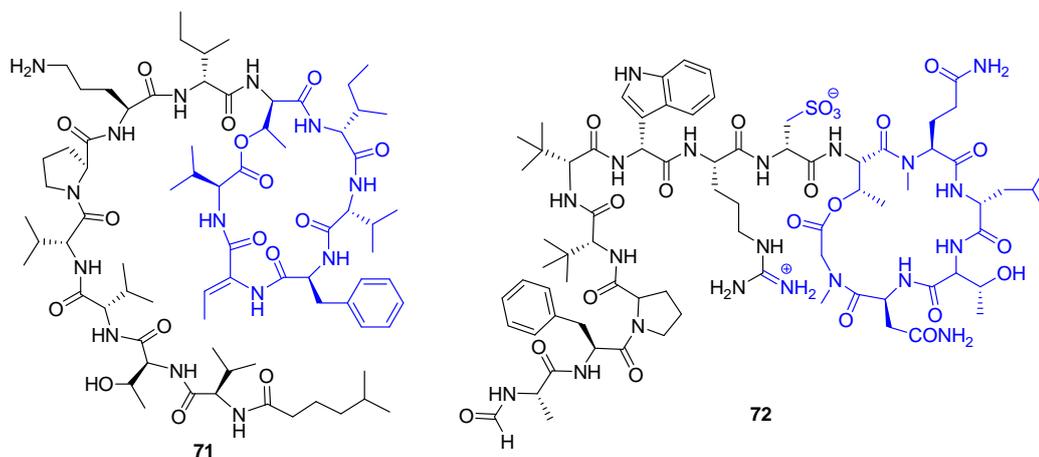
近年来在海洋药物研究中一个值得重视的新进展是海洋环肽的发现, 这方面的研究已成为海洋天然药物研究最活跃的领域之一。目前已从海洋生物中分离出300多种环肽类化合物, 环的大小差别较大, 但连接方式主要有两种: 一种是环中各氨基酸之间完全是由肽键环结而成; 另一种是环中含有一个通过酯键连接的氨基酸。海洋环肽的结构特殊, 常常具有较强的抗病毒、抗肿瘤、抗菌和酶抑制活性。环肽主要来源于海鞘、海兔以及海绵和微藻。

膜海鞘素(didemnins)是一组从加勒比海被囊动物*Trididemnum solidum*中分离出来的具有抗病毒和细胞毒活性的环状缩肽化合物。Didemnin B (**69**)的体内筛选结果表明它具有强烈的抗P₃₈₈白血病和B₁₆黑色素瘤活性。**69**可诱导HL-60肿瘤细胞的迅速完全凋亡以及许多转化细胞的凋亡, 但对静息的正常外周血单核细胞不起作用, 是第一个在美国进入临床研究的海洋天然产物, 作为一种新型抗肿瘤尤其是抗乳腺癌药物即将推向市场。目前**69**已经完成人工全合成。脱氢膜海鞘素 dehydrodidemnin B (**70**), 商品名 aplidin, 是来自地中海海鞘*Aplidium albicans*的一种抗肿瘤环肽、为**69**的羰基被还原的二级代谢产物, 但毒性和活性改变很大。**70**

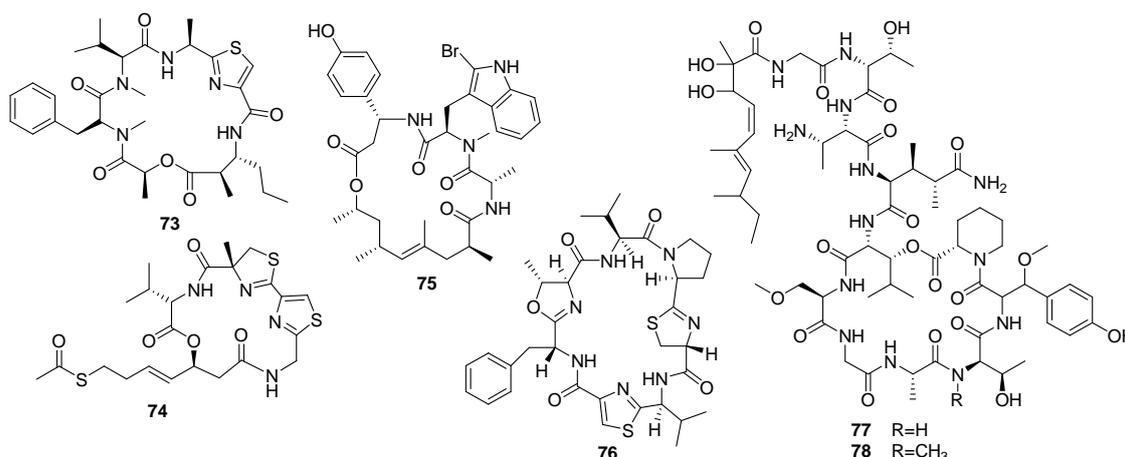
在体内外试验均表现出广泛的抗肿瘤活性，如甲状腺癌、直肠癌、结肠癌、淋巴瘤、肾癌等。**70**的活性是**69**的20倍，是紫杉醇的80倍且没有心脏毒性。1991年**70**进入抗实体肿瘤和非霍奇金淋巴瘤的I期临床试验，目前正进行治疗前列腺癌和膀胱癌的II期临床试验。**70**是最有希望进入医药市场的海洋药物之一。



Kahalalides最初是从海洋软体动物*Elysia rufesens*中分离的一组肽类化合物，包括7个环肽和3个直链肽。后来发现软体动物*Elysia rufesens*食用的绿藻*Bryopsis sp.*中也含有微量的肽类化合物，如kahalalide G等。其中kahalalide F (**71**) 于2000年在欧洲就已经投入了治疗AIPC (非雄激素依赖型前列腺癌)的I期临床研究，目前正在进行治疗前列腺癌II期临床研究。**71**具有与其它抗肿瘤药不同的作用机制，它选择性地改变肿瘤细胞的溶酶体膜，干扰前列腺、结直肠和肺癌细胞系的溶酶体功能，通过非凋亡机制的细胞死亡程序诱导细胞死亡，而不是阻滞细胞周期和降解DNA，此外在动物模型中**71**对肺和乳腺癌亦显示抗肿瘤活性。治疗前列腺癌II期临床研究的试验结果表明一些病人的PSA(前列腺特异性抗原)浓度有所降低。从海绵*Discodermia kiiensis*中分离得到的discodermin A (**72**)是最早从海绵中分离得到的活性肽类化合物，discodermins是磷酸酯酶A2抑制剂(IC_{50} 为 $3.5-7.0 \times 10^{-7}$ M)。其中**72**还具有抗炎和抑制肿瘤促进剂的活性。



从 *Lyngbya* sp. 中分离得到的 ulongamide A (**73**) 是具有噻唑环的环状肽，在细胞毒性筛选实验中，它们对 KB 和 LoVo 细胞显示有中等强度的细胞毒性， IC_{50} 值在 1~5 μM 之间。从佛罗里达州采集到的蓝绿海藻 *Symploca* sp. 中分离得到的 largazoles A-E (**74**) 是具有两个噻唑环的环状肽，具有很好的抗肿瘤细胞活性，比抗肿瘤药物紫杉醇阻碍乳腺癌细胞的生长更加明显，对正常乳腺组织不会产生紫杉醇样的副作用，可能是一个用于治疗各种癌症的良好候选药物。从印度洋太平洋海域 *Jaspis* sp 属海绵中分离得到的环肽 jaspamide (**75**) 具有杀伤线虫活性和抗病毒活性，其 EC_{50} 为 0.019 μM ，可作为抗 HIV-1 的先导化合物。**75** 能抑制原白血病细胞的自我更新能力，可为严重的脊髓白血病患者提供有效的治疗方法。Cyclodidemnamide (**76**) 源自菲律宾岛海鞘 *Didemnum molle*，同时含有噻唑环、噻唑啉环和噁唑啉环，体外实验显示有细胞毒性，对人结肠癌细胞具有抑制。从海绵 *Theonella mirabilis* 中分离得到 papuamide A (**77**) 和 B (**78**) 是最有希望的抗-HIV 环肽，它们抑制 HIV-1 感染的人 T-细胞的 EC_{50} 值为 3.6 ng/mL，且细胞毒性很低。

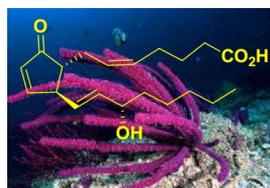


在过去20多年里，海洋肽类化合物的研究已经发展成为海洋天然产物研究的新领域，随着肽类化合物提取、分离及结构鉴定技术的成熟，一些结构新颖、生理活性广泛的新肽不断被发现，蓝绿藻和海绵是海洋肽类化合物的主要来源材料，从被囊动物以及寄生在海洋生物体中的微生物中也发现了大量的肽类化合物。由于海洋生物的特定环境，海洋肽类化合物与陆生动植物肽有很大不同，多为小分子肽，含有丰富的D-型氨基酸、羧基酸、新的 α -氨基酸、 β -氨基酸以及噁唑啉环、噻唑啉环，这大大提高了肽的生物稳定性和生物利用度。生物活性环肽能形成限制性构象，与相应线性肽相比在生物体内具有更好的抗酶解和抗化学降解的能力，尤

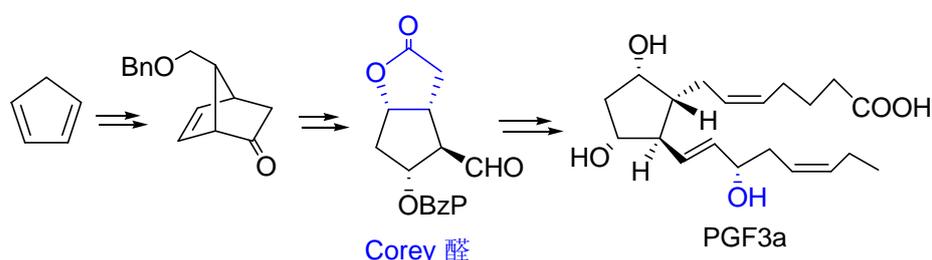
其是许多含噻唑环和噁唑环的海洋环肽，结构特殊，与迄今所有使用的抗癌药物结构类型都不相同，而它们的抗癌活性都更为强大，已构成了一类完全新型的有前途的抗癌物质。

第五节 前列腺素类化合物

视窗 前列腺素(PGs)及其类似物的发现及全合成



前列腺素(PGs)是一种具有多种生理功能的激素, 1957 年从羊的前列腺分得第一个结晶 PGF α 。60 年代末临床用于催产和流产。该类似物的全合成是 Elias James Corey 的代表作之一。早在 1969 年 Corey 已经能在任何规模上合成前列腺素(PGs)及其类似物, 其中从环戊二烯出发至后称为 Corey 醛的 PGs 通用合成路线不仅是有机化学学术上的杰作, 也成为研究 PGs 的 SAR 和 PGs 药物的基础。1996 年 Corey 还完成了海洋药物 Et-743 (Yondelis[®]) 的全合成, 并于 2000 年提高了全合成的收率(*Org. Lett.* **2000**, 2, 2545-2548)。



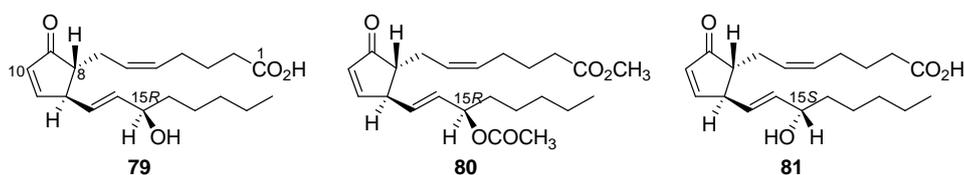
案例 10-8 1993 年 10 月日本横滨发生一起食江篱属(*Gracilaria verrucosa*)海洋植物中毒的事件, 中毒 2 人, 死亡 1 人。迄今在日本已知的江篱属植物中毒已有 3 起, 死 3 人。几起中毒的共同特点是: (1)采集不久即生吃, (2)主要症状为呕吐、噎气、腹泻等, 死亡的直接原因是血压下降导致休克, 致死时间一般在十几小时, (3)死者均为女性。江篱属植物中前列腺素(PGE₂)的含量最高达 78.6 mg/kg。极微量 PGE₂ 即可引起子宫收缩, 短时间内大量生成的 PGE₂ 会对女性产生极强的作用, 可能是导致女性中毒的重要原因。

问题: 在哺乳动物以外也能找到前列腺素类化合物的新来源?

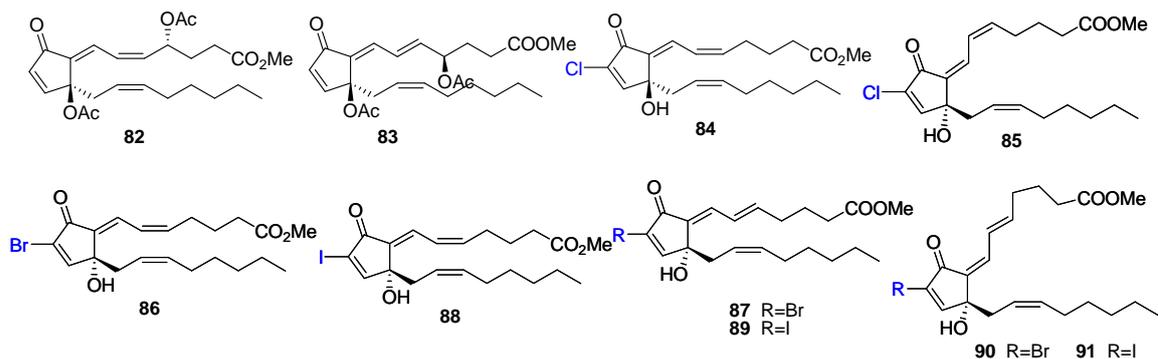
结构上前列腺素与凝血素类和茉莉酸类化合物有什么区别?

前列腺素(prostaglandines, PGs)是一类具有 20 个碳的多不饱和脂肪酸(PUFAs)衍生物, 最初发现于哺乳动物的精囊中, 是哺乳动物和人体中的一种激素, 具有强烈生理活性和广谱药理效应, 临床已将多种前列腺素试用于催产、人工流产、治疗溃疡病、缓解哮喘、治疗神经衰弱、抗高血压、抗血栓形成等方面。很多前列腺素类化合物因含有五元不饱和戊酮都而具有抗肿瘤活性。但前列腺素在哺乳动物和人体中含量甚微, 结构虽然不复杂, 但全合成也甚为困难, 限制了对其深入研究。1969 年 Weinheimer 和 Aprogins 从佛罗里达附近柳珊瑚 *Plexaura homomalla* 中首次分离得到 15-*epi*-PGA₂ (**79**)和其甲酯的乙酰化物 **80** (含量分别达

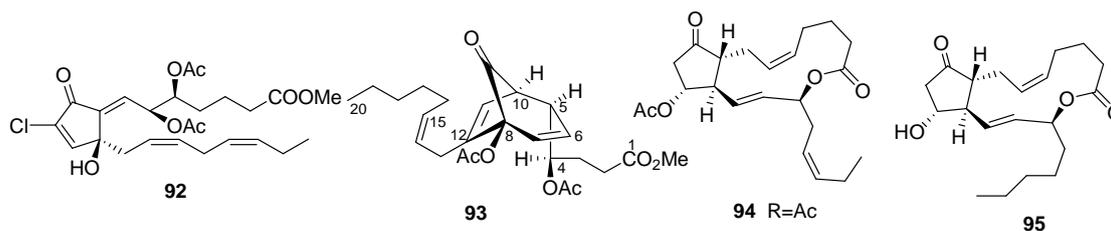
到 0.2% 和 1.3%)。从柳珊瑚中发现丰富的前列腺素是海洋天然产物最大的研究成果之一，不但改变了前列腺素研究的被动局面，也促进了海洋次生代谢产物的研究。所有前列腺素类化合物可以看作是前列酸的衍生物，由一个环戊烷与一个七碳侧链和一个八碳侧链组成的 20 个碳的非二萜类化合物，两个侧链可以以 α -或 β -取代基方式连接在五元环上。目前从珊瑚中分得的前列腺素类化合物约有 90 个，根据五元环上的取代类型可分为 9 组(PGA-PGI)，每一组根据侧链上双键的数目还可进一步分类。哺乳动物中发现的前列腺素在 C15 位均为 S 构型，而海洋动物中发现的前列腺素在 C15 位绝大多数为 R 构型，只有少数为 S 构型，这主要是海洋生物中前列腺素类化合物的生物合成途径与哺乳动物中的生物合成途径不同所致。从日本海洋动物 *Palythoa kochii* 中分得的 PGA2 (**81**) 具有和紫杉醇相同的作用机制即促进微管聚集，但细胞毒性较紫杉醇弱，IC₅₀ 为 70 $\mu\text{g/mL}$ 。



从日本软珊瑚 *Clavularia viridis* 中分离出约 50 种新型的前列腺素衍生物，如 clavulactones (I-II) (**82-83**)，它们不但有抗炎活性，还有显著的肿瘤细胞选择性和抗有丝分裂活性。**82** 对 HL-60 细胞的抗有丝分裂活性尤为突出，能抑制 DNA 的合成，ED₅₀ 为 0.4 $\mu\text{mol/L}$ 。**83** 对 L1210 细胞有良好的细胞毒作用，ED₅₀ 为 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 。而后又从同一软珊瑚中分离出 23 个 10 位含有氯、溴和碘的前列腺素衍生物，包括 chlorovulones I (**84**)、IV (**85**)、bromovulones I (**86**)、II (**87**)、iodovulones I-II (**88**、**89**) 以及它们的 10,11-环氧化的卤代物：10,11-epoxybromovulones I、II 和 10,11-epoxyiodovulone II 等。10 位含有卤素取代的前列腺素衍生物抑制细胞增殖活性增强。从台湾产的八放珊瑚 *Clavularia viridis* 分得 7 个新的前列腺素类化合物，包括卤代物 bromovulone III (**90**) 和 iodovulone III (**91**)，其中 bromovulone III (**90**) 对前列腺癌 (PC-3) 和结肠癌 (HT29) 细胞的 IC₅₀ 为 0.5 μM 。从八放珊瑚 *Telestoa riisei* 分得的 punaglandins 是一类在 C-12 位有含氧取代、C-10 位有氯取代的前列腺素类化合物，其中 punaglandin-3 (**92**) 对白血病 L1210 细胞增殖有抑制作用，IC₅₀ 为 0.02 $\mu\text{g/mL}$ ，是 clavulone 的 15 倍，几乎与目前使用的最强抗癌药 vincristine、doxorubicin 的活性相当，所以该类抗癌药物有很好的发展潜力。



从日本软珊瑚 *Clavularia viridis* 中分得 clavubicyclone (**93**), **93** 对乳腺癌 MCF-7 (IC_{50} 为 $2.7 \mu\text{g/mL}$) 和卵巢癌 OVCAR-3 (IC_{50} 为 $4.5 \mu\text{g/mL}$) 的细胞增殖有中等强度的抑制作用。 *Tethys* 属软体动物是目前唯一含有前列腺素类化合物的软体动物, 在地中海的该属动物中均发现了 1,15-内酯化的大环内酯型前列腺素类化合物, 如从 *Tethys imbria* 中分离得到的 PGE₃-1,15-lactone-11-acetate (**94**) 和 PGE₂-1,15-lactone (**95**)。作为防御, 软体动物在受到惊扰时会把体内储存的 1,15-内酯化的大环内酯型前列腺素类化合物转化为常规的前列腺素类化合物。



前列腺素类化合物主要来自珊瑚特别是软珊瑚、柳珊瑚、少数海藻(如红藻)以及个别的软体动物, 该类化合物除了有前列腺素样活性外, 还表现出一定的抗肿瘤活性, 特别是含有五元不饱和戊酮并有卤素取代的前列腺素类化合物。

视窗 前列腺素与诺贝尔奖



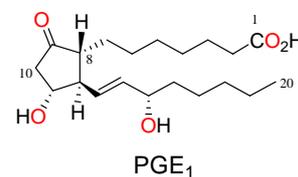
Sune K. Bergstrom



Bengt I. Samuelsson



John R. Vane



第六节 C₁₅ 乙酸原类化合物



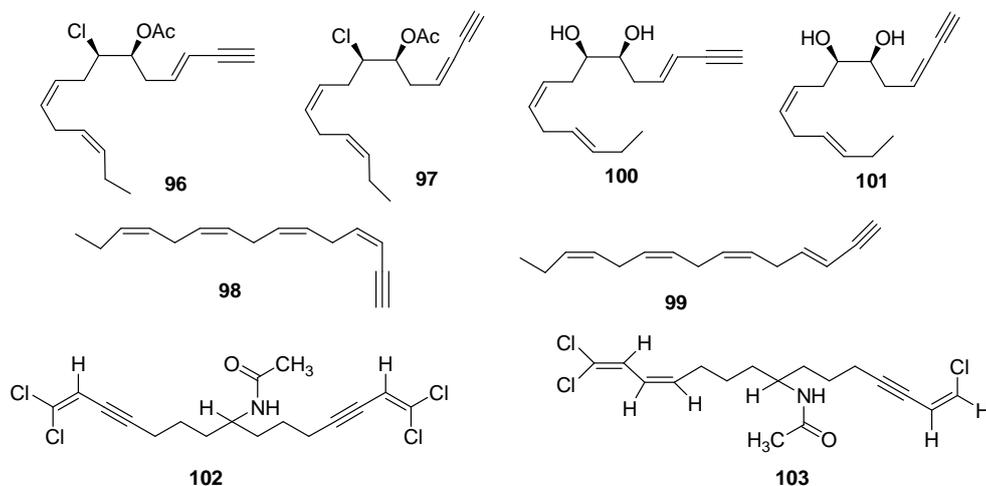
视窗 Dr. D. John Faulkner (1942-2002): 加利福尼亚大学 Scripps Institution of Oceanography 教授, Dr. Faulkner 出生在英格兰, 1965年在Sir Derek Barton的指导下从伦敦帝国学院获博士学位后去了哈佛大学, 在Robert B. Woodward实验室作博士后, 后来转到斯坦福大学William S. Johnson实验室, 1968年加入到Scripps Institution of Oceanography。从海洋生物中发现了300多个化合物。从1984年Nat. Prod. Rep.创刊到2002年去世, 18年连续写了18篇关于海洋天然产物的综述发表在该杂志。由于在海洋天然产物化学方面的突出成就, 2000年获得Paul J. Scheuer奖。

C₁₅乙酸原(聚乙酰)类代谢物 (C₁₅ acetogenins) 是一类由乙酸乙酯或乙酰辅酶A生物合成的一类独特的含有15个碳原子的非倍半萜类化合物, 主要存在于红藻门(Rhodophyta)松节藻科 (Rhodomelaceae)凹顶藻*Laurencia*属的红藻植物中, 从其生源合成过程可以发现, 它们是从十六碳-4,7,10,13-四烯酸衍生而来。海洋生物来源的C₁₅乙酸原类化合物约有200个, 它们不同于陆生植物来源的C₁₅乙酸原类化合物, 它们的结构中常常含有卤素和氧环, 五到十二元环不等, 大多数是八元氧环, 以及在自然界罕见的乙炔、乙烯基乙炔和丙二烯等端基侧链在C₁₅乙酸原类化合物中非常常见, 同时含有多个双键或炔烯共轭体系。生物活性主要是抗细菌、抗真菌、抗病毒和杀虫作用。这类化合物对于松节藻科特别是凹顶藻*Laurencia*属红藻有一定的分类学意义。陆生植物来源的C₁₅乙酸原类化合物主要来源番荔枝科 (Annonaceae)植物, 常常是C₃₅或C₃₇并含有醚环, 但一般不含卤素。

一、直链型C₁₅乙酸原类

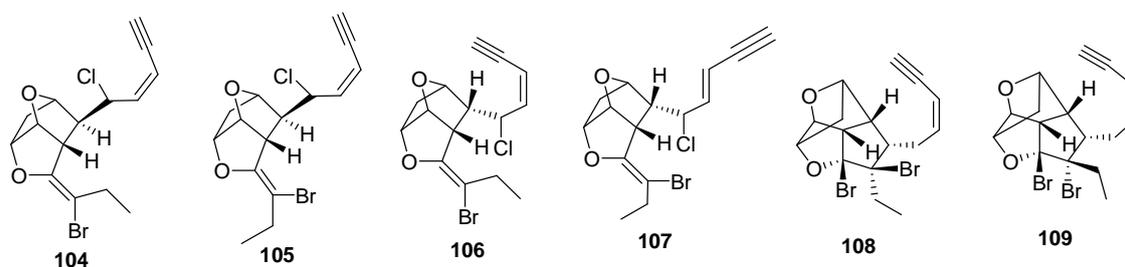
自从第一个该类化合物6-acetoxy-7-chloro-3Z,9Z,12Z-pentadecatrien-1-yne (96)及其异构体(97)被发现以来从红藻*Laurencia* sp. 中分离出11个该类化合物。如从红藻*Laurencia okamuria* 中分离的laurencenyne (98)及其异构体(99), 从*L. nipponica*分离的*trans*-和*cin*-laurediols (100, 101)是其它C₁₅乙酸原类化合物前体物。从松节藻科红藻中已经分离出180多个含有卤素的C₁₅乙酸原类代谢物, 主要是含有氯和溴。直链型C₁₅乙酸原类化合物大多在C6含有氯原子在C7含有氧, 更多的是多在C1和C15含有多个氯原子, 以及一个顺式或反式的端基烯炔和1-2个双键, 如

从 *Lyngbya majuscula* 和 *Schizothrix* sp. 得到的 taveuniamide J (**102**) 和 taveuniamide K (**103**)。但更多的是形成大小不同的环状化合物，包括碳环和氧环化合物。



二、含碳环的C₁₅乙酸原类(maneonene和isomaneonene类)

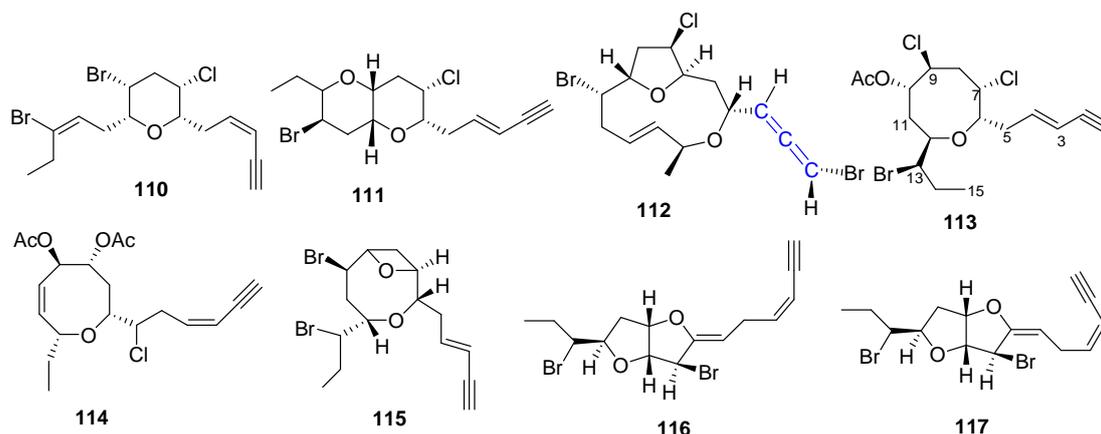
海洋中含碳环的C₁₅乙酸原类化合物比较少，目前不足10个。这类化合物的特点碳链环化形成一个碳环是 maneonene (**104-107**)，形成两个碳环是 isomaneonene 类 (**108** 和 **109**)。含碳环的C₁₅乙酸原类结构末端都是乙基和炔烯基，所有的 maneonene 类都在C-5含有氯在C-13含有溴；所有的 isomaneonene 类都在C-12和C-13含有溴。



三、含氧环的C₁₅乙酸原类

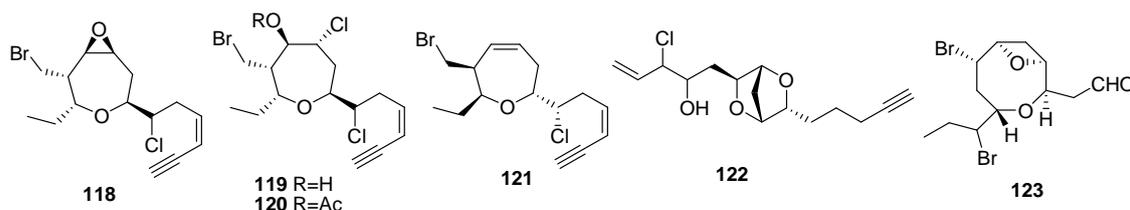
这类化合物最多，根据氧环的大小分为五到十二元环不等，但最多的是八元氧环。从采于不同海域的软体动物 *Aplysia dactylomela* 的消化腺中分离得到的单环醚和双环醚炔烯类C₁₅乙酸原化合物(-)-dactylyne (**110**)、(3*E*)-dactylomelyne (**111**)和含有偕烯的 dactylallene (**112**)是生物自身的化学防御物质，具有鱼毒和拒食活性。从希腊海域红藻 *Laurencia obtusa* 中分得的五个卤代的C₁₅乙酸原类化合物如 epilaurencienyne **113**，具有很强的杀蚂蚁活性。从 *L. glandulifera* 中分得的(3*Z*, 7*R**, 9*R**, 10*R**, 13*R**)-9,10-diacetoxy-6-chlorolauthisa-3,11-dien-1-yne (**114**)对多种细菌如SA-1199B (NorA)、RN4220 (MsrA)、EMRSA-15 (mecA)、XU212 (TetK)/(mecA)

和ATCC 25923具有抑制作用，MICs (minimum inhibitory concentration)在8~16 $\mu\text{g/mL}$ 之间。从*L. glandulifera*和*L. nipponica*中分离得到了含溴原子的C₁₅乙酸原类化合物laureatin (**115**)具有很好的杀蚊子幼虫活性(IC₅₀=0.06 ppm)。从红藻*L. obtusa*中分离得到两种具有生物活性的溴代醚类微量成分**116**和**117**，均具有较强的细胞活性。



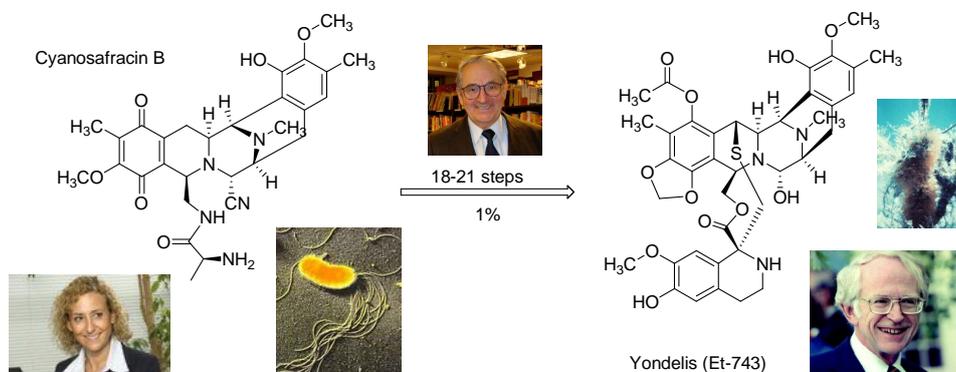
三、其他类型的C₁₅乙酸原类

1991年从红藻*L. microcladia*和海绵*Spongia zimocca*中分离出4个有分支的C₁₅乙酸原类化合物rogioenynes A-D (**118-121**)，它们的末端都是乙基和顺式炔烯基并且C-15含溴，C-6含氯。Rogioenylene D (**121**)可能是这类化合物的母体化合物。**122**是一个混合型C₁₅乙酸原类化合物，而okamuragenin (**123**)是从红藻*Laurencia okamurai*分得的一个罕见的含12个碳的乙酸原类化合物。



第七节 生物碱及其它类化合物

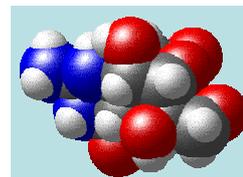
视窗 Trabectedin (曲贝替定, 商品名 Yondelis) 治疗晚期软组织肉瘤(advanced soft tissue



sarcoma), 2007 年 EMEA 批准其在欧洲首次上市。1969 年首次报道了加勒比海鞘 (Caribbean sea squirt) 提取物可能会延长癌症患者的寿命, E. J. Corey 小组于 1996 年完成了全合成, 路线包括 40 多步, 总收率低于 2%。1999 年 C. Cuevas 开始利用荧光假单胞菌 (*Pseudomonas fluorescens*) 的生物发酵过程生产抗生素 safracin B, 该分子拥有许多海鞘素的稠环结构, 包括稠合哌嗪, 但它并不含有 10 元环, 且非常不稳定。C. Cuevas 发现, 如果在发酵结束时加入氰化钾可以解决该反应的不稳定性, 并能得到更稳定的 cyanosafrafrin B 分子, 并对 Corey 的合成步骤进行改进, 在 2001 年底实现了工业化。

视窗 最美丽的天然小分子——河豚毒素

河豚毒素是研究最早的海洋天然产物。1909 年田原对河豚鱼卵的神经毒性进行了描述, 命名其毒性成分为河豚毒素(Tetrodotoxin, TTX), 1938 年日本学者横尾晃首次从河豚中提取出较纯的 TTX 并于 1950 年分离到单体结晶。1964 年在京都召开的第三届 IUPAC 国际天然产物化学会议上日本的津田, 平田和美国的 Woodward 三个小组同时报道了 TTX 的正确结构, 这也成为那次会议的美谈和天然产物研究的一段佳话。



案例 10-9 中新社海口 2005 年 1 月 20 日电,海南近日有 30 多人因食用河豚发生食物中毒, 其中 4 人丧生。21 日晚 11 时, 儋州市白马井镇 8 名渔民也因食用河豚发生食物中毒, 其中 2 人死亡。

问题: 河豚含有哪类化学成分? 构特点和作用机制是什么? 有什么应用? 除河豚之外还有哪些生物含有这类毒性成分? 哪些成分可以作为化学武器?

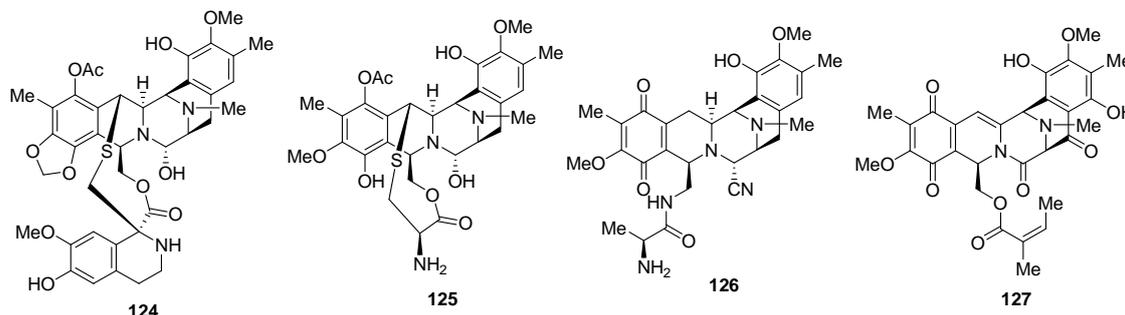
生物碱、萜类和甾醇类化合物是海洋天然产物中三大类主要化学成分, 其中

生物碱类化合物种类繁多、结构多变、生物活性显著，约占海洋天然产物的 15%，萜类化合物数量最多，约占海洋天然产物的 45%。本节对海洋生物中生物活性显著的或特有的生物碱、甾醇、和萜类等化学成分作简要介绍。

一、 生物碱 (alkaloids)

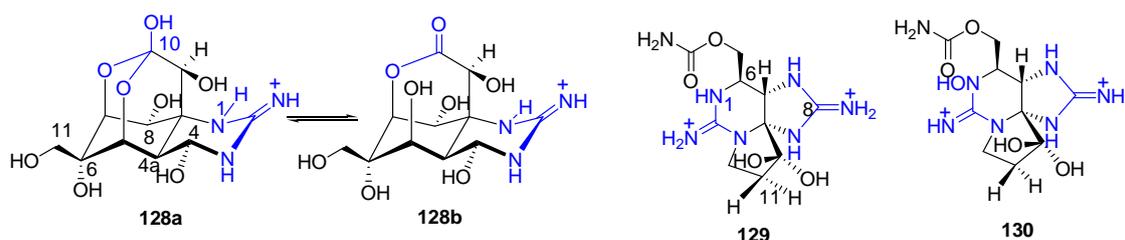
生物碱是构成海洋生物的第二大次生代谢产物，主要来自海绵，其次是海鞘和海洋微生物等，大多有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎等活性，而且结构复杂多变，作用机制独特多样，具有广阔的开发前景。

从加勒比海红树海鞘(*Ecteinascidia turbinata*) 中提取的Et-743 (**124**), 为复杂的四氢异喹啉大环内酯生物碱，这一家族还包括Et 597 (**125**)、cyanosafracin (**126**)和从蓝海绵*Cribrochalina spp*中发现的cribrostatin 4 (**127**)。Et-743对晚期软组织癌症如直肠癌、乳腺癌、肺癌、黑色素瘤和前列腺癌等有显著疗效。目前在美国进入了III期临床，它的全合成与半合成工作均已完成。Cyanosafracin (**126**)自然界含量比较丰富，能够利用它半合成Et-743。其商品trabectedin (Yondelis[®], Et-743)于2007年被EMEA批准用于治疗软组织肉瘤，成为第一个现代海洋药物。



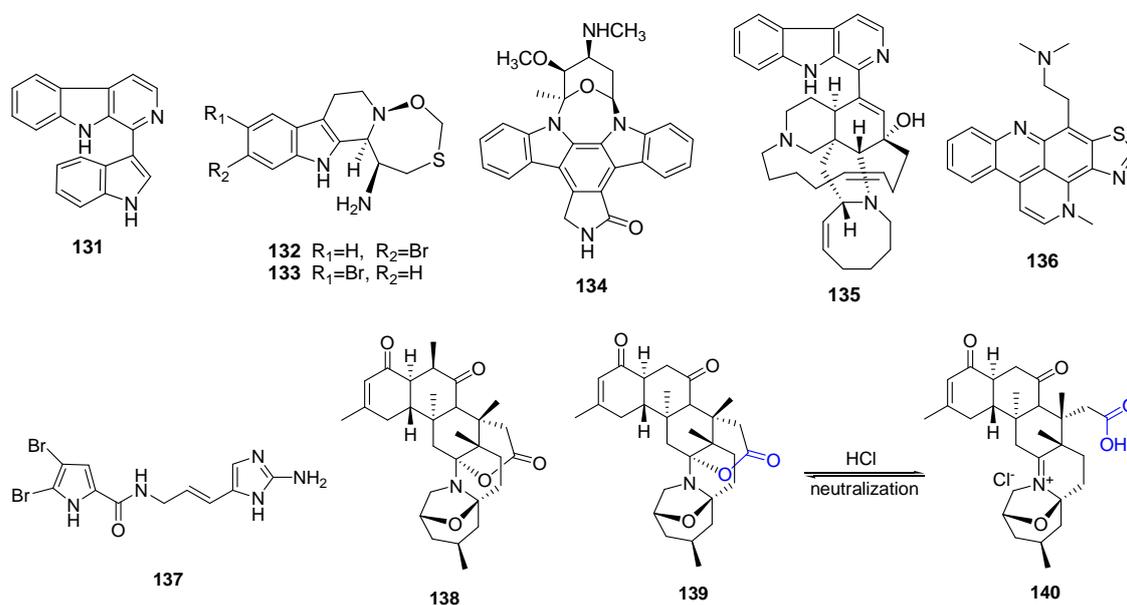
海洋生物中含有大量的含胍基的生物碱(guanidine alkaloids), 特殊的结构带来特殊的生物活性。最早在1909年把河豚鱼卵的神经毒性成分命名为河豚毒素(tetrodotoxin, TTX) (**128**), 1964年才确定TTX的结构是一种复杂的笼形原酸酯类生物碱。河豚毒素结构新颖, 在有机溶剂和水中都不溶解, 仅溶于醋酸等酸性溶剂, 并且在碱性和强酸性溶剂中不稳定, 在溶液中以两种平衡体的形式存在(**128a**, **128b**)。TTX可来源于多种海洋动物甚至陆生动物, 近年从含有河豚毒素的珊瑚、毒蟹、河豚、毛颚动物等的体内和体表分离出一些细菌、放线菌, 从中检测到河豚毒素及类似物, 推测河豚毒素可能最初合成于含毒生物体内共生的微生物, 并可能与食物链有关。从日本蝶螺中也分离出了TTX的衍生物4-*epi*-TTX、6-*epi*-TTX、11-deoxy-TTX和11-deoxy-4-*epi*-TTX等。TTX毒性极大, LD₅₀为8.7 μg/kg, 是氰化

钠的1000倍。其局部麻醉作用是普鲁卡因的4000倍，可用作某些癌症后期的缓解药。TTX在极低的浓度就能选择性地抑制Na⁺离子通过神经细胞膜，但允许K⁺离子通过，是神经生物学和药理学研究极为有用的标准工具药，临床上用于治疗各种神经肌肉痛、创伤及癌痛，肠胃及破伤风痉挛等。也用于局部麻醉药及神经性汉森(Hansen)型疾病等。石房蛤毒素(saxitoxin, STX, **129**)是由石房蛤(*Saxidomus giganteus*)滤食甲藻和蓝藻(*Alexandrium* sp和*Gymnodinium* sp)后在体内蓄积的一种毒素，因中毒后产生麻痹性中毒效应。它是1957年首次从分离得到并经X-衍射确定了其结构，它也是海洋生物中毒性最强的麻痹性毒素之一，可引起死亡，目前该类化合物约有28个，主要分为STX和neo-STX (**130**)两大类。STX和TXX都具有胍氨基，都选择性阻碍Na⁺流入，具有局部麻醉作用，其作用强度比正常的局麻剂高千倍，也可考虑作为工具药使用。目前已将STX或和TXX与常用的局麻药配伍使用。淡水中的蓝绿藻*A. flos-aquae*也可产生STX和neo-STX。石房蛤毒素也是作用于特殊Na⁺通道和膜通道，已成为一种显微外科手术的辅助物质。



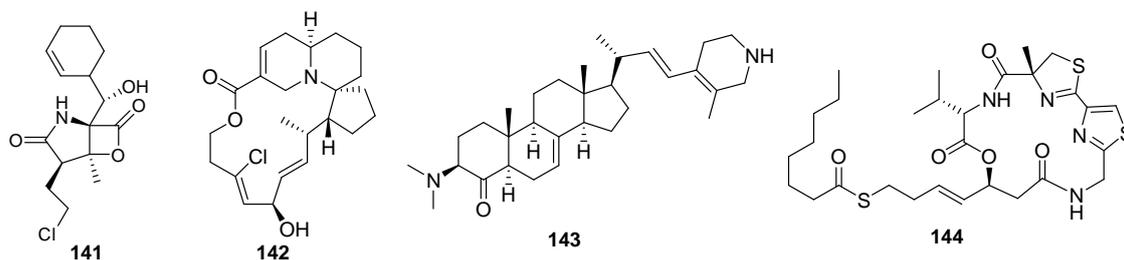
吡啶类生物碱是海洋生物碱的最大类群，约占四分之一，主要存在于海绵、被囊动物、红藻以及与它们共生的微生物中。吡啶类生物碱因在结构上和内源性胺类和神经递质有一定的相似性而与不同的5-羟色氨受体具有一定的亲合作用。溴代的吡啶类生物碱常常有一定的抗病毒活性。1984年以来陆续从被囊动物*Eudistoma olivaceum*、*E. glaucus*、*E. fragrum*和海鞘*Pseudodistoma aureum*、*Ritterella sigillnoids*中分离得到约40种eudistomin类生物碱，这类化合物具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒和钙调节素抑制活性。从海鞘*Lissoclimum fragile*中分离的eudistomin U (**131**)经初步生物试验表明其能与DNA结合并有很强的抗菌活性和抗肿瘤活性。从加勒比海被囊动物*E. olivaceum*中分离得到的eudistomins K (**132**)和L (**133**)分别在0.25和0.10 μg/disk浓度下即可抑制HSV-1生长。Eudistomin K还可以作为抗肿瘤药物的先导化合物，对P-388肿瘤细胞的IC₅₀值为0.01 μg/mL。从海洋放线菌*Streptomyces staurosporeus* Awaya (AM-2282)分离得到的staurosporine (**134**)对多种肿瘤细胞有

抑制作用，对KB和P-388肿瘤细胞的ED₅₀值分别为0.0024和<0.08 μg/mL。从十几种海绵中分离出的80多种结构独特的manzamine类生物碱，这是一类具有独特多环体系的吲哚生物碱β-咔啉化合物(β-carboline alkaloid)，该类化合物具有广泛的生物活性，以抗癌和抗虐活性最为显著，如从*Halichona* sp.属海绵中分离得到manzamine A (**135**)对P388肿瘤细胞的IC₅₀值为0.7 μg/mL。从海绵、被囊动物、海葵和软体动物中分离出了70余个吡啶并吲哚(pyridoacridine)生物碱，这类生物碱以很强的细胞毒性著称，现代生物学评价发现它们还具有良好的抗真菌、抗细菌的生理活性，是潜在的抗生素药物的替代物。如从深水海绵*Dercitus* sp.中得到的dercitin (**136**)对多种肿瘤细胞有抑制作用，并且可以抑制HSV-1。从海绵等海洋生物分离得到140余种含溴的吡咯生物碱(bromopyrroles)，如从多种*Agelas*属海绵中分离得到的oroidin (**137**)，该类化合物多有细胞毒性，有些可作为药理学和生理学研究的工具药。1984年从印度维萨卡帕特南海岸纽扣珊瑚(*Zoanthus* sp.)分离的含30个碳的非三萜zoanthamine (左安撒明)类生物碱(**138**)和norzoanthamine类生物碱(**139**, **140**)具有抗肿瘤、抗炎和抗骨质疏松作用

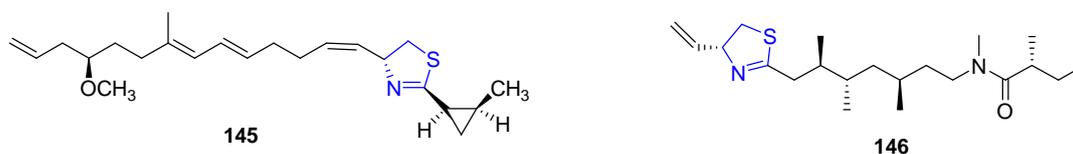


Salinosporamide A (marizomib, **141**)是从海洋细菌中提取的天然产物，是很好的蛋白酶抑制剂，其作用机制和硼替佐米(bortezomib)类似，作为“孤儿药”已经被FDA 批准进入恶性胶质瘤和多发性骨髓瘤的临床 I 期研究。其他生物碱还有大环类生物碱如 halichlorine (**142**)、甾体生物碱 plakinamine H (**143**)以及从佛罗里达州

Key Largo 采集到的蓝绿海藻中提取并鉴定的肽类生物碱 largazole (**144**), **144** 可以抑制乳癌细胞的生长, 效果优于抗癌药物 taxol, 且还没有伴随 taxol 的副作用。



海洋生物中除含有很多结构独特的生物碱外, 很多简单的含氮化合物也常常具有独特的生物活性。Curacin A (**145**)是 1994 年从海洋微生物加勒比海鞘丝藻 *Lyngbya majuscula* 中得到的含有罕见噻唑啉环的代谢产物, 该化合物对结肠、肾、乳腺肿瘤细胞有选择性抗增殖和细胞毒作用, 并有类似紫杉醇的微管蛋白抑制作用(IC_{50} 为 $1 \mu M$), 现在已经以 curacin A 为先导化合物合成了一系列衍生物筛选新一代抗肿瘤药物。从海洋鞘丝藻 *Lyngbya majuscula* 中分得的 kalkitoxin (**146**)对海虾的 LC_{50} 为 170 nM , 对人结肠癌 HCT-116 细胞的 IC_{50} 为 1.0 ng/mL 。 **146** 还是一个电压敏感性 Na^+ 通道阻滞剂, 其 EC_{50} 为 1 nM 。



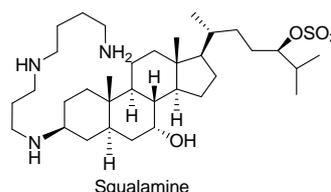
二、甾醇(sterols)类化合物

视窗 来自鲨鱼的抗病毒甾体分子——角鲨胺 Squalamine

1993年美国乔治城大学医学中心Michael Zasloff博士从星鲨肝脏中分离得到的一个具有广谱抗癌、抗真菌抗病毒的的水溶性氨基甾体化合物Squalamine, 目前正在使用角鲨胺Squalamax™ 治疗年龄相关性黄斑变性(AMD, Age-related macular degeneration)以及其他原因引起的脉络膜新生血管(neovascularization,CNV)进行二期临床试验中。



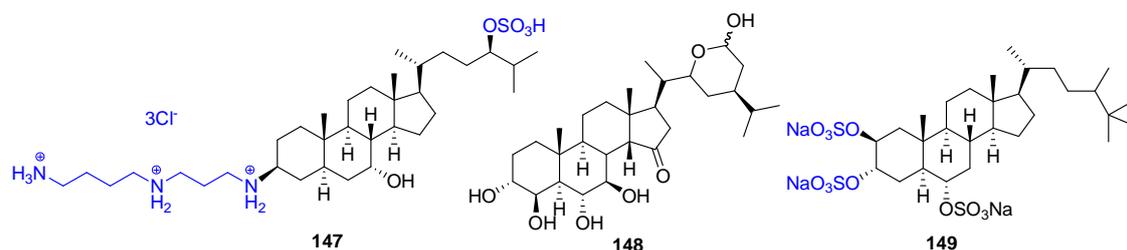
Dr. Michael A. Zasloff



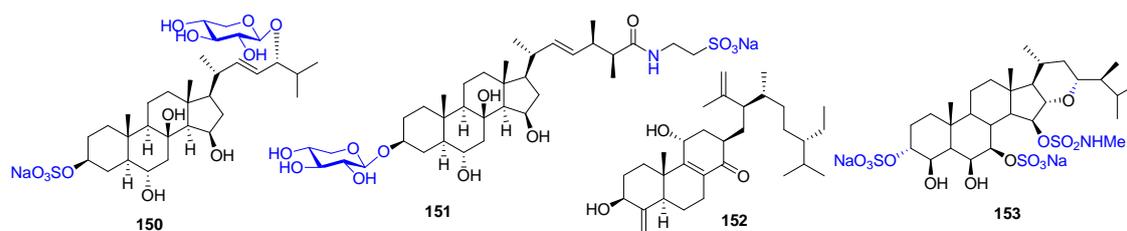
甾醇是生物膜的重要成分，也是某些激素的前体，自1970年以来海洋甾醇的发展十分迅速。从陆生植物中分离得到的甾醇通常与 β -谷甾醇密切相关，可以用一个基本骨架环戊烷骈多氢菲甾核来表示。海洋生物中除了常见的甾醇外还含有大量的异常甾醇，大多是在侧链不同位置上烷基化，如在C-22和C-23位上烷化和氧化是海洋甾醇的共同特点，甾醇类化合物可能有1至6个羟基，母核也会发生缩环、开环等变化，海洋中甾醇类化合物的母核有60余种，侧链有100余种变化。母核和侧链的磺酸盐在海洋甾体化合物中也较常见。由于甾醇被认为在构成细胞膜和维持渗透性方面起到重要作用，这些异常甾醇提示了海洋生物细胞膜特殊功能的信息，也反映了海洋环境特点和海洋生物初级代谢与陆地生物间的差别。现已证明在所有生物体中，海绵动物中所含的甾体类化合物最具多样化，已有300多个，包括罕见的以C-C键结合的甾醇二聚体以及如上所述的甾醇二聚体生物碱。珊瑚类和棘皮动物也含有丰富的甾体类化合物，从阿氏辐肛参分离得到的海参素甲(holothurin A)是第一个被确定来源于动物的皂苷。动物界只有海洋的棘皮动物含有皂苷，棘皮动物只有海参和海星含有皂苷，海星皂苷(asterosponins)均为甾体皂苷，苷元多为孕甾烷和胆甾烷型，而海参皂苷(holothurins)均为羊毛甾烷型三萜皂苷，苷元都是海参烷。海洋甾醇及其皂苷的药理活性包括溶血活性、肿瘤细胞毒性、抗病毒作用、抗革兰阳性菌活性、阻断哺乳动物神经肌肉传导作用、ATP酶抑制作用、抗溃疡作用以及抗炎、麻醉和降血压等。

角鲨胺(squalamine) (147) 是从白斑角鲨*Squalus acanthias* (squalidae)的胃和肝脏中分离出的阳离子氨基甾醇类化合物，具有独特的抗肿瘤活性、抗血管生成和广谱抗微生物作用，可抗革兰氏阴性细菌、革兰氏阳性细菌、真菌以及浮游生物。147通过选择性地抑制 H^+/Na^+ 交换而发挥其抗血管生成作用，它可以降低肿瘤中的血管密度，增加细胞凋亡。I期临床试验结果显示其耐受性良好。研究证实147能够阻滞VEGF导致的MAP酶激活和血管内皮细胞增生，并且提高顺铂的细胞毒作用，体外对肿瘤细胞无毒性，目前，squalamine曾经作为新生血管抑制剂类抗癌药物和铂类抗肿瘤药物联合用药治疗非小细胞肺癌、卵巢癌等的II期临床试验。从海绵*Petrosia contignata* (Thiele)中分离得到的contignasterol (148)在动物实验中显示可抑制组胺的释放，以其为先导化合物的一系列衍生物正在美国II期临床实验中，用于治疗哮喘、皮肤和眼部感染。很多海洋甾醇的磺酸盐具有抗HIV病毒活性，

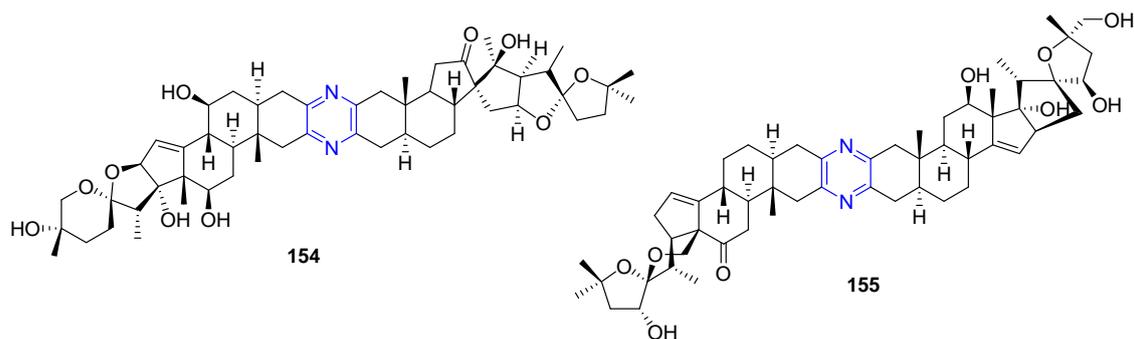
如来源于不同种海绵的halistanol sulfate (**149**)可以完全保护细胞免受HIV-1的感染，其EC₅₀值为6 μM。



与其它海洋生物相比，海星是多羟基甾醇最丰富的来源，目前从海星中分离出 400 多种多羟基甾醇及其皂苷，它们主要以磺酸盐、葡萄糖或木糖苷的形式或游离的形式存在。海星中的皂苷成分不但具有抗癌、抗菌及抗炎活性，而且还有持续的降压作用，是一大类有广泛应用前景的化学成分。如从海星 *Anasterias minuta* (Patagonia)中分离得到的 minutosides A (**150**)和 B (**151**) 具有一定的抗真菌活性。Malaitasterol A (**152**) 是从所罗门群岛附近海绵 *Theonella swinhoei* 中分离的结构独特的 11, 12, 13, 14-双开裂的甾醇，在 10 μM 的浓度下能激活孕烷 X 受体 (pregnane-X-receptor, PXR)。Haplosamate B (**153**)则是从菲律宾海域海绵 *Xestospongia* sp.分离的含有罕见氨基磺酸盐和六元醚环的甾醇，具有抗 HIV (IC₅₀=15 μg/mL)活性。



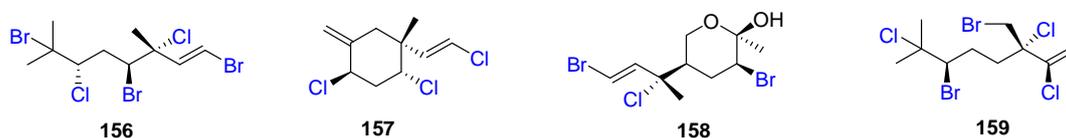
从印度洋蠕虫 *Cephalodiscus gilchristi* 和海鞘 *Ritterella tokiokal* 中得到 30 余个甾醇二聚体生物碱，对多种肿瘤细胞株都具有很强的抑制活性，并且作用机制独特。其中 ritterazine A (**154**)对 P388 肿瘤细胞的 IC₅₀ 值为 0.018 ng/mL。而 cephalostatin 1 (**155**)是 NCI 筛选的抗癌活性最强的天然产物之一。



三、萜类化合物

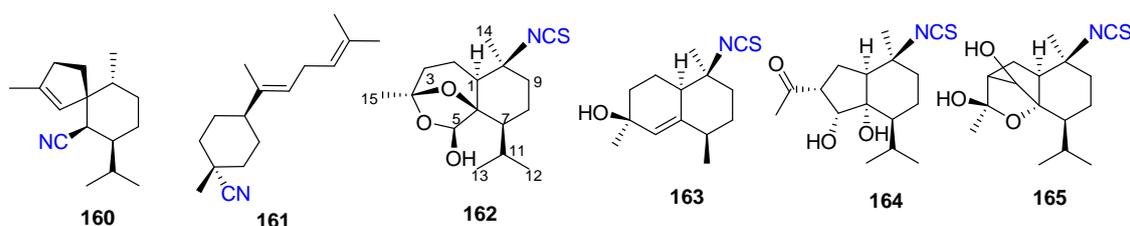
萜类化合物是目前从海洋生物中分离出最多的化学成分外，以倍半萜和二萜居多。三萜化合物不多，主要是前面介绍的聚醚三萜和异臭椿类三萜(isomalabaricane triterpene)。另外还有少量的三倍半萜(heptaprenoids)和四萜化合物(tetraterpenoids)。海藻和珊瑚是倍半萜的主要来源，其次是真菌和海绵。海洋倍半萜常常含有与碳原子共价结合的卤素，此外还常常含有含有-NC, -NCS, -NCO和呋喃环官能团的倍半萜和二萜是海洋来源萜化合物的特点。

1. 单萜 (monoterpenoids) 在陆生植物中一个显著的特征是合成单萜，构成挥发油的主成分，而海洋生物种主要是合成大量的分子量较高的单萜类，大多不具有挥发性。在藻类特别是红藻中常常含有卤代的单萜，很多具有广谱抗菌活性。海兔以海藻为食，因此在海兔中也可分离出多卤代的单萜化合物。如从红藻 *Plocamium cartilagineum* 中分得的 anverene (156), *epi-plocamene D* (157) 和 pyranoid (158)，其中 156 和 157 有拒食活性。从红藻 *Portieria hornemanni* 中分得的 halomon (159)，药理研究表明该化合物不仅具有独特的作用机制，而且对通常不敏感的癌细胞系具有选择性活性，被 NCI 确定位抗癌先导化合物。从海洋红藻中分离的卤代单萜主要集中在 Plocamiaceae 科和 Rhizophyllidaceae 科。

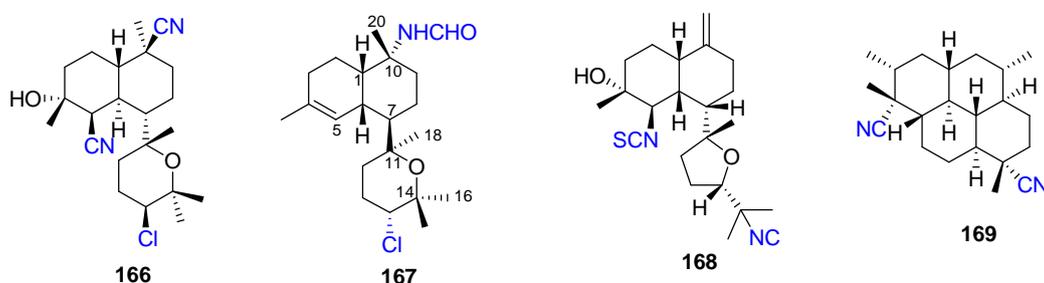


2. 倍半萜 (sesquiterpenoids) 海洋中的倍半萜主要来源有海藻特别是红藻，以海藻为食的海洋动物以及海绵和 *Lemnalia* 属珊瑚。海藻生长在高浓度卤离子的环境中，因此海洋中的倍半萜常含有氯、溴或碘等元素。海洋倍半萜的生理活性主要表现在抗肿瘤、抗菌、抗疟原虫、免疫调节功能、抗病毒以及对昆虫的拒食和杀灭作用。很多含有异氰基倍半萜均有杀疟原虫和抗附着(antifouling)活性，对

来源生物具有保护作用。从海绵 *Acanthella klethra* 中分离得到的 axisonitrile-3 (**160**) 对疟原虫 *Plasmodium falciparum* 的 IC_{50} 为 16.5 ng/mL 并且没有毒性,可列为开发新型抗疟药物的先导化合物,对结核杆菌 *M. tuberculosis* 有抑制活性, MIC 为 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 。从海绵 *Axinyssa contains* 中分得的(*E*)-3-isocyanobisabolane-7,10-diene (**161**) 对盐虾的 LC_{50} 为 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 。从海绵 *Axinyssa aplysinoides* 分离的 axiptylins A、C-E (**162-165**)是含有异氰基的倍半萜,其中 **162** 和 **1631** 对盐虾有毒性, LD_{50} 介于 1.5 和 1.8 $\mu\text{g/mL}$ 之间。

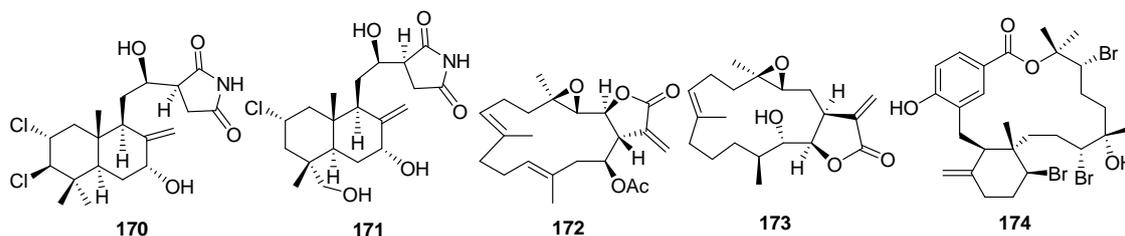


3. 二萜 (diterpenoids) 海洋生物中二萜的类型较多, 主要类型有cembranes型、briarane型、cladiellane型、xenicane型、eunicellin型、asbestinane型、lobane型、gersolane型、kalihinane型、biflorane型, dolabellane型, dolastane型, verticilane型, aromadendrane型和amphilectane型等。特别是在珊瑚中含有丰富的二萜, 而海绵中常常含有一些特殊结构的二萜化合物。从海绵*Acanthella* sp.中分离得到40多个kalihinane型二萜, 大多有抗微生物、细胞毒和抗附着活性, Kalihinol A (**166**)具有抗疟活性, 对*Plasmodium falciparum*的 EC_{50} 为 1.2×10^{-9} M, 且具有很好的选择性。从*A. cavernosa*分得的kalihinene X (**167**)具有抗附着活性, 可作为天然除垢剂。含有异氰基二萜均有杀疟原虫活性, 从海绵*Plakortis* sp.分离得到的plakortide (**168**)对疟原虫具有显著的抑制作用, IC_{50} 为0.57 $\mu\text{g/mL}$ 。Diisocyanoadociane (**169**)对疟原虫*P. falciparum*的 IC_{50} 为4.9 ng/mL。

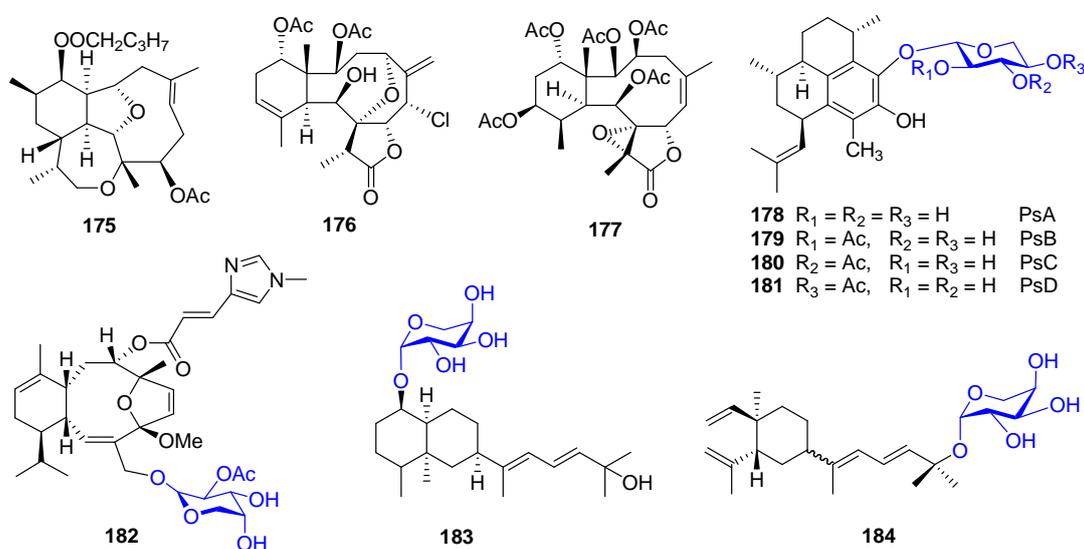


从海鞘*Styela plicata*和*Lissoclinum* sp.中分离出的dichlorolissoclimide (**170**)和haterumaimides J (**171**)属于labdane型二萜生物碱, 含有罕见的琥珀酰亚胺片段和氯

原子。**170**和**171**都有很强的细胞毒性，**170**对KB细胞IC₅₀为14 ng/mL，**170**和**171**对P388鼠荷色素瘤细胞IC₅₀分别为1和0.23 ng/mL。

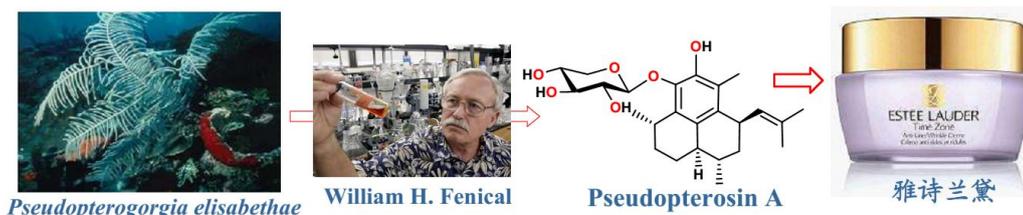


西松烷型(cembrane)大环二萜是海洋珊瑚中常见的代谢产物，该类化合物不但普遍具有肿瘤细胞毒性，而且大部分具有强的抗炎活性，特别是多氧取代的西松烷二萜。目前从软珊瑚和柳珊瑚中分离出100多种西松烷型大环二萜，在海鞘中也偶有发现。如从软珊瑚*Lobophytum cristagalli*中得到的**172**是一种法尼基蛋白转移酶(FPT)抑制剂，其IC₅₀值为0.15 μM，并且具有选择性。从八放珊瑚*Eunicea mammosa*中分离得到的13-*epieupalmerin* (**173**)对多种肿瘤细胞有抑制活性包括A549, H116, PSN1和 T98G, IC₅₀值在0.5~5.0 mg/mL。从褐藻*Callophycus serratus*分得的bromophycolides H (**174**),是一个含有苯甲酰基的溴代的大环内酯二萜，对乳腺癌细胞DU4475有很强的抑制作用(IC₅₀=3.88 μM)。从不同海域的*Briareum*属的珊瑚中分离出数十种asbestinane型和数十种briarane型二萜，这两类化合物大多具有选择性肿瘤细胞毒活性，如从*B. asbestinum*中分离得到的asbestinin A (**175**)具有乙酰胆碱拮抗活性并且对histamine也显示拮抗作用。从不同海域的*B. excavatum*中分离得到的excavatolide A (**176**)对KB细胞有选择性抑制活性，EC₅₀为2.5 μg/mL，而excavatolide C (**177**)对P388肿瘤细胞有显著的细胞毒活性，EC₅₀为0.3 μg/mL。



视窗 海洋天然产物在化妆品和保健品中的应用

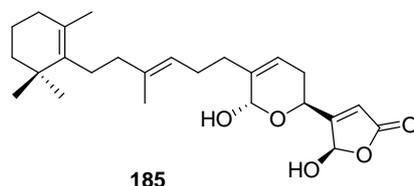
褐色海藻的色素物质——墨角藻黄素(fucoxanthin) 将成为减肥的灵丹妙药, 岩藻黄质能够激活被称为 UCPI 蛋白, 促进脂肪分解, 还可以刺激肝脏生成降低胆固醇水平的 DHA。从软珊瑚虫体内分离出来的抗炎成分 pseudopterosin A(假蕨素 A)具有抗炎和抗皱作用被广泛用于雅诗兰黛化妆品中。海洋天然产物如藻类多糖和长链不饱和化合物如虾青素等因其具有抗皱、抗衰、保湿、抵御紫外线、美白等功效在化妆品和保健品中的应用越来越受到青睐。



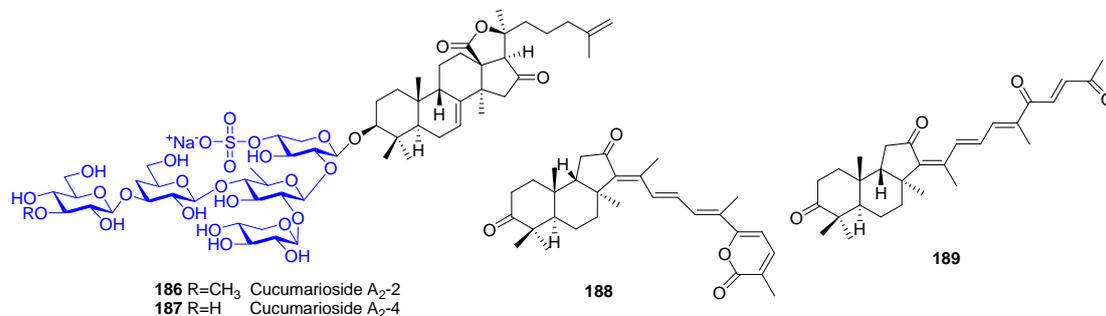
二萜糖苷 (marine diterpene glycosides, MDGs) 是海洋萜类化合物比较独特的成分。二萜糖苷主要包括eleutherobins , pseudopterosins和fucosides三大类化合物。从巴哈马和佛罗里达群岛柳珊瑚*Pseudoptero-gorgia elisabethae* 中得到的 pseudopterosins A-D (**178-181**)具有很好的抗炎活性, 属于非甾体抗炎药(NSAIDs), 被广泛用于化妆品中。Eleutherobin (**182**)最初从澳大利亚水域软珊瑚*Eleutherobia* sp.而后从加勒比海八放珊瑚中分离的cladiellane型二萜苷, 具有紫杉烷一样的特殊抗癌机制, 对乳腺、肾、卵巢及肺癌细胞有极高的选择性, 是未来几年有希望发展为抗癌剂的候选化合物。该化合物是目前唯一处于临床研究的抗肿瘤珊瑚代谢产物。这类化合物早在1987年从产于地中海的*Sarcodictyon roseum*分离得到, 直到发现其特殊的抗癌作用机制后才引起人们的关注。从加勒比群岛八放珊瑚*Eunicea fusca*分离得到的fucosides A (**183**)、B (**184**)也具有很好的抗炎活性。从珊瑚*Eunicea fusca*中分离得到的lobane型二萜阿拉伯苷fucoside B (**184**)在局部炎症活性实验中具有与吲哚美沙欣同等强度的抗炎活性, 选择性地抑制白三烯 (LTs) 的合成, 是一个潜在的非甾体类抗炎药。

4. 二倍半萜 (sesterterpenoids) 二倍半萜在自然界中数目不多, 它主要存在于海洋生物中, 特别是在海绵和海洋微生物中发现的二倍半萜较多,包括线型、单环、二环、三环和四环。1996-2006年仅从海绵中分离出的呋喃二倍半萜就有260多个。如从海绵(*Luffariella variabilis*)中分离得到的线型二倍半萜manoalide (**185**), 具有

抗炎活性，是第一个有选择性作用于磷脂酶A₂ (PLA₂)，对磷脂酶C、鸟氨酸脱羧酶及醛糖还原酶等多种酶具有抑制作用的活性化合物，并对细胞膜上Ca²⁺ 通道有阻滞作用，对环氧酶(COX) 与脂氧酶有双重抑制作用，曾进入II期临床研究，已有商品出售作为研究阻断PLA₂的常规工具药。

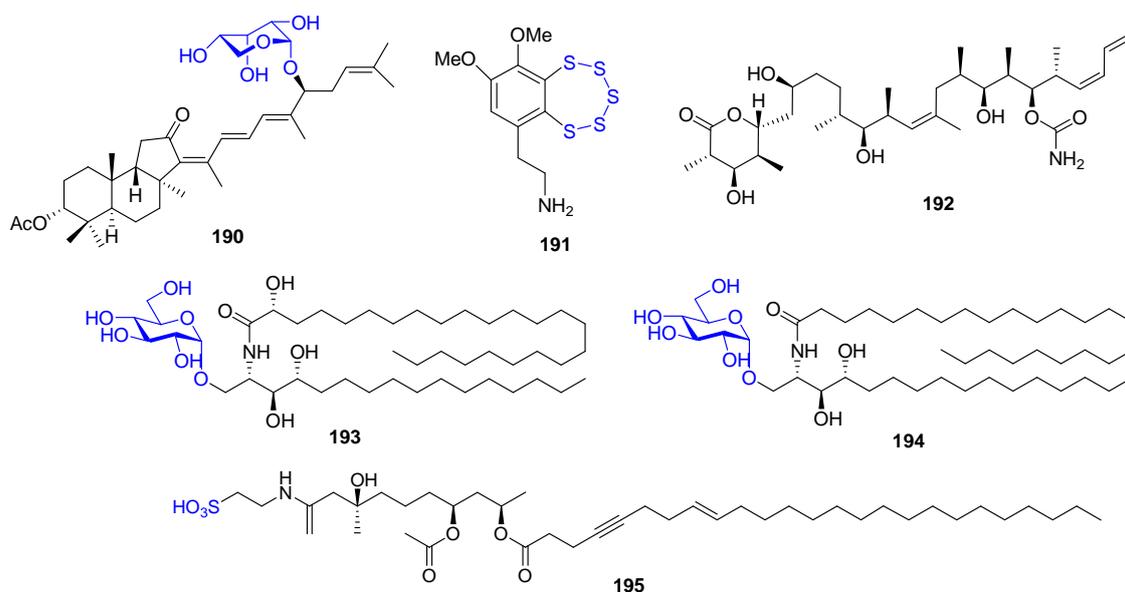


5. 三萜(triterpenoids)及其皂苷(saponins)类化合物 海洋三萜化合物并不太多，主要包括前面介绍的聚醚三萜、海参皂苷和异臭椿类三萜(isomalabaricane triterpene)。俄罗斯科学家从50多种可食用海参(holothurians or trepangs)中分离出100多种新的有生物活性三萜皂苷，其中有一个潜在的药物“cumaside”就是两种海参皂苷cucumarioside A₂-2 (**186**)和cucumarioside A₂-4 (**187**)的混合物，在很低浓度下具有抗感染和抗辐射能力，同时具有调节动物免疫系统和抑制肿瘤增长的功能并且没有任何毒性，即将进入临床试验。异臭椿类三萜比较罕见，从1981年发现第一个以来，仅在*Stelletta*, *Jaspis*, *Rhabdastrlla*和*Geodia*四个属的海绵中发现几十个，它们是含有共轭侧链的三环三萜，并在C-12位含有羰基。该类化合物光敏性高、稳定性差，几乎所有的此类化合物在高磁场和常温光照下都会发生异构现象，致使分离鉴定难度较大。该类化合物有很好的细胞毒性和抗病毒活性，也是海洋天然产物研究的热点之一。如从南中国海海绵*Jaspis* Sp.分离得到的stellettin A (**188**)具有很强的抗肿瘤及抗病毒活性；从南中国海海绵*Stelletta tenuis*分离得到geoditin A (**189**)具有很强的抗肿瘤活性；而从海绵*Rhabdastrella globostellata* 分离得到**190**是第一个能促进DNA聚合酶共价复合物稳定化的天然产物。



除了上述介绍的几类化合物外，海洋生物还产生很多其他类型的有活性的化合物，如少量的三倍半萜(heptaprenoids)和四萜化合物、神经酰胺及其苷类

(ceramide,鞘苷类)、过氧化物、酚类、醌类化合物、烃类、核苷类、多烯类和多炔类化学成分, 不饱和脂肪酸及其酯类(如二十碳五烯酸 EPA 治疗动脉粥样硬化和脑血酸)、多糖类(如我国开发的藻酸双酯钠 polysaccharide sulfate, PSS)和褐藻多糖硫酸酯(FPS, 按照国家二类新药进入临床研究, 商品名“肾海康”）、多硫和环硫醚化合物、柠檬苦素类化合物(limonoids)等等, 不少也具有很好的生物活性, 如共轭烯二炔(enediyne)类的抗生素(shishijimicins), 对 HeLa 癌细胞具有相当惊人细胞毒性, 其 ED₅₀ 仅仅 1.8~6.9 pM。Varicin (191)是从海藻 *Lissoclinun vareau* 中分离的环状多硫化合物, 具有十分显著的抗肿瘤活性, 人肠癌试管混合实验发现其活性比已知的治疗药物 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的细胞毒性高 100 倍。从海绵中分离的 discodemolide (192)具有紫杉烷一样的抗癌机制, 对 P388 细胞的 IC₅₀ = 0.5 ug/mL, 对多种人肿瘤细胞有毒性, 且有免疫抑制活性, 已进入 I 期临床, 是未来几年既有希望发展为抗癌剂的候选化合物。从冲绳海绵 *Agelas mauritianus* 中分离出四种鞘糖苷酯类化合物, agelasphin-7a (193)等能显著延长荷瘤小鼠的生命周期, 并以此开发出一类新型抗癌药及免疫激活剂 KRN7000 (194)。从冲绳海绵 *Hippospongia sp.*提取得到的化合物 taurospongins A (195), 分子中含有 1 个牛磺酸和 2 个脂肪酸残基。195 对 DNA 聚合酶 β 和 HIV-1 RT 有不同程度的抑制作用, IC₅₀ 分别为 9.46 和 8.78 μmol/L, 研究表明其抑制活性可能与磺酸功能团有关。



海洋天然产物新颖、独特的化学结构赋予了它们强大而特异的生物活性, 特别是对抗癌症、抗病毒和神经心血管等严重疾病的特殊作用更加令人振奋。随着

科技的进步和对海洋生物研究与开发的不断深入，海洋生物世界将成为发现具有新颖作用机理的抗癌药物和新一代抗生素的最重要来源，越来越多的海洋天然产物也成为促进了生命科学和有机合成化学等多学科发展的动力。

参考文献

- Blunt JW, Copp BR, Keyzers RA., et al. 2014. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.*, 31: 160~258. And all the reviews in this series.
- Costantino V, Fattorusso E, Menna M, et al. 2004. Chemical diversity of bioactive marine natural products: An illustrative. *Curr. Med. Chem.*, 11: 1671~1692.
- Delfourne E, Bastide J. 2003. Marine pyridoacridine alkaloids and synthetic analogues as antitumor agents. *Med. Res. Rev.*, 23: 234~252.
- Faulkner DJ. 2000. Highlights of marine natural products chemistry (1972–1999). *Nat. Prod. Rep.*, 17, 1~6. And reference cited therein.
- Fenical W. 1999. Chemical studies of marine bacteria: developing a new resource. *Chem. Rev.*, 93: 1673~1683.
- Fernandez JJ, Souto ML, Norte M. 2000. Marine polyether triterpenes. *Nat. Prod. Rep.*, 17: 235~246.
- Forte B, Malgesini B, Piutti C, et al. 2009. A submarine journey: The pyrrole-imidazole alkaloids. *Mar. Drugs* 7: 705~753.
- Fuseteni N. 1990. Research toward drugs from the sea. *New J. Chem.*, 14: 721~728.
- Llewellyn LE. 2006. Saxitoxin, a toxic marine natural product that targets a multitude of receptors. *Nat. Prod. Rep.*, 23: 200~222.
- Gerwick WH, Moore BS. 2012. Lessons from the past and charting the future of marine natural products drug discovery and chemical biology. *Chemistry & Biology* 19: 85~98.
- Gochfeld DJ, El Gross H, König GM. 2006. Terpenoids from marine organisms: unique structures and their pharmacological potential. *Phytochemistry Rev.*, 5: 115~141.
- Kita M, Uemura D. 2006. Bioactive heterocyclic alkaloids of marine origin. *Top Heterocycl. Chem.*, 6: 157~179.
- Liu YH, Zhang S, Jung JH, et al. 2007. Bioactive furanosesterterpenoids from marine sponges. *Top Heterocycl Chem.*, 11: 231~258.
- Mayer AMS, Gustafson KR. 2008. Marine pharmacology in 2005-2006: Antitumour and cytotoxic compounds. *Eur. J. Can.* 44, 2357~2387. And earlier papers in this series.
- Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, et al. 2009. Drug development from marine natural products. *Nature Review-Drug Discovery*, 8: 69~85.
- Montaser R, Luesch H. 2011. Marine natural products: a new wave of drugs? *Future Med. Chem.*, 3:

1475~1489.

Rana Montaser R, Luesch H. 2011. Marine natural products: A new wave of drugs? *Future Med Chem.*, 3: 1475~1489.

Sarma NS, Krishna MS, Pasha KG, et al. 2009. Marine metabolites: The sterols of soft coral. *Chem. Rev.*, 109: 2803~2828.

Sayed KA, Yousaf M, et al. 2003. Marine natural products as lead anti-HIV agents. *Mini Rev. Med. Chem.*, 3: 401~424.

Schumacher M, Kelkel M, Dicato M, Diederich M. 2011. Gold from the sea: Marine compounds as inhibitors of the hallmarks of cancer. *Biotech. Adv.*, 29: 531~547.

Tan LT. 2007. Bioactive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery. *Phytochemistry*, 68: 954~979.

Vinothkumar S, Parameswaran PS. 2013. Recent advances in marine drug research. *Biotech. Adv.*, 31: 1826~1845.

Wang BG, Gloer JB, Ji NY, et al. 2013. Halogenated organic molecules of rhodomelaceae origin: Chemistry and biology. *Chem. Rev.*, 113: 3632~3685.

进一步阅读文献

1. 史清文, 霍长虹, 李力更, 等. 2009. 海洋天然产物研究的历史回顾. *中草药*, 40 (11): 1687~1695. <http://202.206.48.73/tryw1/default.asp> 学习园地-PPT 课件.
2. Newman DJ, Cragg GM. 2004. Advanced preclinical and clinical trials of natural products and related compounds from marine sources. *Curr. Med. Chem.*, 11: 1693~1713.
3. 易杨华. 2004. 海洋药物导论. 上海: 上海科学技术出版社.
4. Glaser KB, Mayer AMS. 2009. A renaissance in marine pharmacology: From preclinical curiosity to clinical reality. *Biochem. Pharma.*, 78: 440~448.
5. 谭仁祥, 石建功, 郭跃伟, 等. 2007. 功能海洋生物分子-发现与应用. 北京: 科学出版社.

思考题

1. 海洋天然产物化学研究的对象主要有哪些? 海洋生物次生代谢产物的特点是什么?
2. 食用海鲜引起食物中毒的原因是什么? 海洋毒性成分主要有哪几类化合物?
3. 海洋生物次生代谢产物的生物活性主要表现在哪些方面? 它们在新药开发中的作用。
4. 大环内酯类化合物的结构特点和主要的生物活性。
5. 简述聚醚类化合物的结构特点和生理活性。
6. 前列腺素类成分主要从哪种海洋生物中分离得到? 其结构特点和生物活性有哪些?
7. 海洋毒素的毒性表现在哪些方面?
8. 如何解决海洋生物次生代谢产物的原料来源问题?
9. 从海洋生物中开发的药物有哪些?

英语小结

Introduction to Marine Natural Products

Life on earth has its origin in the sea. Although the diversity of life in the terrestrial environment is extraordinary, the greatest unrivaled biodiversity is in the oceans. The oceans cover more than three-quarters of our planet's surface, represent greater than 95% of the biosphere and represent a huge untapped resource and harbor a tremendous variety of flora and fauna. From the 36 animal phyla described to date, 34 are represented in the aquatic environment, with over 15 being exclusively marine. Living in such relatively closed surroundings, marine organisms have developed, in their process of evolution, a distinct metabolism system and immune system, which are completely different from those on land. Due to technical limitations, exploitation of marine organisms started with the collection of large creatures such as red algae, sponges and soft corals, which were shown to produce a large variety of compounds with quite unique chemical structures with privileged scaffolds. Marine natural products are superior to terrestrial natural products in terms of chemical novelty. The oceans have become an important source of novel chemical classes not found in the terrestrial environment. On the other hand, marine organisms show higher incidence of significant bioactivity compared with terrestrial organisms and are unanimously acknowledged as the 'gold mine' or 'blue gold' in the urgent quest for new pharmaceuticals. Since the pioneering work on TTX and PGA in 1960s, marine natural products have continued to capture the attention of natural products chemists. It is increasingly recognized that a huge number and a wide array of fascinating natural products and novel chemical entities exist in the oceans. 4000 million years evolutionary development has equipped many marine organisms with the appropriate mechanisms to survive in a harsh living milieu in terms of high salinity, low or zero light and limited oxygen, high pressure and unusually high or low but constant temperature, low nutrient availability, and bacteria and viral pathogens as well as ecological pressures, including competition for space, the fouling of the surface, predation, and successfully reproducing have led to the evolution of a wide variety of chemicals for defense, as well as communication and reproduction. So the ocean is a unique resource that provides a diverse array of natural products, primarily from invertebrates such as sponges, tunicates, bryozoans, molluscs, marine microorganisms, marine plant algae and many other benthic and pelagic organisms. In the past 50 years, a small number of marine

organisms have already yielded more than 30000 novel chemicals with *ca.* 600-900 new compounds still being discovered every year and more being discovered daily. Divergent marine biosynthetic pathways lead to a wide variety of different structural classes, among which macrolides (bryostatins and lophotoxin), polyether (BTX, CTX, OA, MTX, PTX, and YTX), unusual amino acids/peptides, (domoic acid, kainic acid, kahalalide F, dolastatins and conotoxins), prostaglandins (clavulactone I), terpenoids (manoalide), alkaloids (Et-743, calyculin, eudistomin, neosurugatoxin, saxitoxin, and TTX), steroids (squalamine) are notable from the viewpoint of chemical structure and bioactivity. None of these important marine natural products with the exception of TTX and a STX analogue have been found in a non-marine organism. Their structural and biological diversity is useful in the quest for finding drugs with greater efficacy and specificity for the treatment of many human diseases. Currently, over 45 drugs harvested from the ocean have successfully advanced to the late stages of clinical trials, including dolastatin 10, Et-743, kahalalide F, and aplidine, and a growing number of biomedical important and structure diverse candidates have been selected as promising leads for extended preclinical assessment. Some of them such as tetrodotoxin and okadaic acid often serve as powerful probes to lead to breakthroughs in a variety of life-science fields. *Several marine-derived agents are approved as “first-in-class” drugs in the past few years and much remains to be discovered in the depths of the oceans. Fascinating and biologically unique marine natural products also stimulated the development of organic chemistry.*

There are several phases in marine natural product research: collecting specimen; establishing taxonomy; extracting possible active molecules; using screening techniques to evaluate therapeutic activity; identifying and isolating the structure responsible for the activity; and using organic synthesis and bio-techniques ensure a supply.

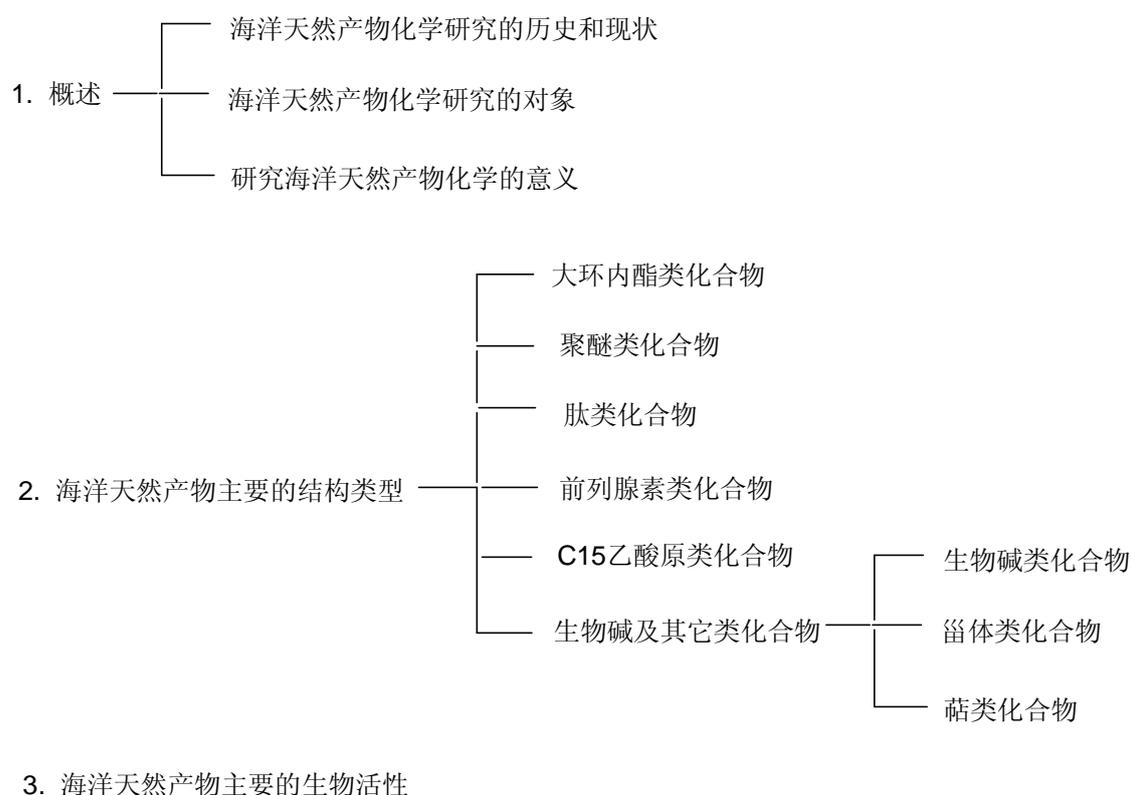
Due to their broad panel of bioactivities such as anti-tumor, anti-microtubule, anti-proliferative, photoprotective, antibiotic and anti-infective, marine natural products are exceptionally interesting high-value ingredients for applications in the pharmaceutical industry and more and more companies are investing in this field.

第十章 海洋天然产物

一、目的要求

4. 了解海洋天然产物化学的发展情况。
5. 掌握海洋天然产物主要的结构类型、特点，了解其生物活性。
6. 了解研究海洋天然产物化学的意义。

二、笔记



三、英汉名词对照

Marine natural products	海洋天然产物
Macrolides	大环内酯类化合物
Ladder-like/shaped/frame polyethers	聚醚梯(脂溶性聚醚)
Marine toxin	海洋毒素
Linear polyethers	线性聚醚
Prostaglandines (PGs)	前列腺素
C ₁₅ acetogenins	C ₁₅ 乙酸原(聚乙酰)类化合物
Tetrodotoxin (TTX)	河豚毒素

四、复习思考题

一、选择题

(一) 单项选择题 (在每小题的五个备选答案中, 选出一个正确答案, 并将正确答案的序号填在题干的括号内)

1. 目前从海参中分离的生物活性成分是 ()
A. 多糖 B. 萜类 C. 生物碱 D. 苷类 E. 挥发油
2. 海洋生物量占地球总生物量约 ()
A. 47% B. 57% C. 67% D. 77% E. 87%
3. 前列腺素类化合物主要来源于海洋生物的 ()
A. 柳珊瑚 B. 海藻 C. 海绵 D. 微生物 E. 棘皮动物
4. C₁₅ 乙酸原类化合物主要来源于海洋生物的 ()
A. 柳珊瑚 B. 海藻 C. 海绵 D. 微生物 E. 棘皮动物

(二) 多项选择题 (在每小题的五个备选答案中, 选出二至五个正确的答案, 并将正确答案的序号分别填在题干的括号内, 多选、少选、错选均不得分)

1. 目前从海洋生物中获得的成分有 () () () () ()
A. 前列腺素类 B. 聚醚类化合物 C. 肽类化合物 D. 大环内酯类 E. C₁₅ 乙酸原化合物
2. 大环内酯类化合物根据结构不同, 根据结构类型不同可以分为 () () () () ()
A. 前列腺素类 B. 简单大环内酯类 C. 内酯环含有氧环的大环内酯 D. 多聚内酯 E. 其他大环内酯类
3. 聚醚类化合物根据结构不同, 根据结构类型不同可以分为 () () () () ()
A. 线性聚醚 B. 梯状聚醚 C. 大环内酯聚醚 D. 聚醚三萜 E. 其他聚醚

二、名词解释

1. 大环内酯类化合物
2. 乙酸原化合物

三、填空题

1. 海参中除了分离出多糖之外, 还分离出_____, 作为阴离子表面活性剂作用于红血球, 表现出_____作用。
2. 从海洋生物中分离得到的前列腺素类成分, 通常含有_____元素。一般都具有

活性。

3. 内酯环含有氧环的大环内酯类化合物除内酯环外，还可能含有_____、_____、_____等。
4. 酯环上超过一个酯键的大环内酯化合物，称为_____。
5. 聚醚类化合物的特点是结构中含有多个以_____为主的_____环，醚环间_____骈合，形成骈合后聚醚的同侧为_____结构，氧原子_____排列，形成一个梯子状结构，又称_____。
6. 乙酸原化合物系指从_____或_____生物合成的一类化合物，根据结构特点分为以下不同的结构类型：_____、_____、_____、_____。

四、问答题

1. 目前研究发现的海洋天然产物中结构特殊、生理活性明显的化合物主要有哪几种类型？主要表现出什么生物活性？
2. 已发现的海洋活性产物按活性分类主要有哪些？
3. 大环内酯类化合物的结构特点和主要的生物活性。
4. 简述聚醚类化合物的结构特点。
5. 海洋毒素的毒性表现在哪些方面？

五、复习思考题答案

一、选择题

(一) 单项选择题

1. A
2. E
3. A
4. B

(二) 多项选择题

1. ABCDE
2. BCDE
3. ABCDE

二、名词解释

1. 大环内酯类化合物 (macrolides) 是海洋生物中常见的一类具有抗肿瘤活性的化合物，结构中含有内酯环，环的大小差别较大，从十元环到六十元环都有。
2. 乙酸原化合物 (acetogenin) 系指从乙酸乙酯或乙酰辅酶 A 生物合成的一类化合物。

三、填空题

1. 皂苷，较强的溶血。
2. 卤族，抗肿瘤
3. 三元氧环，五元氧环，六元氧环。
4. 多聚内酯。

5. 六元环，醚，反式，顺式，相间，聚醚梯。
6. 乙酸乙酯，乙酰辅酶 A，直链化合物，环氧化合物，碳环化合物，其它类似乙酸原化合物。

四、问答题

1. 目前研究发现的海洋天然产物中结构特殊、生理活性明显的化合物主要有以下几种类型及活性：

①大环内酯类化合物多具有抗肿瘤活性，有的也可抗菌，抗病毒。如从海绵 *Thenonell swinhoei* 中分离得到了具有广谱抗肿瘤活性和抗真菌活性的 swinholide A、B、C 等。②聚醚化合物，是海洋生物中的一类毒性成分。可抗肿瘤，作用于神经系统等。如从海绵 (*Halichondrai okadai*) 中分离得到的 halichondrin B 可抑制小鼠黑色素瘤细胞。

③肽类化合物，具有多种生物活性，常见抗肿瘤，抗病毒等，有些已进入临床研究。如从芋螺属类软体动物中得到的芋螺毒素是一类具有神经药理活性的多肽，具有镇痛、神经保护、抗惊厥、镇咳等作用，应用潜力巨大，目前已进入III期临床研究。

④C₁₅ 乙酸原化合物。

⑤前列腺素类似物，除表现前列腺素样活性外，还表现出一定的抗肿瘤活性，特别是一些含有卤素元素取代的化合物，如从八方珊瑚中分离得到的 punaglandin 作为抗肿瘤药临床研究有效。

2. ①海洋抗肿瘤物质。从海绵、海兔、软珊瑚等海洋生物中得到了很多具有抗肿瘤活性的大环内酯、聚醚和海洋多肽类物质。②神经作用物质。主要为海洋毒素，如海兔毒素、海参毒素、河豚毒素等可作用于离子通道，对神经系统起作用。③心血管作用物质。如岩沙海葵毒素、类水母毒素等具有降压、抗心率失常等作用。④抗 AID 海洋药物。⑤其它还有免疫抑制、抗结核等作用物质。

3. 大环内酯类化合物 (macrolides)是海洋生物特别是海洋微生物中常见的一大类化合物，它们是由长链脂肪酸形成的含有一个或多个内酯环的化合物，从八元环至六十二元环，大小差别较大。海洋来源的大环内酯类化合物通常有抗肿瘤活性。

4. 海洋食物中毒又称为贝毒或鱼毒，根据中毒症状可分为麻痹性贝毒(paralytic shellfish poisoning, PSP)、肝脏毒贝毒素 (hepatotoxic shellfish poisoning)、腹泻性贝毒(diarrhetic shellfish poisoning, DSP)、记忆缺失性贝毒(amsesic shellfish poisoning, ASP)、神经性贝毒(neurotoxic shellfish poisoning, NSP)和西加鱼毒(ciguatera fish poisoning)、河豚毒素 (puffer fish poisoning)和其它海洋毒素 (miscellaneous marine toxins)等。其代表性成分分别是石房哈毒素及其衍生物 (saxitoxin and derivatives)、大田软海绵酸(okadaic acid)及其类似物和扇贝毒素(pectenotoxins)、

软骨藻酸(domoic acid)、短裸甲藻毒素(brevetoxin B)和西加毒素类(ciguatoxin, maitotoxin, ostreotoxin)。

5. 聚醚类化合物的特点是结构中含有多个以六元环为主的醚环，醚环间反式骈合，形成骈合后聚醚的同侧为顺式结构，氧原子相间排列，形成一个梯子状结构，又称聚醚梯。

常见聚醚梯类化合物多有无规则取代的甲基等，一般极性低，为脂溶性毒素。

另一类聚醚化合物，同样含有高度氧化的碳链，但仅部分羟基形成醚环，多数羟基游离，与聚醚梯类化合物不同，属于水溶性聚醚。有的聚醚类化合物可以首尾相连形成大环内酯或局部形成大环。