

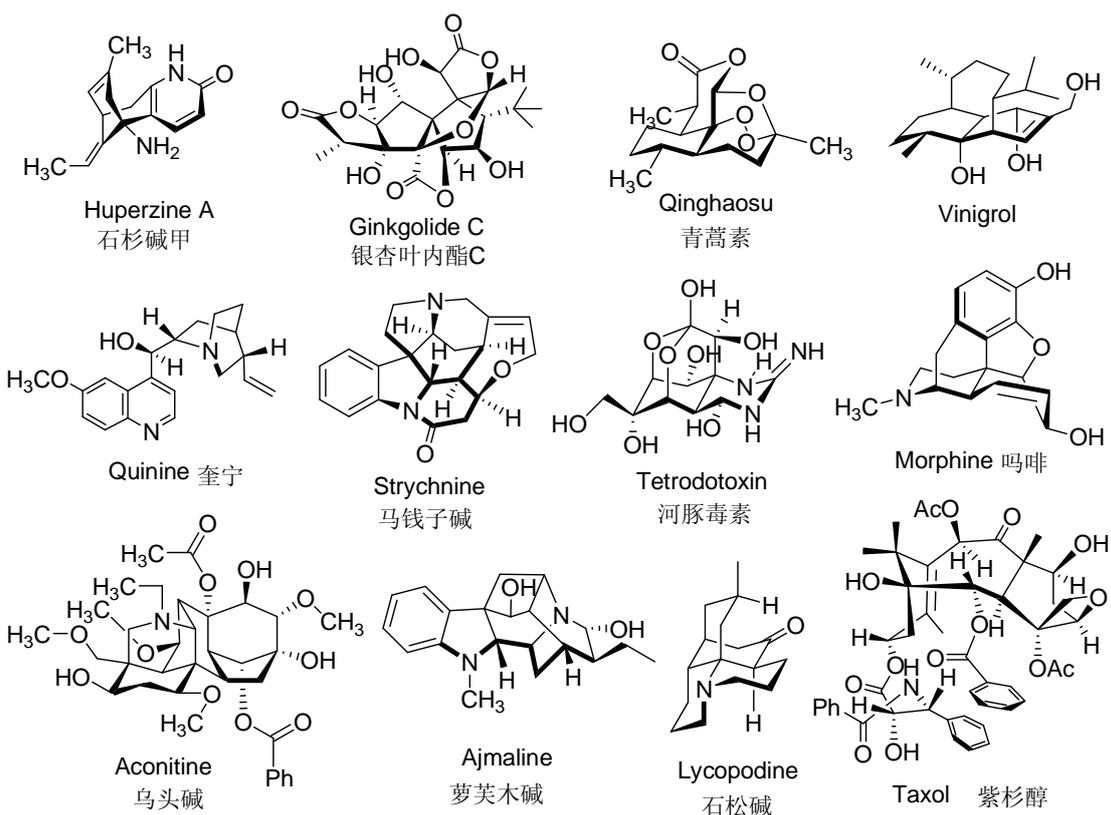
第一章 总论

生物合成

学习目标

1. 掌握一次代谢、二次代谢、一次代谢产物和二次代谢产物等生物合成基本概念。
2. 掌握醋酸-丙二酸、甲戊二羧酸、桂皮酸莽草酸、氨基酸等主要生物合成途径。
3. 了解主要生物合成反应类型和生物合成的基本原理以及生物合成的意义。

视窗 大自然是真正的化学全合成大师—用极其简单的、有限的原料在温和条件下合成了自然界中形形色色的天然产物,不但推动了有机化学的发展,也为新药研发提供了源泉。那么,构成这些复杂天然产物的基本“构件”是什么?这些基本“构件”又是如何组成这些具有复杂结构和生物活性的天然产物的?



所有植物来源和动物来源的天然化学成分都是通过生物体内酶的催化反应而生物合成的。通常用生物合成(biosynthesis)或生源合成(biogenesis)来表述这一生物

化学过程。两者并无严格的区别，前者多强调推测和假设，后者更多是强调实验性。

生物合成 通常泛指生物体内进行的同化反应的总称。生物合成具有如下几种不同的生理意义。（1）合成生长增殖所必需的物质。（2）在稳定状态时，合成用于补充消耗掉的成分的物质成分。（3）为长期和短期的贮藏，进行必要的合成。一般来说，生物合成是吸能反应，多数是朝向使分子结构复杂化的方向进行。生物合成可分为由主要原料进行的全合成（从头合成，例如光合作用）和由部分分解产物进行可逆性的废物利用途径。生物体内的各种生物合成途径互相间受到复杂的控制。本章主要讨论天然产物的生物合成。

天然产物是如何产生的？即如何从前体小分子的前体经过顺序协作的酶催化反应形成不同的化学结构的天然产物，是一个相当复杂的过程，不但包括多步骤的生物合成途径，还需要对代谢网络进行协调控制。天然产物的生物生物合成 (biosynthesis) 就是研究天然产物形成规律的科学，是从分子遗传学和生物化学水平对于这一天然过程的理论揭示。在生物体内、通过对次生代谢途径的阐明，将回答生物、化学和药学家们所共同关注的基本问题：自然界中存在着哪些生物化学反应？这些生化反应的酶学机制是什么？这些酶催化反应如何联系在一起，通过顺序协作的方式共同负责具有复杂化学结构的天然产物形成？在生物体内，这一连续的酶催化反应过程是如何调控的？最终将如何控制这一代谢途径，以达到提高天然产物的产量或发现和发展更具有临床应用价值的天然产物的目的。生物合成中的一些基本的概念和规律，在药物化学、有机化学和药物代谢等其他学科领域得到了广泛的应用，例如仿生合成和生物合成药物学等。因此，它不仅是天然药物化学学科的基础，也是药学、化学、生物科学和医学的基础。本章重点介绍生物合成中的基本概念、生物合成假说的提出和主要的生物合成途径等相关知识。

研究天然药物生物合成的目的是探讨生物体次生代谢产物的生源途径及形成规律，研究从前体经中间体至产物的形成历程，涉及的反应机制等，为新药研发中先导化合物的发现和天然药物资源的可持续发展提供理论依据和新思路。

回顾药物发展的历史，天然药物中以植物提取的药物和以微生物发酵产生的醇类、酸类、维生素类和抗生素类药物一直占有重要的位置。自从1806年从鸦片中分离出吗啡碱以后，天然药物化学的发展更加迅速。20世纪50年代后，随着

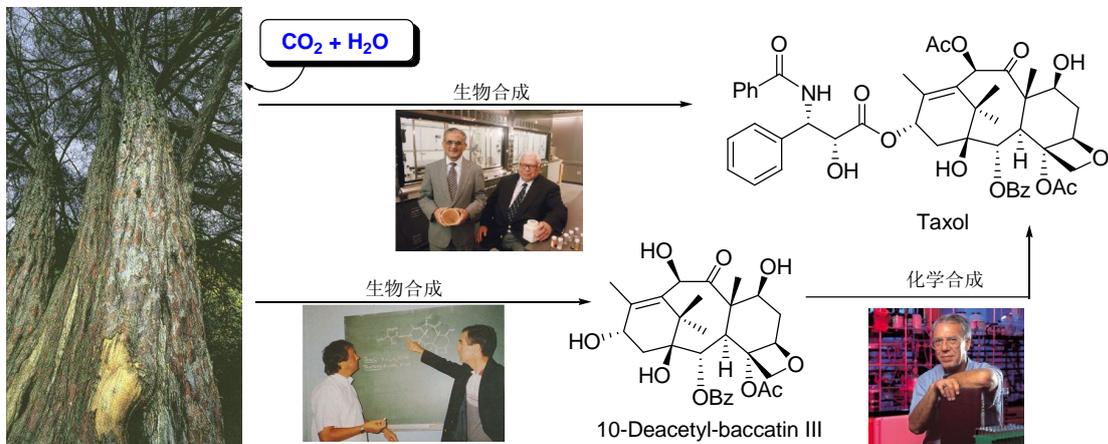
生物学科的快速发展，一些重要的抗生素如青霉素、链霉素、四环素和大环内酯等发现和应用，加深了人们对天然药物的认识。半合成生物药物、生物转化、生物合成药物学等相继学科的诞生加快了天然药物生物合成学科的发展。20世纪80年代，随着生物技术水平的提高，开辟了以基因工程为主导的生物合成新纪元，在微生物工程、细胞工程和酶工程领域中，突变生物合成技术(technology of mutasynthesis)和选择性生物催化合成(selective biocatalytic synthesis)等生物技术为生物合成药物的飞跃式发展奠定了基础。

天然药物主要来源于植物、动物和矿物(微生物也是属于植物门)，尤其植物种类繁多，结构复杂，即使是同一植物中所含有的化学成分有几十至数百种之多，并且结构各异，形成机制复杂。因此，进行科学分类对认识结构多样性的天然药物意义重大。

很难想象自然界结构多样的天然化合物仅仅来源于几个基本反应和原料。从乙酸、苯丙氨酸、络氨酸和鸟氨酸等原料经过一系列反应可以得到成千上万个天然产物，让我们领略到生命体系形成及作用规律的神奇，也提出一些问题，这些天然产物是如何形成的？结构之间是否存在关联？原料（前体）是否相同？反应机理是否相似呢？下面初步介绍生物合成的基本概念，简要分析天然药物的形成规律。

第一节 生物合成概述

案例 2-1 红豆杉是通过什么生物合成途径合成抗癌药物紫杉醇(Taxol)？除了合成紫杉醇外，还合成了那些紫杉醇的前体物？世界上有7个实验室完成了紫杉醇的全合成，为什么还不能在工业上应用？目前生产紫杉醇的方法是什么？有可能实现人工的生物合成？



新陈代谢简称代谢(metabolism, 希腊语意思是change)是指细胞内发生的并由复杂的酶促反应网络所催化的生物化学物质的改变。植物有机体就是以代谢的方式不断地与外界进行物质交换和能量交换, 并通过该过程来维持生命, 建立起其特有的形态、旺盛的生命并繁殖后代。生物合成途径(biosynthesis pathway)即是指生物代谢产物的生源(biogenesis)和合成途径(synthesis pathway), 是研究植物的代谢产物在植物体内形成的前体(precursor)及中间体(chemical intermediates)的变化过程, 以及末端产物(end products)的形成。

一、一次代谢与一次代谢产物

一次代谢(primary metabolism)也称初级代谢或初生代谢或一级代谢, 是维持生命活动必不可少的过程, 几乎存在于所有的绿色植物中。我们以植物中糖、蛋白质、脂质和核酸这些物质的形成为例说明一次代谢与一次代谢产物(primary metabolites)。

图2-1是植物体内存在的物质代谢过程示意图, 是光合作用和糖代谢等产生一次代谢产物的全过程。在绿色植物一次代谢产物的形成过程中, 叶绿素发挥着重要作用, 它通过光合作用将二氧化碳和水合成为糖类。光合作用产生的糖进一步通过糖代谢产生丙酮酸(pyruvic acid)、磷酸烯醇丙酮酸(PEP)、赤藓糖-4-磷酸(erythrose -4- phosphate, E. 4. P)、核糖(ribose)、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和辅酶 I (NADPH) 等物质, 进一步合成核酸、肽及蛋白质等一次代谢产物。例如丙酮酸经过氧化、脱羧后生成乙酰辅酶A (Acetyl CoA), 再进入三羧酸(TCA)循环体系中, 生成一系列的有机酸及丙二酸单酰辅酶A (Malonyl CoA), 并通过固氮反应得到一系列的氨基酸。

上述过程几乎存在于所有的绿色植物中, 对于所有生物来说基本是相同的, 它是维持植物生命活动的基础, 称之为一次代谢过程。糖、蛋白质、脂质、核酸等这些对植物机体生命活动来说不可缺少的物质, 则称之为一次代谢产物, 广泛分布于生物体内。

二、二次代谢与二次代谢产物

在一次代谢产物形成的过程中, 一些重要的一次代谢产物经过进一步代谢产生新的代谢产物。该代谢称之为二次代谢(secondary metabolism)。二次代谢也称次级代谢或二级代谢。二次代谢产生的代谢产物称之为二次代谢产物(secondary metabolites)。例如, 乙酰辅酶 A、丙二酸单酰辅酶 A、莽草酸及各种氨基酸等作

为前体，经历二次代谢产生脂肪酸类、黄酮类、萜类和生物碱等二次代谢产物。二次代谢产物在生物体内的分布具有局限性，这也是植物化学分类学的基础。如紫杉烷类化合物仅仅分布在紫杉属、乌头生物碱也仅仅分布于毛茛科少数几个亲缘关系比较近的属，这些探讨研究化学成分和植物亲缘关系的成果支持了化学分类学的建立和发展。

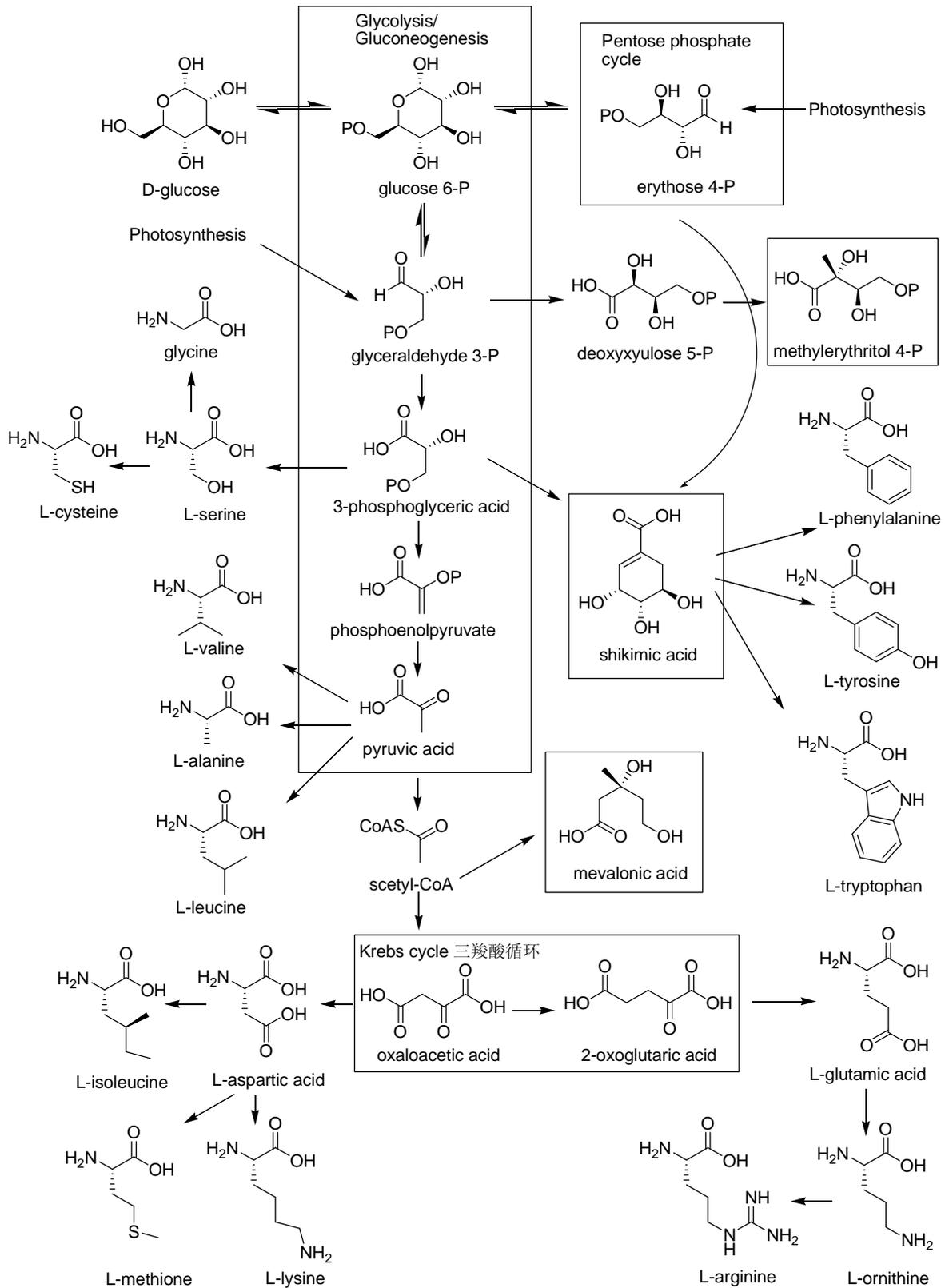


图 2-1 植物体内的一次代谢过程

如图2-2所示的是绿色植物和藻类体内碳的代谢途径以及一次代谢产物和二次代谢产物和链接它们的前体物之间的关系。为了便于理解，可将代谢过程大致分为4个区（A-D区），A区是光合作用产生的葡萄糖及其糖酶解，这部分是全部代

谢的基源。B区主要是葡萄糖代谢产生的主要有机酸。C区是前体物。D区是二级代谢产物。

二次代谢产物是由一次代谢产物产生，但二者并无严格的界限，有许多介于二者之间的天然产物存在。二次代谢产物对维持生命活动的作用次于一次代谢产物，但越来越多的证据表明它也是生物进化的结果，是和其他生物进行信息交流和竞争的物质基础，具有明显的生理活性。天然药物化学的主要研究对象为二次代谢产物，很多二次代谢产物成为先导化合物研究的主要资源，是新药研发的主要途径之一。

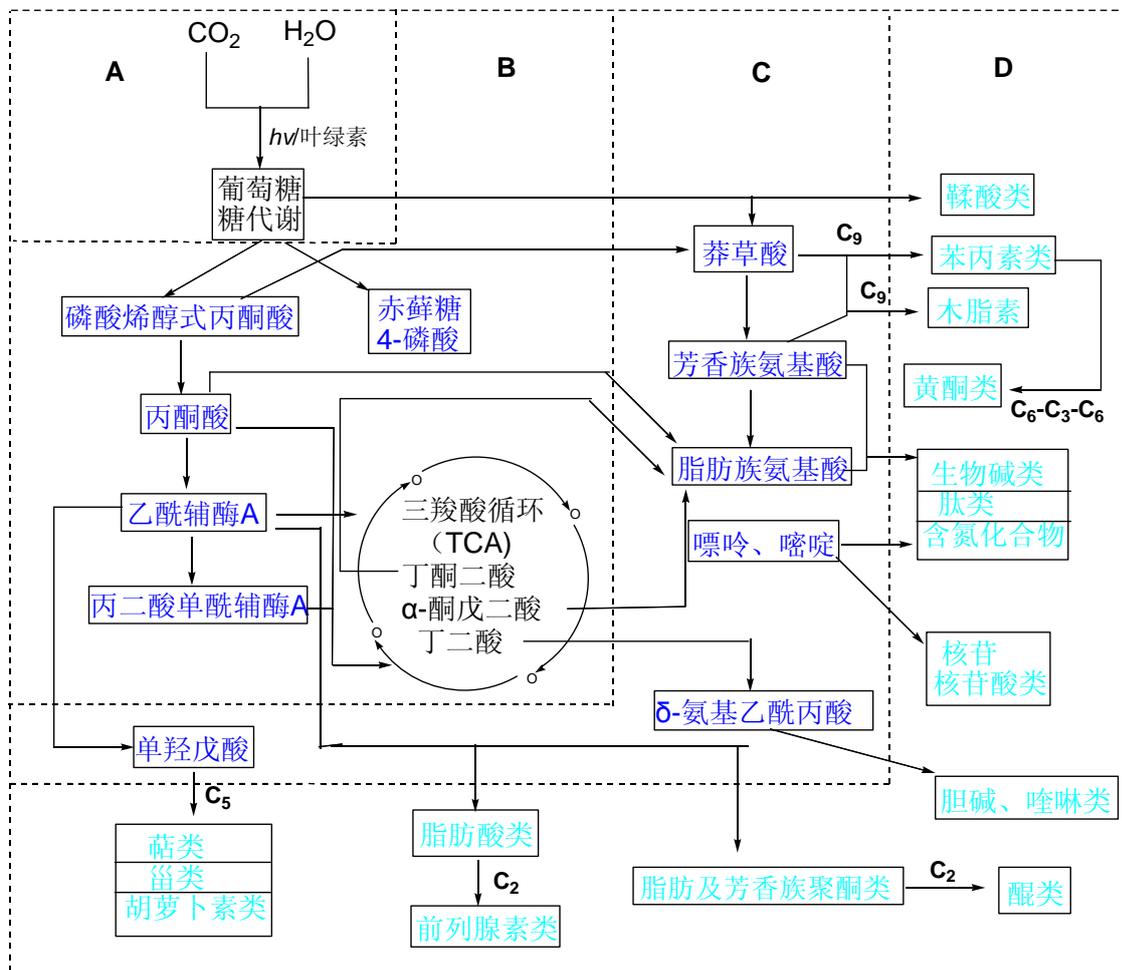


图 2-2 植物体内的物质代谢与生物合成过程

三、生物合成假说的提出

Otta Wallach (1847-1931)在研究从天然植物中提取的挥发油过程中，发现其中主要成分是低分子量、不饱和的有机分子，这些分子与以前认识的低分子量有机

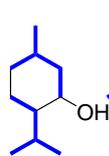
烃类化合物的性质大不相同，发现挥发油中主要含有的小分子有机化合物中都是由2个或2个以上异戊二烯(isoprene)单位构成的含氧聚合物，他将这类化合物命名为萜烯(terpenes)。Wallach曾运用最简单的化学试剂如HCl、HBr等解析了许多天然精油中的C₁₀H₁₆组分萜烯结构，并在1909年发表了达600余页的学术著作《萜类与樟脑》(Terpene und Campher)。Wallach首先提出了“异戊二烯规则(isoprene rule)”：天然萜类化合物都是异戊二烯的聚合体，或者说自然界存在的萜类化合物都是由异戊二烯头尾相连聚合并衍变的。此规则也被称为“一般的异戊二烯规则(general isoprene rule)”，“经验的异戊二烯规则(empirical isoprene rule)”，或“化学的异戊二烯规则(chemical isoprene rule)”。Ruzicka在Otto Wallach的研究基础上，进一步对萜类化合物研究，1953年提出了“生源的异戊二烯规则(biogenetic isoprene rule)”：所有天然萜类化合物都是经甲戊二羟酸 (mevalonic acid, MVA) 途径衍生出来的化合物，或者说萜类化合物都有一个活性的异戊二烯前体化合物。

到了50年代中期罗宾逊(Sir Robert Robison)发现了几类天然产物结构之间的生源关系，提出了所谓“聚酮次甲理论”(polyketonmethylene theory)，首次采用“聚酮生物合成”(polyketide biosynthesis)进行表述。但所有这些理论都是基于推断，还没有实验进行证明。

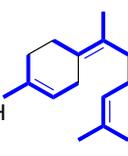
生物合成理论研究的辉煌是上世纪60年代中期，其重要的标志是异戊二烯途径和氨基酸途径的确立。用放射性同位素追踪标记方法验证了Ruzicka提出的生源的异戊二烯规则(biogenetic isoprene rule)，发现甲戊二羟酸(mevalonic acid, MVA)可作为乙酸替代物而起作用，进而确立了异戊二烯途径(isoprene pathway)在萜和甾体类化合物生物合成中的重要作用。1950年德国生物化学家 F. Lynen 发现了焦磷酸异戊烯酯(IPP)的存在。1956年美国化学家 K. Folkers 发现了 MVA 的存在，由此证明了“生源的异戊二烯规则”假设成立。1993年法国学者M. Rohmer有发现了新的非甲戊二羟酸(non-mevalonic acid pathway, mevalonate-independent pathway)途径。上世纪50年代中期罗宾逊还提出了氨基酸是生物碱的生物合成前体物，在60年代被Battersby等学者用放射性同位素标记方法所证实。迄今为止，生物合成已经发展成为颇具生命力的学科，其研究范围已经几乎涉及所有类型的天然产物。



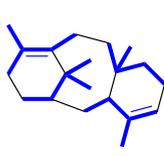
Otto Wallach



menthol



bisabolene



taxadiene



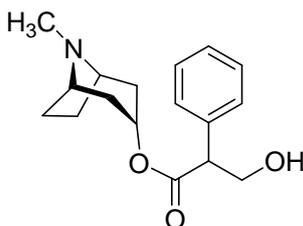
lanosterol



L.S. Ruzicka

天然药物化学的任务之一是阐明具有生物活性的天然产物的结构及进行全合成，生物合成的理论有助于天然产物合成的设计和结构的推导，一些生物合成的假说在实际工作中是非常有用的。如Robinson对吗啡结构的推导就是典型的例子之一。一次代谢形成的几百个化合物中只有几个是二次代谢产物的原料，其中最重要的是乙酸，其次是芳香氨基酸如色氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸等和脂肪族氨基酸如鸟氨酸和赖氨酸等，由这些简单的原料进一步转化构成数目庞大、结构各异的天然化合物，如何对其形成的原理、涉及反应的类型及机制进行科学的分类引起了人们极大的兴趣。如酶催化反应，尽管有些催化机制还不清楚，但仍可预测，但生物合成的反应仍符合有机化学反应机制，甚至包括立体化学机制。这些问题既即引起药物化学学者的兴趣，也受到有机化学家的关注。在理想的情况下，我们提出生物合成的假说，阐明一个生物合成的每个步骤，已不仅仅是认识一个天然产物，而是在探索天然产物的形成规律，关注的重点逐渐转移到天然化合物结构之间的联系及一次代谢和二次代谢产生的生源关系上。

案例 2-2 阿托品(atropine)是一种莨菪烷型生物碱，是副交感神经抑制剂，可作眼科扩瞳剂、泻药等。结构如下图：



分子中含有吡咯环以桥连形式存在，构成化合物的主体。

问题：

1. 含氮桥环是如何形成的？
2. 该生物碱的生物合成途径是什么？
3. 按仿生合成原理，该化合物的主要合成路线是什么？

(一) 生物碱的环合与仿生合成

自然界中的生物合成奥妙无穷，很多天然产物的生物合成原理为有机化学合成提供了新思路。阿托品(atropine)，又称颠茄碱，是一种莨菪烷型生物碱，结构如图 2-3。颠茄碱存在于颠茄、曼陀萝等茄科植物中，是副交感神经抑制剂，可

作眼科扩瞳剂、泻药，还可缓减干草热、伤风鼻阻和肠痉挛，也用于治疗小儿夜尿症，有时用于舒减输尿管和胆道痉挛。

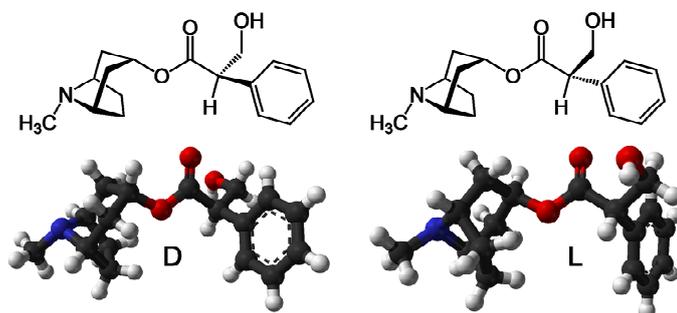


图 2-3 阿托品的结构

颠茄碱是来源于鸟氨酸的生物碱，分子中含有一个吡咯环并形成桥环结构，是吡咯里西啶类(pyrrolizidines)生物碱的共同特点。颠茄碱的全合成是利用曼尼希反应(Mannich)进行的第一次仿生合成，见如下方程式。曼尼希反应是指含活泼氢的化合物与胺及另一分子的醛或酮三组分一锅法合成曼尼希碱(Mannich base)。曼尼希反应已经成为 β -氨基羰基化合物经典的合成方法，也是生物碱生物合成的主要途径之一(图 2-4)。

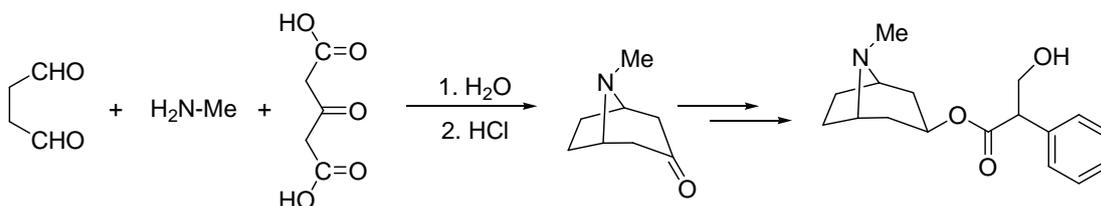


图 2-4 阿托品的仿生合成

例如，虎皮楠生物碱(Daphniphyllum alkaloid) 是一大类从虎皮楠科植物中分离的具有化学、生物和生物合成等多方面研究意义的天然产物。化合物 dihydro-proto-daphniphylline 的合成是采用仿生合成的方法实现的。1992年Clayton H等人依据仿生合成原理合成了dihydro-proto-daphniphylline化合物，并发表在J Org Chem杂志上，他们采用甲酰化的角鲨烯经曼尼希反应，环合、水解合成得到 dihydro-proto-daphniphylline，合成路线如下(图 2-5)：

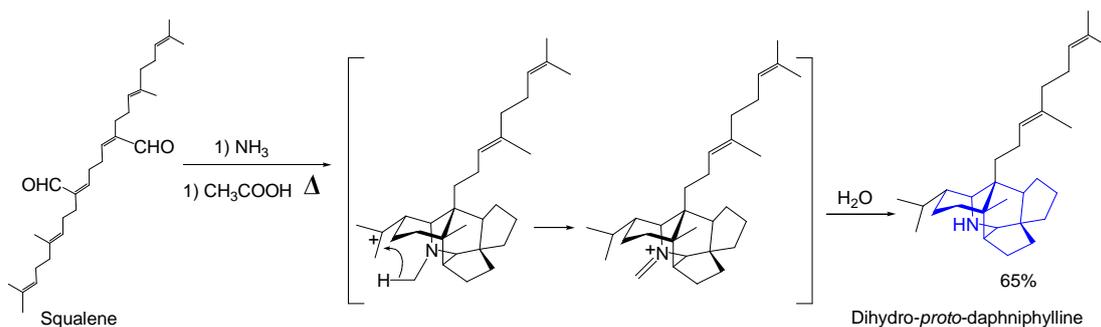
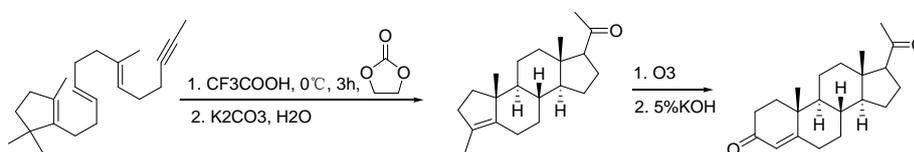


图 2-5 虎皮楠生物碱dihydro-proto-daphniphylline仿生合成

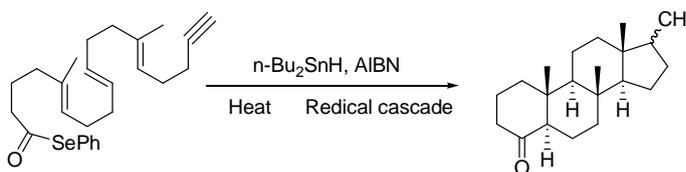
视窗 仿生合成 (biomimetic synthesis) 的概念在研究天然产物生物合成的基础上提出来的, 它是模拟次生代谢产物的合成作为合成策略而设计的合成方法。仿生合成成为生源假说提供真实的证据。1955年, 斯托克(G.Stork)等人在前人研究胆固醇生物合成的基础上, 提出一个多烯环合的假说: 具有全反式结构的多烯化合物, 能立体专一地全反式环合成具有“天然构型”的产物, 而具有全顺式结构的多烯化合物, 则得到“非天然构型”全顺式环合产物。这一重要假说, 促进了一系列仿生多烯环合的研究, 为甾体等化合物提供了不少全合成路线。1969年, 布雷斯洛(R.Breslow)等人, 采用环糊精作为模拟酶, 实现了茴香醚的选择性氯化, 并于1972年提出“仿生化学”这一概念, 仿生化学是有机化学的一个分支, 它试图模仿自然界的反应和酶过程, 以作为改进有机合成的一种手段。

案例 2-3 甾体和三萜类化合物的仿生合成

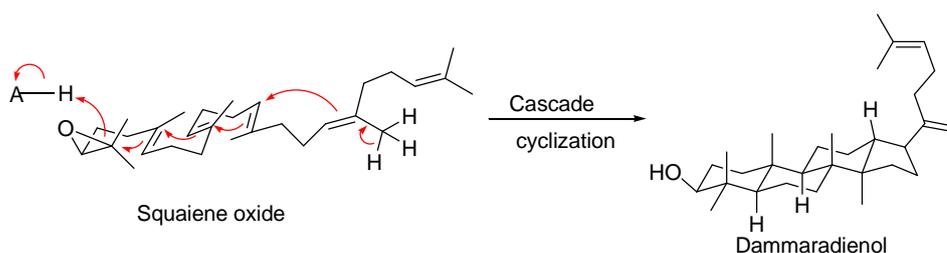
1. William Summer Johnson 1971 年完成了黄体酮 (progesterone) 的仿生全合成。



2. 英国Nottingham 大学的Gerald Pattenden发明了用一步反应合成甾体化合物四个环和7个手性中心的简易巧妙方法。



3. 达马烷二烯醇 Dammaradienol 的合成



通常情况下,天然产物结构相似意味着它们在生物合成上可能为同一起源。例如,天然酚类化合物(如苔色酸)和蒽醌类化合物(如大黄素)结构不同,但均属芳香族化合物,生物合成的基本单位均为C₂单位,即醋酸单位。其主要生物合成途径均为醋酸-丙二酸途径(图 2-6)。

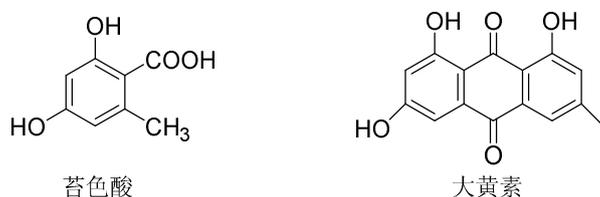
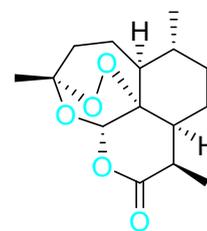


图 2-6 由C₂基本单位组成的苔色酸和大黄素化合物

(二) 萜类化合物的异戊二烯法则

另一个经典的例子是我们在有机化学中学到的异戊二烯(isoprene)法则,主要应用于萜类化合物中。萜类化合物均具有C₅单位骨架,意味着它们具有某种共同的生物合成途径(图 2-7)。进一步的研究结果表明,萜类化合物的生物合成途径为甲戊二羟酸途径,是以C₅为基本单位,构成了倍半萜、二萜类、三萜皂苷和甾体皂苷等系列化合物。例如,青蒿素是一个倍半萜类化合物,其生物合成是由异戊二烯逐步代谢而实现的,而异戊二烯的生物合成前体为甲羟戊酸。

案例 2-4 青蒿素(artemisinin),是倍半萜化合物,是中药青蒿(*Artemisia annua* L.)的主要成分,其衍生物蒿甲醚(artemether)是临床应用的抗恶性疟疾的药物。青蒿素的结构如左图,其结构特色是分子中含有一个过氧桥,-O-O-C-O-C-O-C=O的连接方式非常特殊,也是其活性基团。



问题:

1. 过氧桥是通过生物合成形成的吗? 是否存在证明实验?
2. 青蒿素生物合成途径是什么?
3. 青蒿中青蒿酸是青蒿素的前体吗?

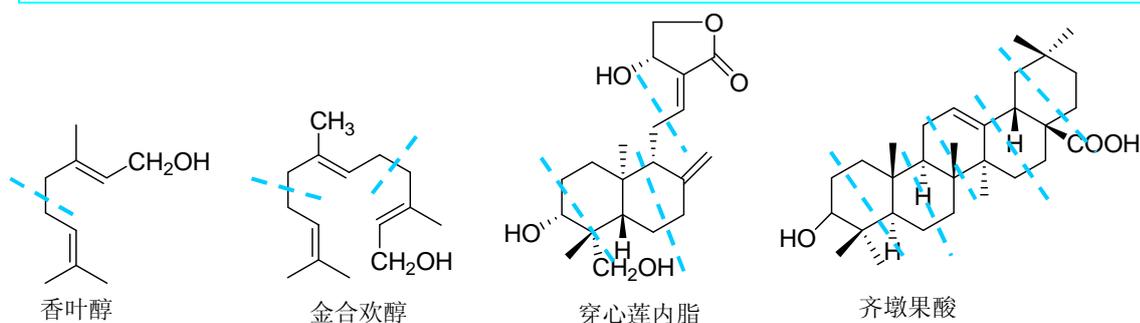


图 2-7 萜类化合物的异戊二烯规则

综上所述，生物合成假说的提出极大地加深了人们对天然药物的认识，也为天然产物的科学分类奠定了基础。根据该学说我们从天然产物的生源途径上对新的天然产物进行科学分类，也加深我们对生物合成反应规律的认识。无论天然产物的结构多么复杂，根据其化学结构，推测天然产物中隐含的一次代谢产物，确定二次代谢产物与一次代谢产物的关系，进而总结出其生物合成途径与起源，进行科学分类，这些都基于生物合成的基本理论和学说。

四、生物合成的主要“构建”

尽管已知的天然产物数量繁多，结构复杂，但从生物合成的角度分析，所有含碳和氮原子的天然有机化合物都是由非常有限的几类前体物生物合成而来。其结构复杂的多样性和数量的繁多，主要归于生物合成过程中多次环合和各种酶促反应引起的C-C、C-N和C-O键的氧化(oxidation)、还原(reduction)、环化(cyclization)、甲基化(methylation)、重排(rearrangement)以及消除(elimination)、异构化(isomerization)等反应。从天然有机分子的构建来看，主要由图2-8所示的8种基本的“构建”(building block)或单元(biosynthetic unit)所构成。

这8个最基本的构件是进一步形成了绝大部分天然产物的化学结构。图2-9简单形象地说明了这8个最基本的构件是怎样构成复杂的天然产物的。

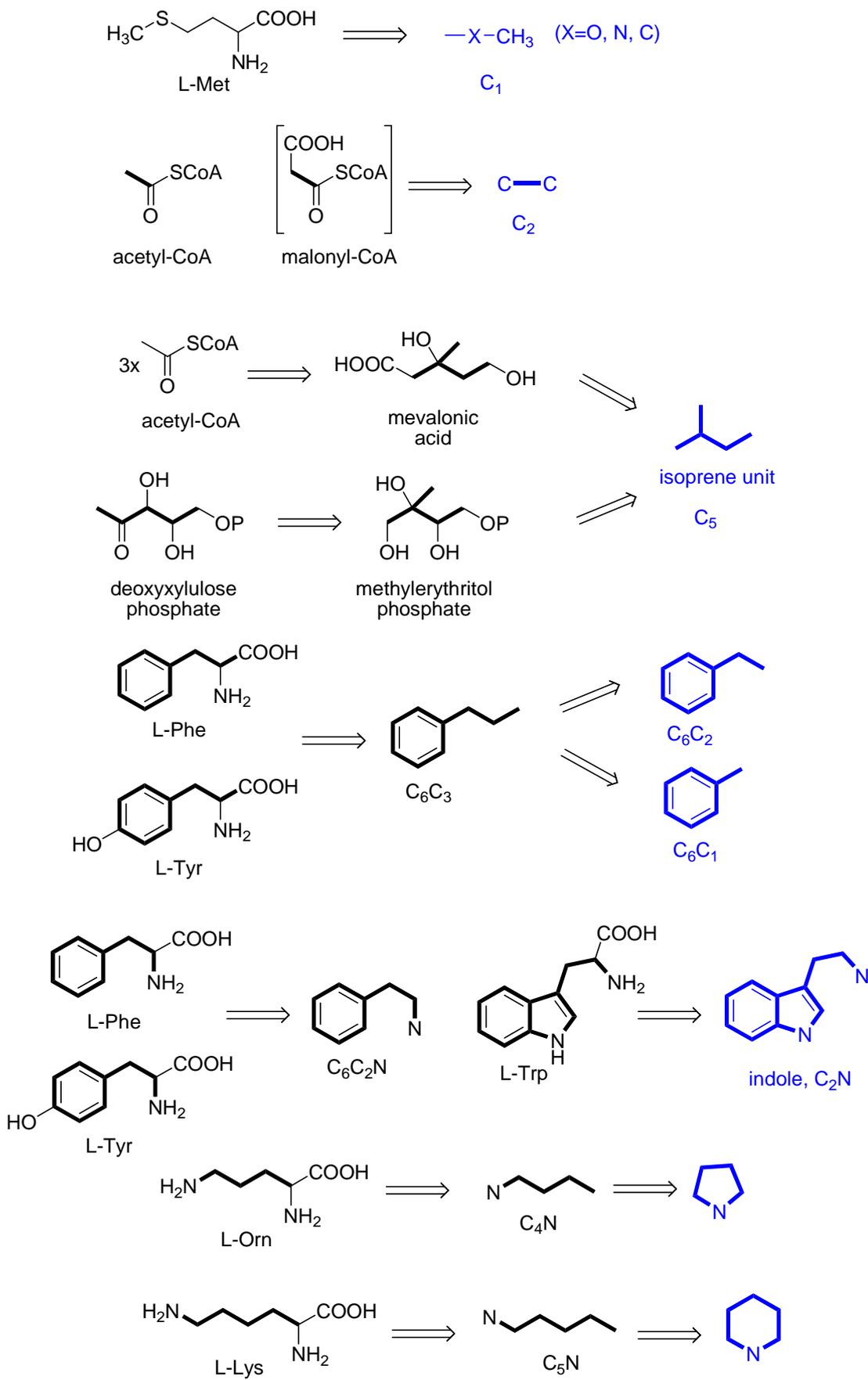


图2-8 各种天然产物生物合成的基本“构件”

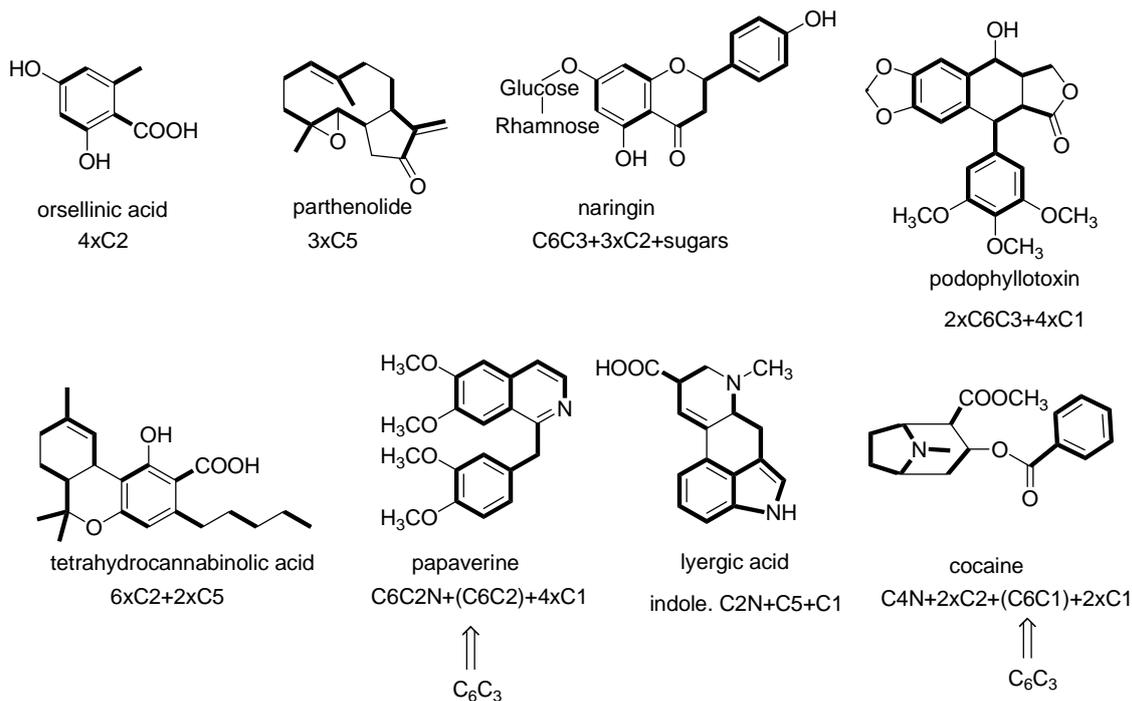


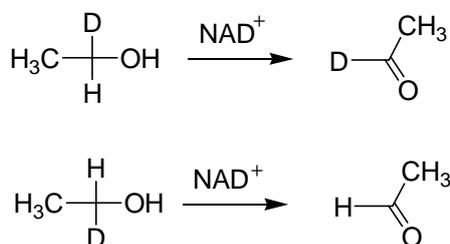
图 2-9 各类天然产物中的基本“构件”

五、生物合成的主要反应类型

天然产物结构复杂，一些化合物的生物合成机制仍不清楚，其全合成的难度就更大，这是一项具有很大的挑战性的研究工作。生物合成反应遵循基本有机化学反应原理，要了解复杂天然产物的生物合成途径，首先要掌握生物合成的主要反应类型。下面简单介绍生物合成的几个主要反应类型。

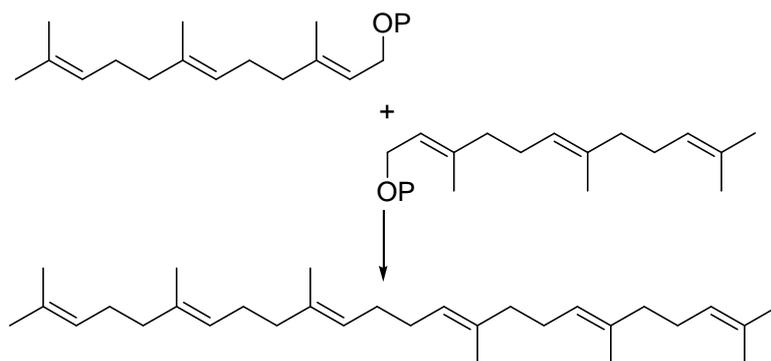
(一) 催化反应(catalytic reactions)

酶催化反应存在于大多数生物合成反应中，是将醇氧化成醛、酮的主要方法之一，并且反应具有选择性。例如 NAD^+ 将乙醇氧化成乙醛，可产生两种构型的醛。



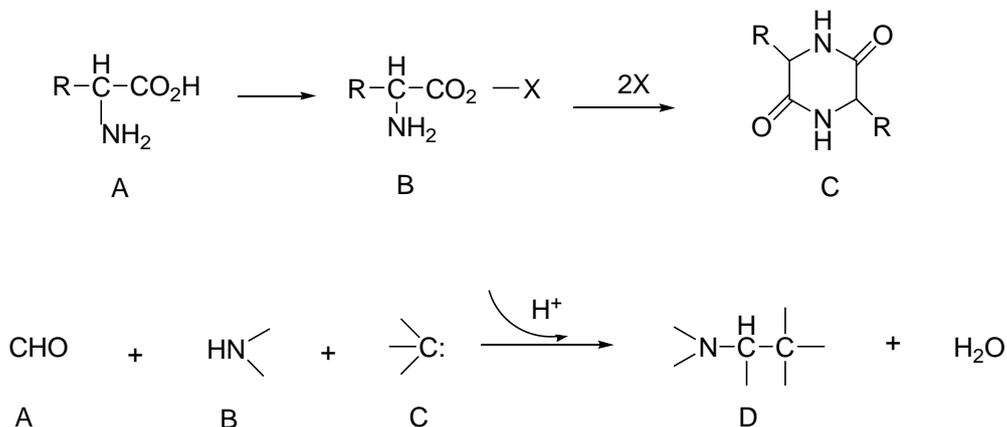
(二) 缩合反应(condensation reactions)

这是生物合成主要反应类型之一。缩合反应遵循基本有机化学反应原理，在酶的参与下，缩合反应的选择性和立体专一性很强，如角鲨烯是由倍半萜金合欢醇(farnesol)的焦磷酸酯尾尾缩合生成。



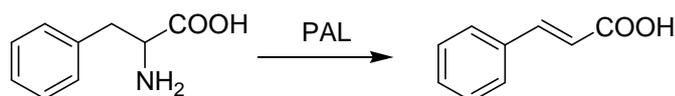
(三) 环合反应(cyclization reactions)

环合反应分一级环合反应和二级环合反应，一级环合反应是指最先形成N-杂环的反应。如内酰胺形成，曼尼希(Mannich)反应等。二级环合反应是指具备N-杂环生物碱之后的再环合。下列反应方程式为一级环合反应的例子，前者形成内酰胺环，后者是构成含氮杂环的主要反应类型。



(四) 消除反应(elimination reactions)

消除反应在生物合成中经常发生，反应通常脱去一个中性分子，如水、氨、小分子烯烃等。脱氨是消除反应的一个例子，通常是指氨基酸在脱氨酶存在下发生的脱去氨的反应，如苯丙氨酸在苯丙氨酸脱氨酶(Phenylalanine ammonia-lyase, PAL)催化下脱去氨基形成桂皮酸；酪氨酸经酪氨酸脱氨酶(Tyrosine ammonia-lyase, TAL)脱氨后生成对羟基桂皮酸等。反应方程式如下：



脱羧反应是生物合成过程中的另一种重要消除反应，生物合成中的脱羧反应与有机化学相似，主要发生在氨基酸和氨基酸途径中含羧基的中间体上，得到的

产物为有机胺，是生物碱的前体。如多巴脱羧后形成多巴胺，多巴胺是苄基异喹啉类生物碱的前体。反应方程式如下：



生物合成反应的突出特点是酶催化反应。天然产物可在一些酶的作用下发生氧化、还原乙酰化、羟基化、苷化等多种反应。

(五) 狄尔斯-阿尔德反应(Diels-Alder Reaction)

狄尔斯-阿尔德反应是一种非常常用的有机环加成反应。共轭双烯与取代烯烃反应生成取代环己烯，因此又名双烯加成。它是有机化学合成反应中非常重要的碳碳键形成的手段和常用的反应之一，反应有丰富的立体化学呈现，兼有立体选择性、立体专一性和区域选择性等。很多合成化学家在天然产物全合成中这个反应的应用发挥到了炉火纯青的地步。当然，这个反应在天然产物的生物合成过程中应用也很普遍，特别是通过两个分子之间的 Diels-Alder 反应形成一个二聚体(dimer)，如黄酮化合物之间，倍半萜之间，甚至不同类型的化合物之间都可以发生，形成更为复杂的多环化合物，如图 2-10。

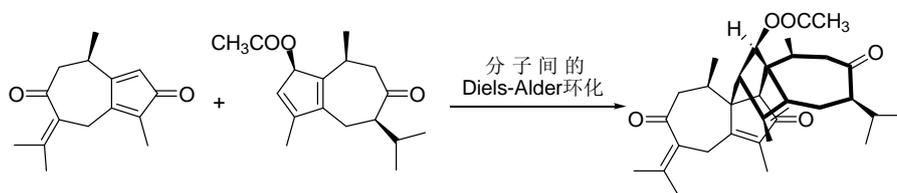


图2-10 狄尔斯 - 阿尔德加成反应

(六) 重排反应(Rearrangement Reaction)

重排反应(rearrangement reaction)是分子的碳骨架发生重排生成结构异构体的化学反应，重排反应通常涉及取代基由一个原子转移到同一个分子中的另一个原子上的过程。如在紫杉烷类二萜化合物中常常发生重排反应，如图 2-11。

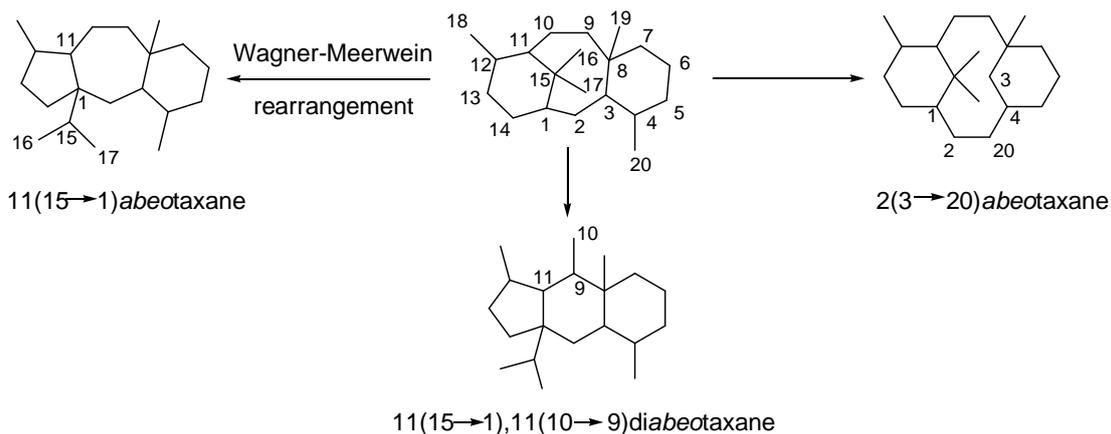


图 2-11 紫杉烷类化合物的重排反应

第二节 主要的生物合成途径

天然产物主要为糖和苷、生物碱、苯丙素类、醌类、黄酮类、萜类和甾体等类型化合物，它们具有三个特点：一是化合物总数多，并且增长速度巨大；二是结构复杂，即使相同类型的化合物结构上差异很大；三是生物合成起源相近，尽管结构相差明显，但具有相同的生物合成途径。为了方便天然产物生物合成途径的研究，习惯上按一定的基本单位进行分类，天然产物均按此基本单位进行组合形成。

常见的基本单位类型如下：

C₂单位（醋酸单位）：以两个碳的醋酸为基本单位，按不同数目，不同方式组合成天然产物。如脂肪酸、酚类、苯醌等聚酮类(polyketide)化合物。

C₅单位（异戊烯单位）：以五个碳的异戊二烯为基本单位形成的化合物。如倍半萜、二萜类、三萜皂苷、甾体皂苷等化合物。

C₆单位：以苯环的6个碳为主构成的C₆和C₆-C₃等为基本单位，经一定的代谢方式形成的天然产物。如香豆素、木脂体等苯丙素类化合物。

氨基酸单位：以各种氨基酸为基本单位形成的生物碱类化合物。如小檗碱等生物碱类化合物。

复合单位：由上述单位复合构成。

下面介绍几种天然产物的主要生物合成途径，这些途径已经采用多种技术包括同位素示踪试验证实。

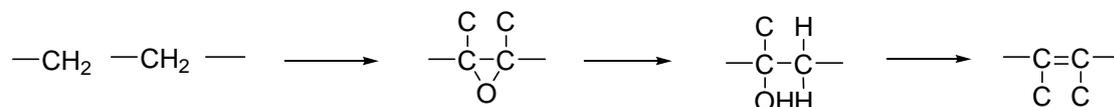
一、醋酸-丙二酸途径

醋酸-丙二酸途径(acetate-malonate pathway, AA-MA途径)是生物合成的主要途径之一。天然产物中脂肪酸类、酚类、萜酮类等物质均由这一途径产生。

(一) 脂肪酸类化合物的生物合成

天然饱和脂肪酸类均由醋酸-丙二酸途径(简称AA-MA途径)生成。该途径从乙酰辅酶A ($\text{CH}_3\text{CO-SCoA}$)出发,活化形成乙酸酸性磷酸酯($\text{CH}_3\text{CO-ACP}$),与丙二酸单酰酸性磷酸酯缩合增加延长碳链,还原后完成一次碳链增加延长过程,依次缩合、还原可完成长链脂肪酸的合成(图2-12)。该途径的特点是出发单位是乙酰辅酶A,延伸碳链的是丙二酸单酰辅酶A。碳链的延伸由缩合及还原两个步骤交替而成,得到的饱和脂肪酸均为偶数。

相关。不饱和脂肪酸的结构特点是脂肪链上含多个双键，其生物合成途径为饱和脂肪酸碳链经环氧化，羟基化后脱水成双键，进一步形成结构多样的不饱和脂肪酸，主要过程如下：



形成的双键多以顺式为主，其生物活性与顺反式相关。

（二）酚类和萜酮类化合物

天然酚类和萜酮类化合物也是由AA-MA途径生成。主要由乙酰辅酶A和不同比例的丙二酸单酰辅酶A缩合形成聚酮，再环合形成酚类和萜酮类化合物。与脂肪酸生物合成途径相比不同之处是碳链延伸过程中只有缩合过程，没有还原过程，生成的聚酮链的大小与丙二酸单酰辅酶A比例相关。聚酮类化合物的分类是根据分子结构中含有醋酸单位的数目进行，如聚戊酮类（penta-ketide）、聚己酮类

（hexaketide）、聚庚酮类（heptaketide）等（图 2-13），例如，乙酰辅酶A和丙二酸单酰辅酶A的摩尔比为1:3，则生成聚丁酮，聚丁酮经不同的环合方式可以得到苔色酸、乙酰间苯三酚和四乙酸乙酯（图 2-14）；如果摩尔比为1:4，则生成聚戊酮，以此类推，可形成聚己酮、聚庚酮、聚辛酮等（图 2-15）。碳数越高的聚酮环合的方式越多，形成的天然产物越多。芳环、萘环和萜环等均按此方式构成，聚酮羰基位置通常是芳环上的含氧取代基的形成位置，故天然酚类和萜酮类化合物的羟基和甲氧基（-OH、-OCH₃）多互为间位。

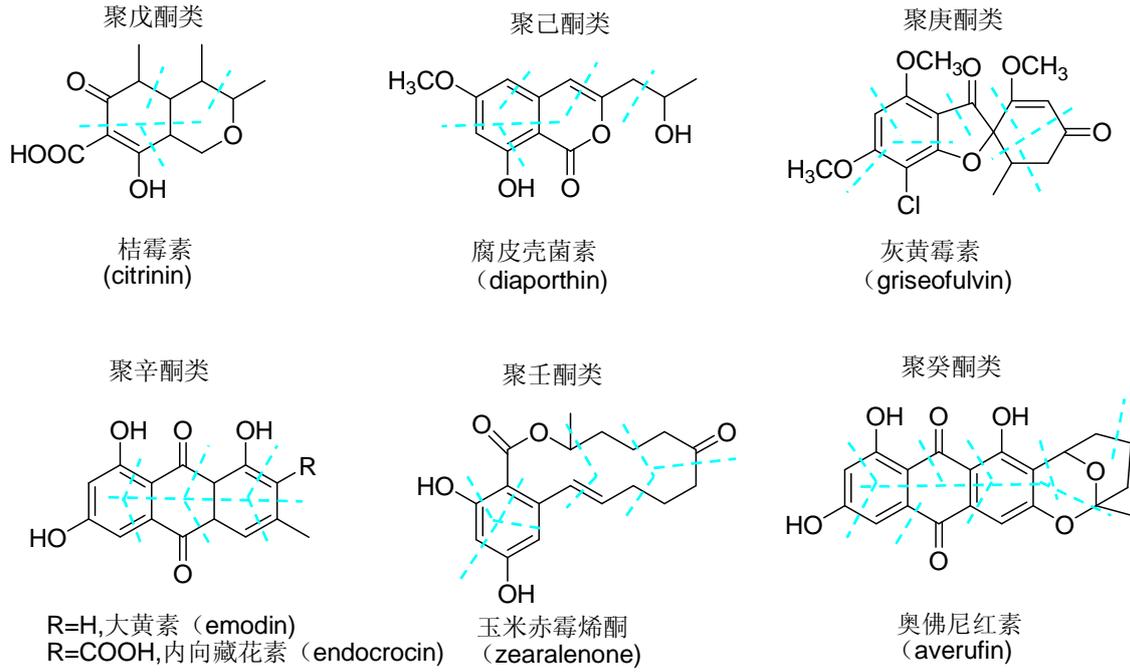


图 2-13 聚酮与天然产物的关系

1 Acetyl CoA + 3 Malonyl Co A

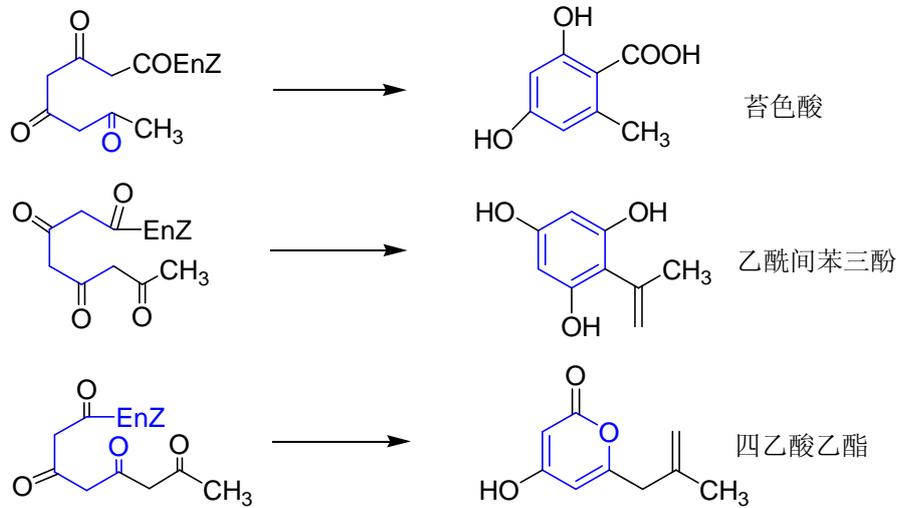
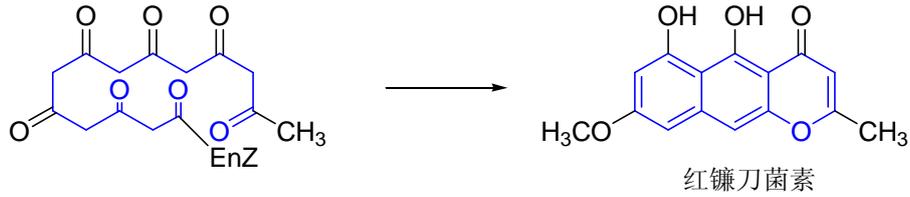


图 2-14 聚丁酮不同的环合方式

1 Acetyl CoA + 6 Malonyl Co A



1 Acetyl CoA + 7 Malonyl Co A

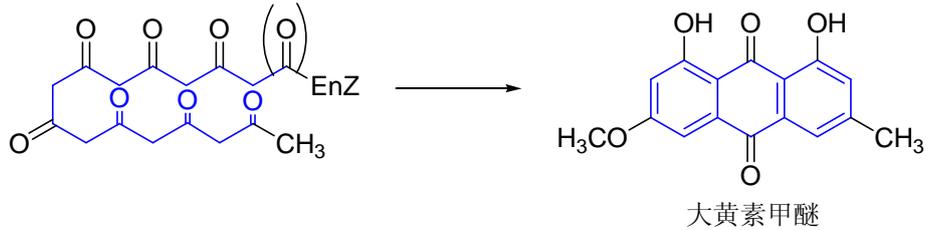


图 2-15 酚类和蒽醌类化合物的生物合成

二、甲戊二羟酸途径

甲戊二羟酸途径 (mevalonic acid pathway, MVA途径) 是由乙酰辅酶A出发, 经甲戊二羟酸形成焦磷酸二甲烯丙酯 (DMAPP) 或焦磷酸异戊烯酯 (IPP), 进而以不同方式形成萜类化合物的途径 (图2-16)。

近年来发现甲戊二羟酸途径并不是形成萜类化合物的唯一途径, 至少还有一条丙酮酸/磷酸甘油醛途径, 又称为甲戊二羟酸非依赖途径 (non-mevalonic acid pathway, mevalonic acid independent pathway) (图2-17)。甲戊二羟酸途径在细胞质中进行, 是以糖酵解产物乙酰辅酶A作为基本供体, 主要合成倍半萜、甾体和三萜。甲戊二羟酸途径主要在特有细胞器-质体中进行, 经DOXP (1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate), 主要合成单萜、二萜、胡萝卜素。这两种合成途径的主要差别就是异戊二羟基焦磷酸酯(IPP)形成的机制不同。

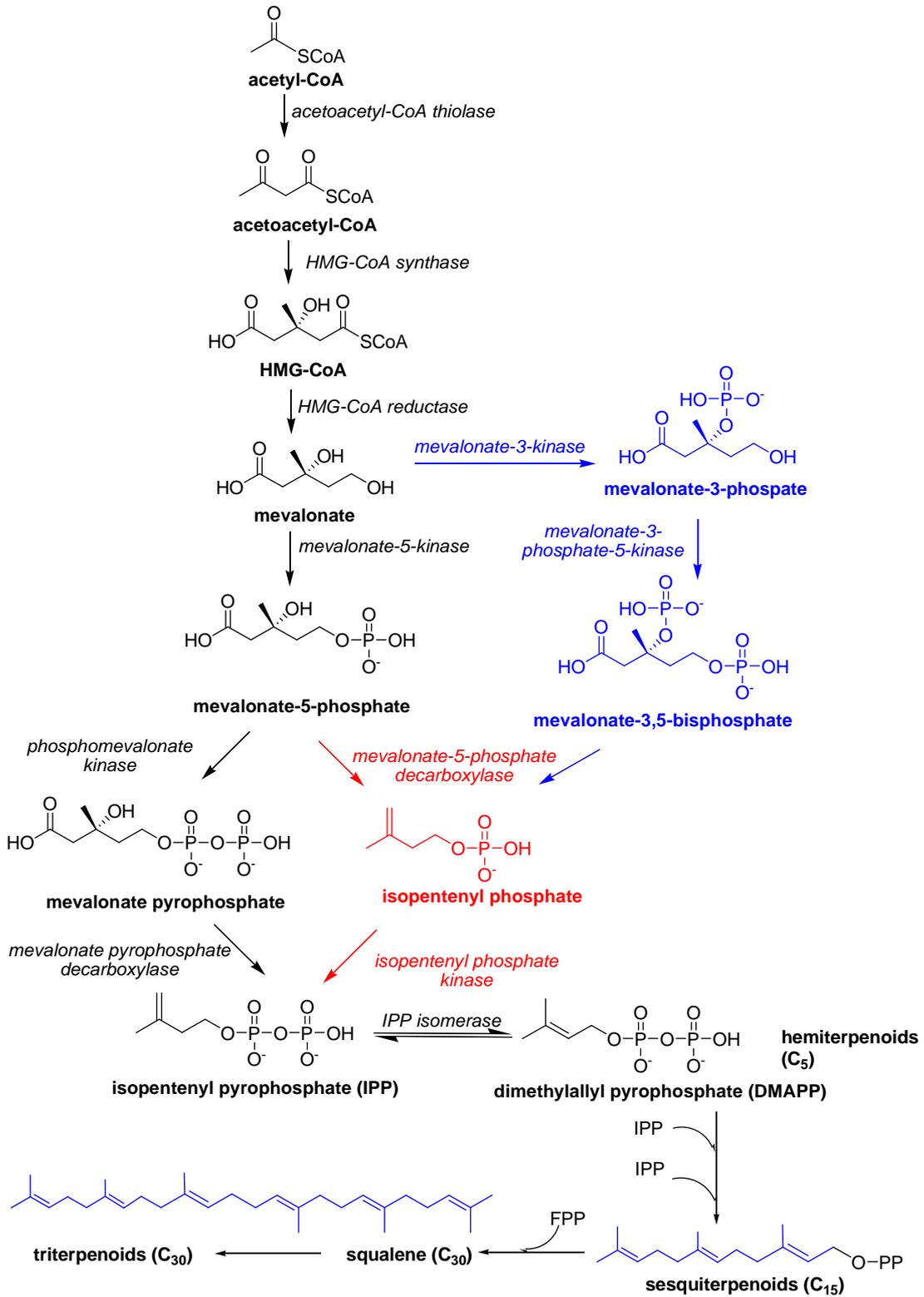


图 2-16 甲戊二羟酸途径

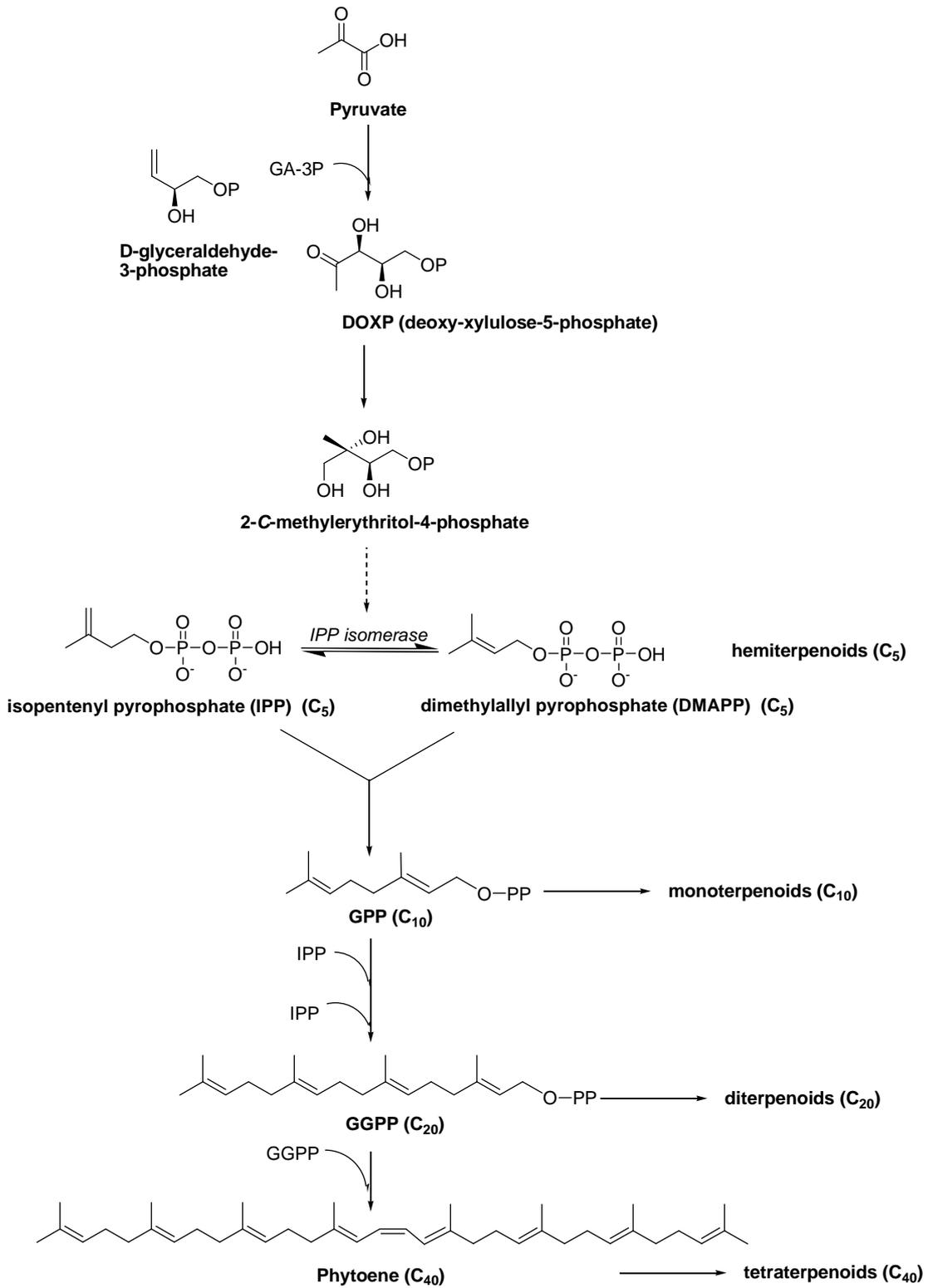


图 2-17 非甲戊二羟酸途径

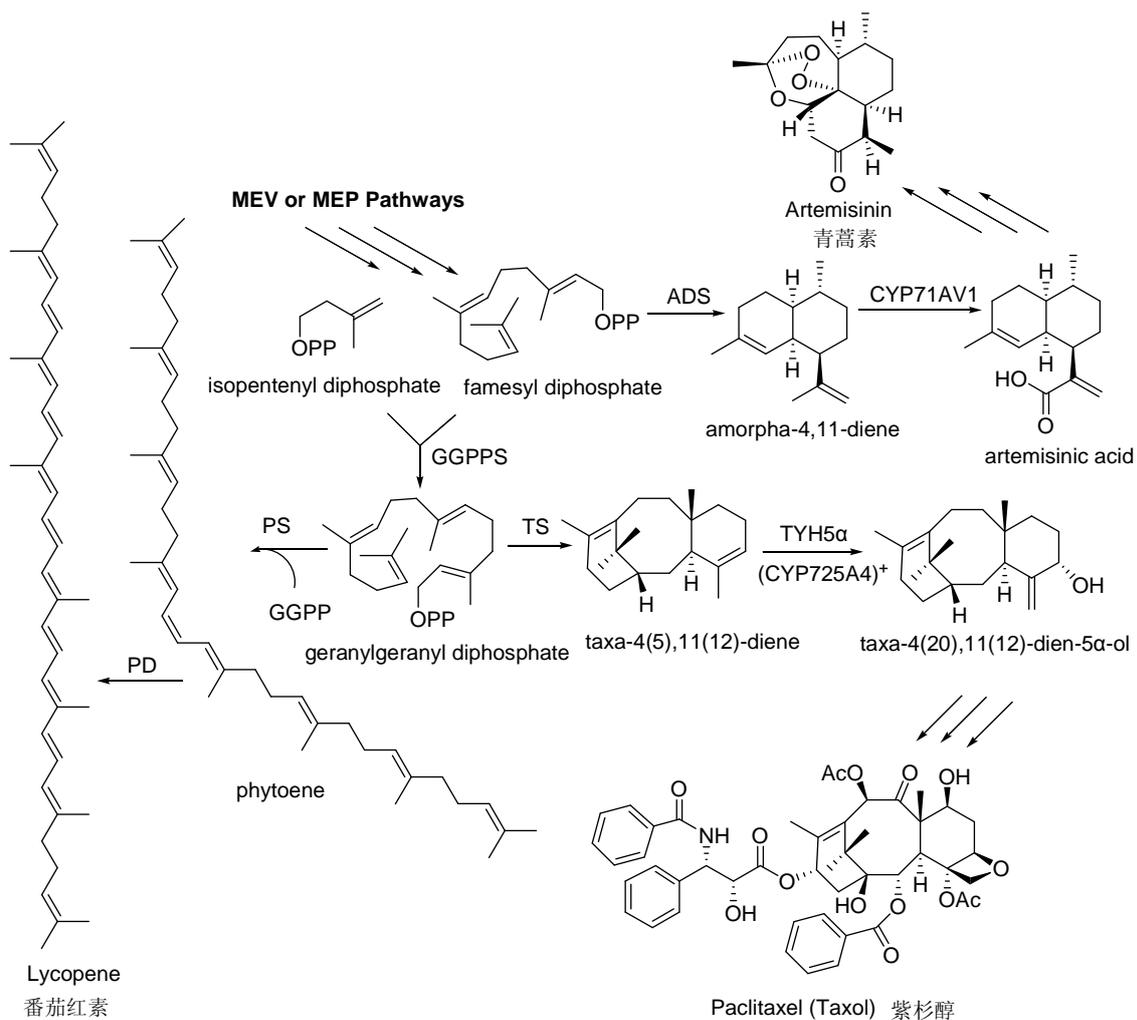


图 2-18 青蒿素、紫杉醇和番茄红素的合成途径之间的关系

甲戊二羟酸途径具有三个特点：

(1) 该途径生物合成基源是乙酰辅酶A，甲戊二羟酸是其中间体，与AA-MA途径相似；

(2) 构成萜类化合物异戊二烯基单位的是焦磷酸二甲烯丙酯（DMAPP）或焦磷酸异戊烯酯（IPP），而非甲戊二羟酸；

(3) DMAPP和IPP以不同比例，不同连接方式，如头-尾相接，尾-尾相接构成千变万化的单萜、倍半萜、二萜、三萜及甾体化合物。

例如单萜、倍半萜和二萜可由DMAPP头尾相接形成；三萜可由两个倍半萜尾-尾相接而成；三萜及甾体也可由反式角鲨烯（Trans-squalene）经氧化、还原、脱羧、环合或重排生成，这是构成数目巨大和种类繁多的三萜及甾体化合物的主要方式。

显然，异戊二烯法则符合大部分萜类化合物，但部分萜类化合物并不符合异戊二烯规则，如土青木香酮、艾里木芬酮、苍耳醇等。萜类化合物中与异戊二烯法则不相符合的化合物多因在环化过程中伴随发生重排或降解所引起。

三、 桂皮酸及莽草酸途径

桂皮酸途径 (cinnamic acid pathway) 是由苯丙氨酸 (phenylalanine) 经苯丙氨酸脱氨酶 (phenylalanine ammonia lyase, PAL) 脱去氨后生成的桂皮酸，再经环化、氧化、还原等多种反应形成苯丙素类化合物的生物合成途径 (图 2-19)。

莽草酸途径 (shikimic acid pathway) 是由赤藓糖4-磷酸经环合、还原形成莽草酸，进一步转化成苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸等的化合物的生物合成途径 (图 2-20)。

值得注意的是苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸均由莽草酸转变得到，而苯丙氨酸是桂皮酸的前体，故莽草酸是桂皮酸的前体；色氨酸和酪氨酸是许多生物碱的前提，因此，以莽草酸途径界定由桂皮酸形成的苯丙素类化合物不够准确，故现在用桂皮酸途径定义苯丙素类化合物的生物合成途径，也称桂皮酸莽草酸途径。

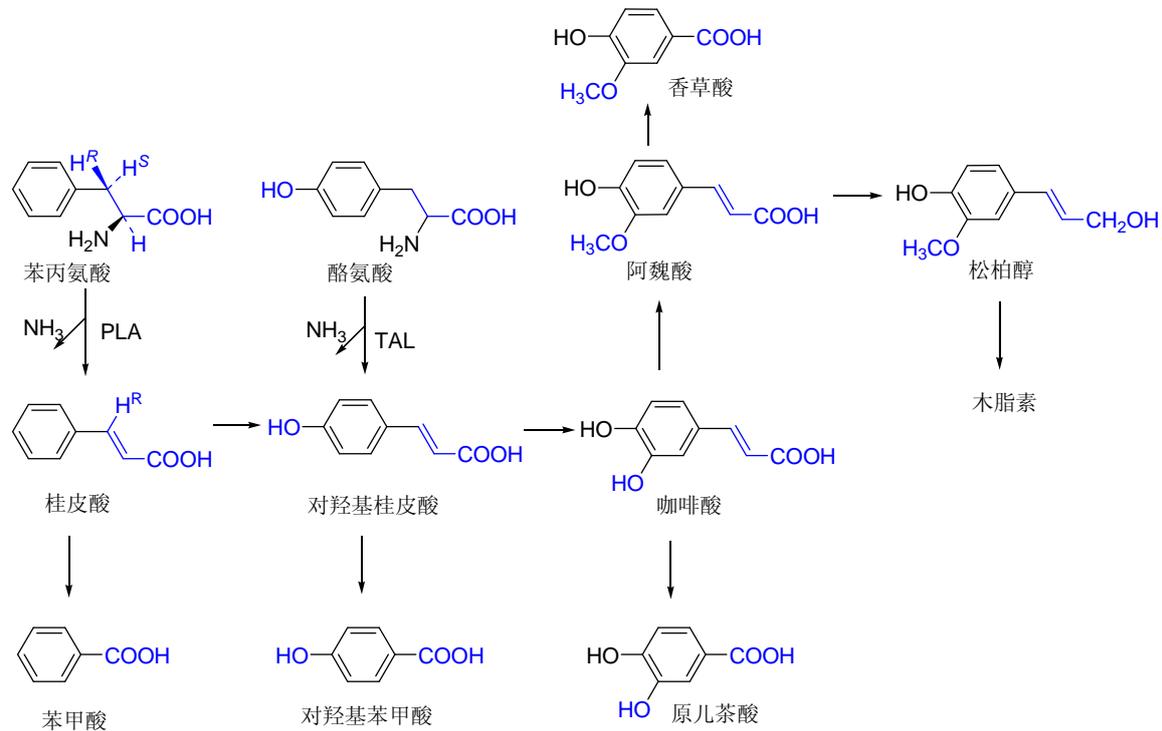


图 2-19 桂皮酸途径

天然产物中具有C₆-C₃骨架的化合物很多，如苯丙素类 (phenylpropanoids)、香豆素类 (coumarins)、木质素类 (lignins) 和木脂体类 (lignans) 等；黄酮类化合物 (flavonoids) 具有C₆-C₃-C₆骨架。大多数C₆-C₃骨架均由苯丙氨酸经PAL脱去

氨后生成的桂皮酸得到，也可经环化、氧化、还原等反应生成具有C₆-C₂、C₆-C₁及C₆等骨架的化合物。

酪氨酸经酪氨酸脱氨酶（tyrosine ammonialyase, TAL）脱氨后生成对羟基桂皮酸，也可能是苯丙素类化合物的生物合成途径之一。但是因为在高等植物中TAL的分布远比PAL有限（仅见于禾本科植物），且几乎不存在使苯丙氨酸氧化成酪氨酸的酶，故这一途径实际上可以忽略不计。茴香脑（对甲氧基苯丙烯）等苯丙素类化合物的生物合成起源是来自苯丙氨酸，而非酪氨酸，可以进一步证实桂皮酸途径的前体是苯丙氨酸。

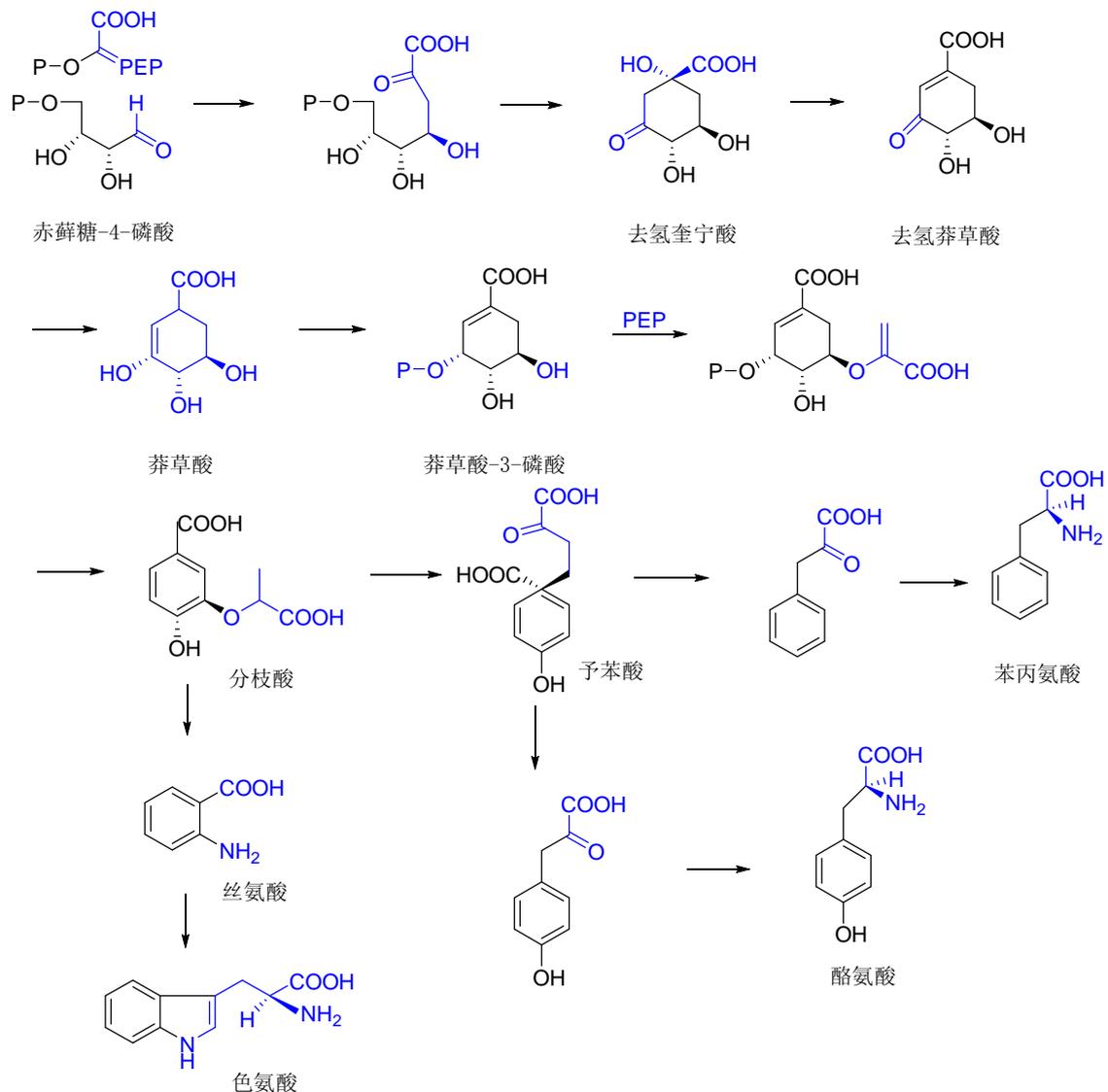
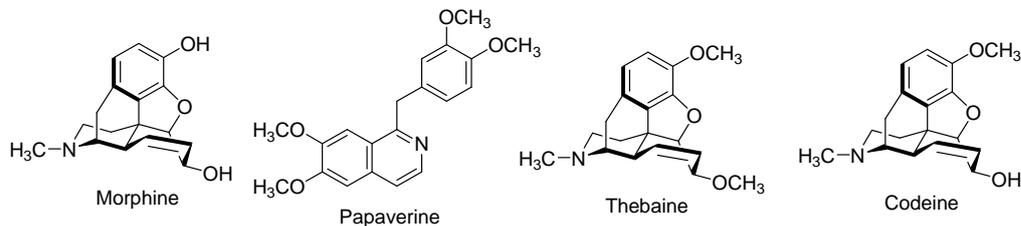


图 2-20 莽草酸途径

案例 2-5 吗啡 (morphine) 是从鸦片或罂粟提取得到的一种生物碱, 具有强烈的麻醉、镇痛作用。其生物合成途径为氨基酸途径, 与罂粟碱(papaverine)、蒂巴因(thebaine, paramorphine)和可待因(codeine)的生物合成途径相似, 药理作用也相似。



问题:

1. 生物合成途径存在哪些共同点?
2. 几种生物碱的药理作用相似, 从结构上可以解释吗?

四、氨基酸途径

氨基酸途径 (amino acid pathway) 是以氨基酸为前体, 脱羧形成有机胺中间体, 再经环合、氧化还原、重排等反应形成以生物碱为主的天然产物的生物合成途径。生物碱类化合物均由此途径生成, 通常由氨基酸脱羧成为胺类, 再经过一系列化学反应 (甲基化、氧化、还原、重排等) 后转变成为生物碱 (图 2-21)。

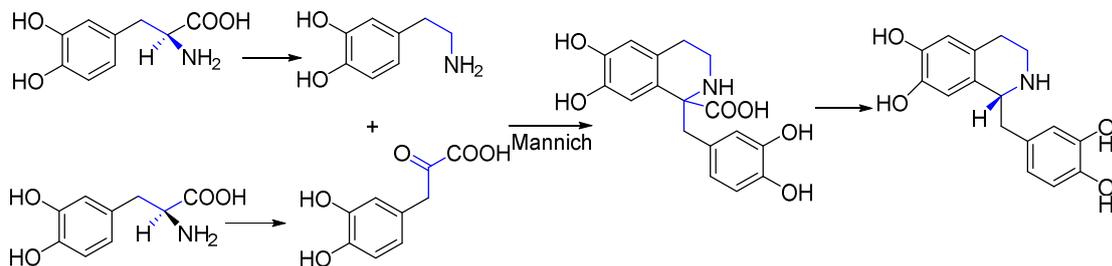


图 2-21 氨基酸途径

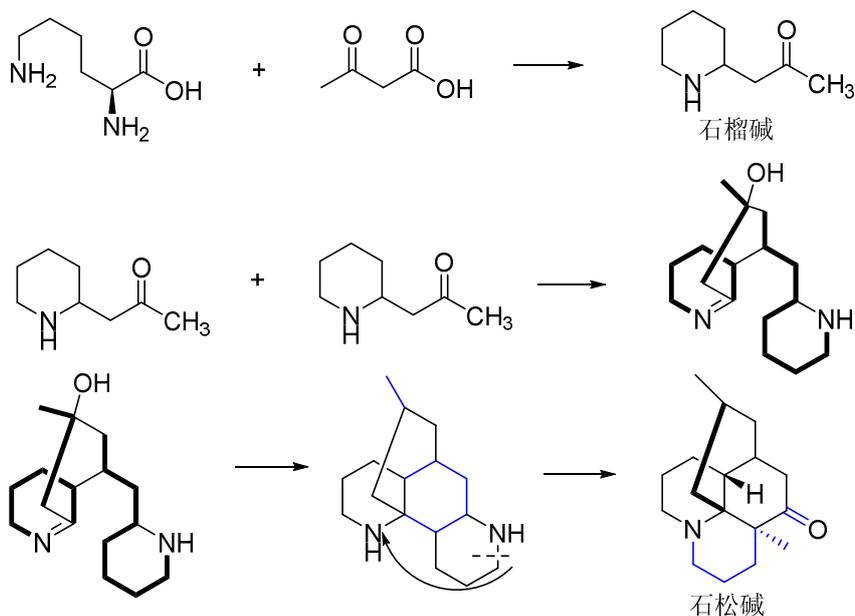


图 2-22 来自赖氨酸的生物碱

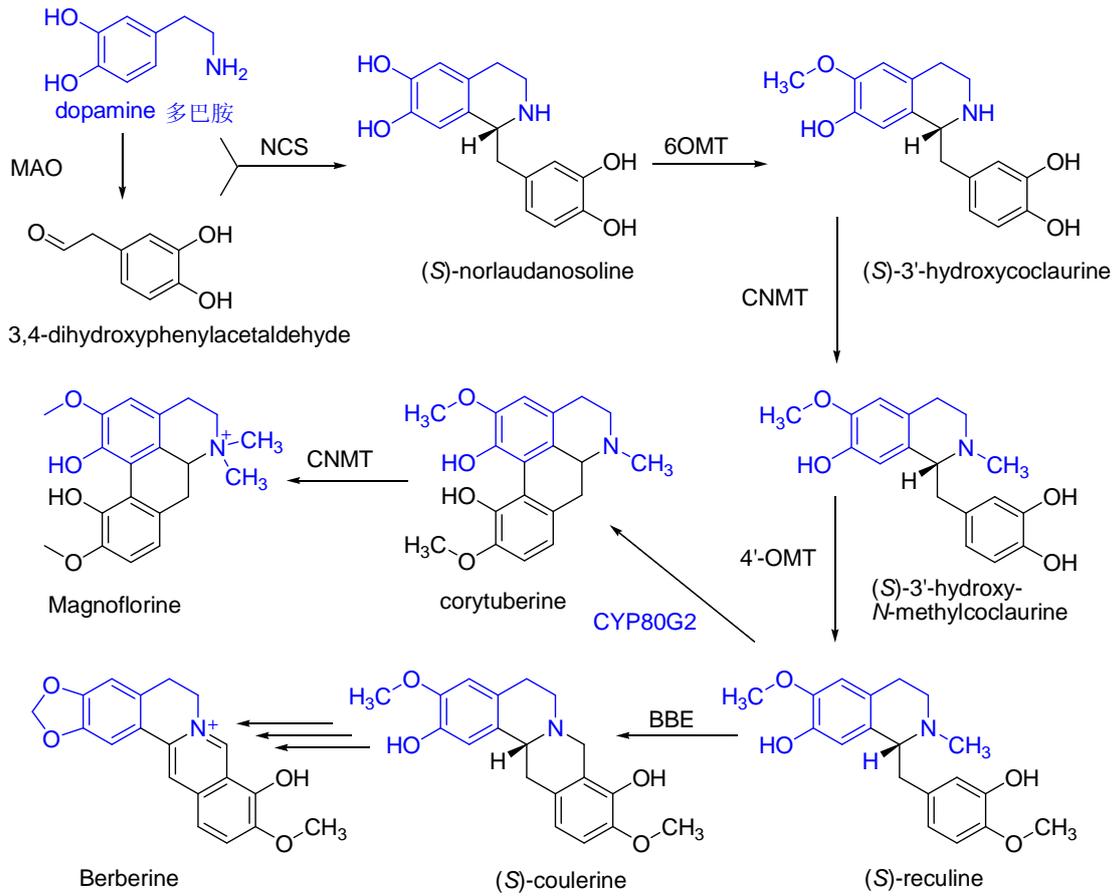


图 2-23 来自多巴胺的生物碱

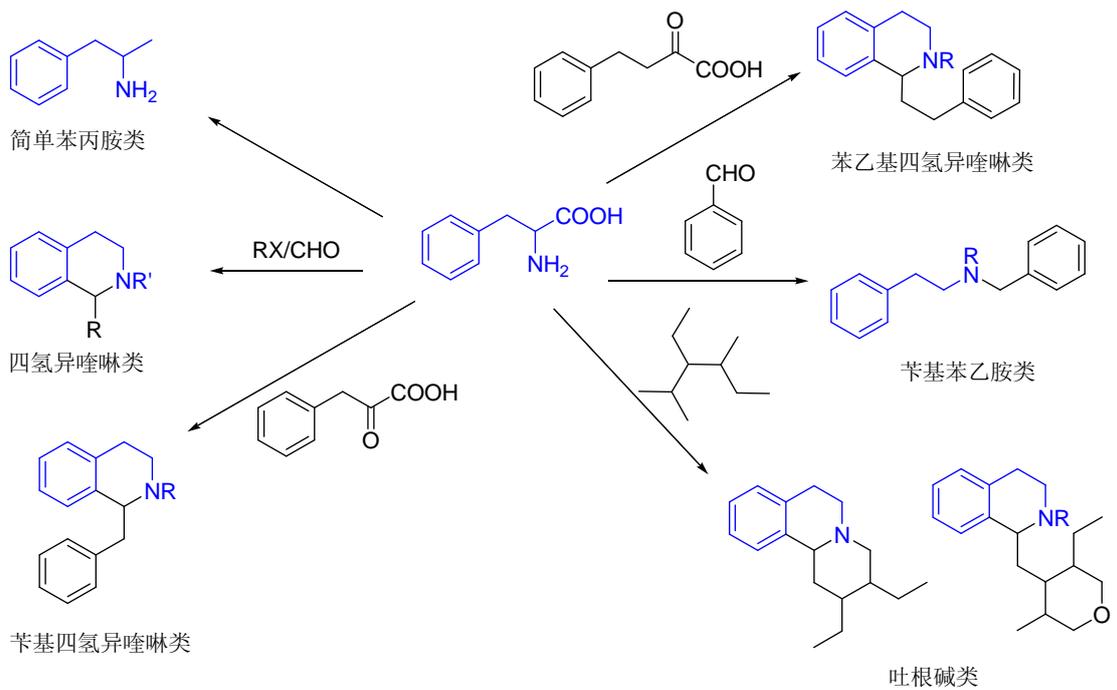


图 2-24 来源于苯丙氨酸和酪氨酸的生物碱示意图

作为生物碱前体的氨基酸通常有鸟氨酸（ornithine）、赖氨酸（lysine）、苯丙氨酸（phenylalanine）、酪氨酸（tyrosine）和色氨酸（tryptophane）等。鸟氨酸和赖氨酸是脂肪族氨基酸，用于构成生物碱的脂链和脂环部分，它们由TCA循环及解糖途径中形成的 α -酮酸经还原氨化（transamination）后生成；苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸等是芳香族氨基酸，用于构成生物碱的杂环或稠环部分，主要来自莽草酸途径。值得注意的是并非所有的氨基酸都能转变为生物碱。

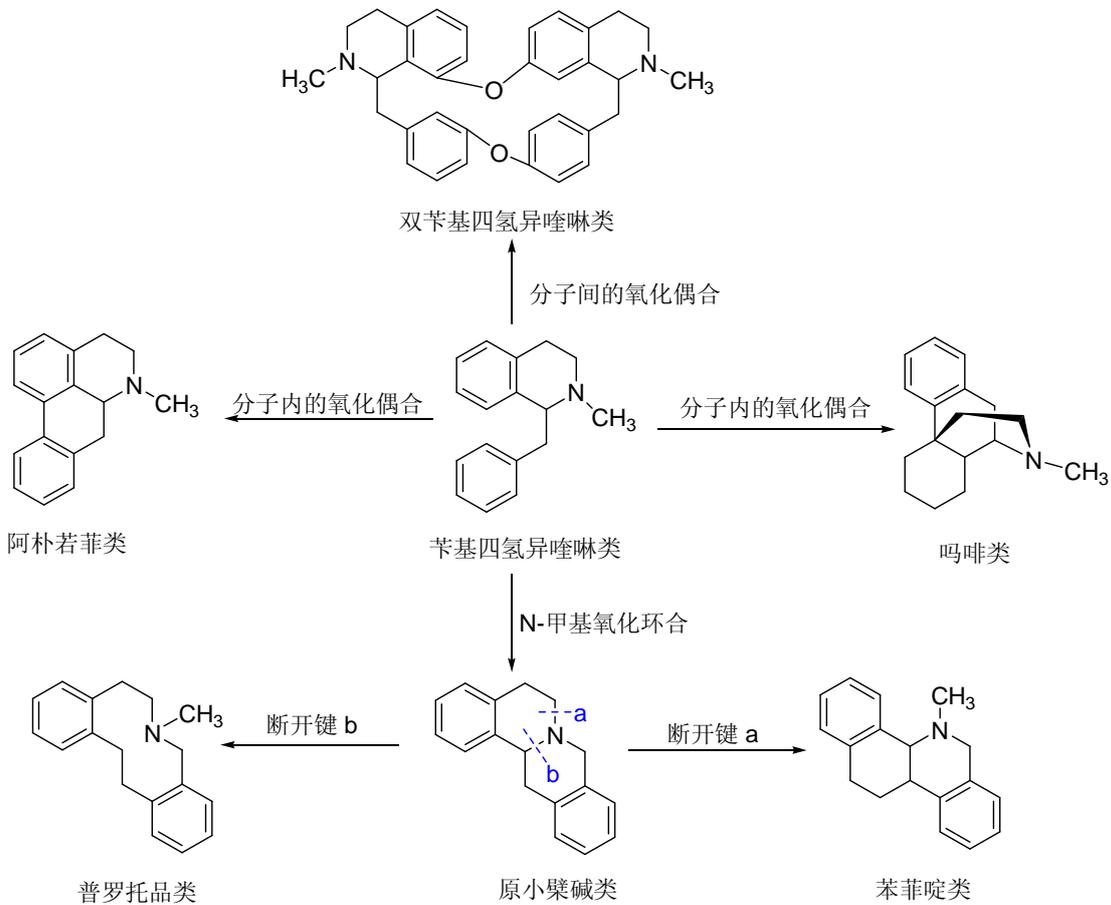


图 2-25 苄基四氢异喹啉生物碱七种骨架基本类型间的生源关系示意图

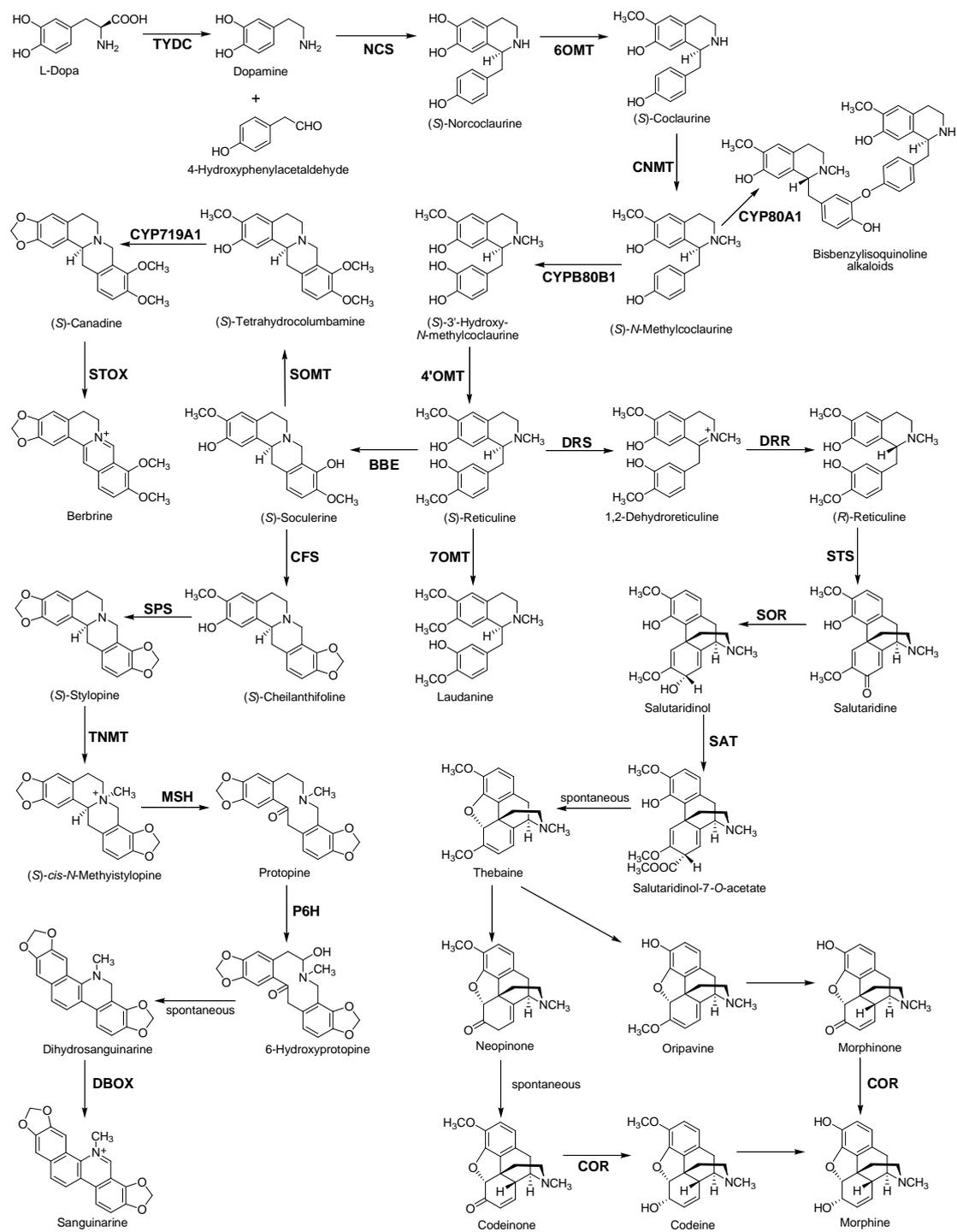


图 2-26 部分常见生物碱的生物合成途径

五、复合途径

复合途径(combination pathway)是指经过两种或两种以上生物合成途径合成次生代谢产物。复合途径又可分为含氮和不含氮的两大复合途径。在复杂天然产物

的形成过程中，经常涉及多种途径共同完成，不同途径构成不同的结构片段，经环合、缩合、氧化还原等过程形成最终产物。

常见的生物合成复合途径有下列几种：

1. 醋酸-丙二酸—莽草酸途径；
2. 醋酸-丙二酸—甲戊二羟酸途径；
3. 氨基酸—甲戊二羟酸途径；
4. 氨基酸—醋酸-丙二酸途径；
5. 氨基酸—莽草酸途径。

例如查尔酮（chalcones）、二氢黄酮（dihydroflavones）等黄酮类化合物的生物合成途径均由AA-MA途径和桂皮酸途径构成；大麻二酚酸（cannabidiolic acid）的生物合成途径是由AA-MA途径和MVA途径构成（图 2-27，图 2-28）。

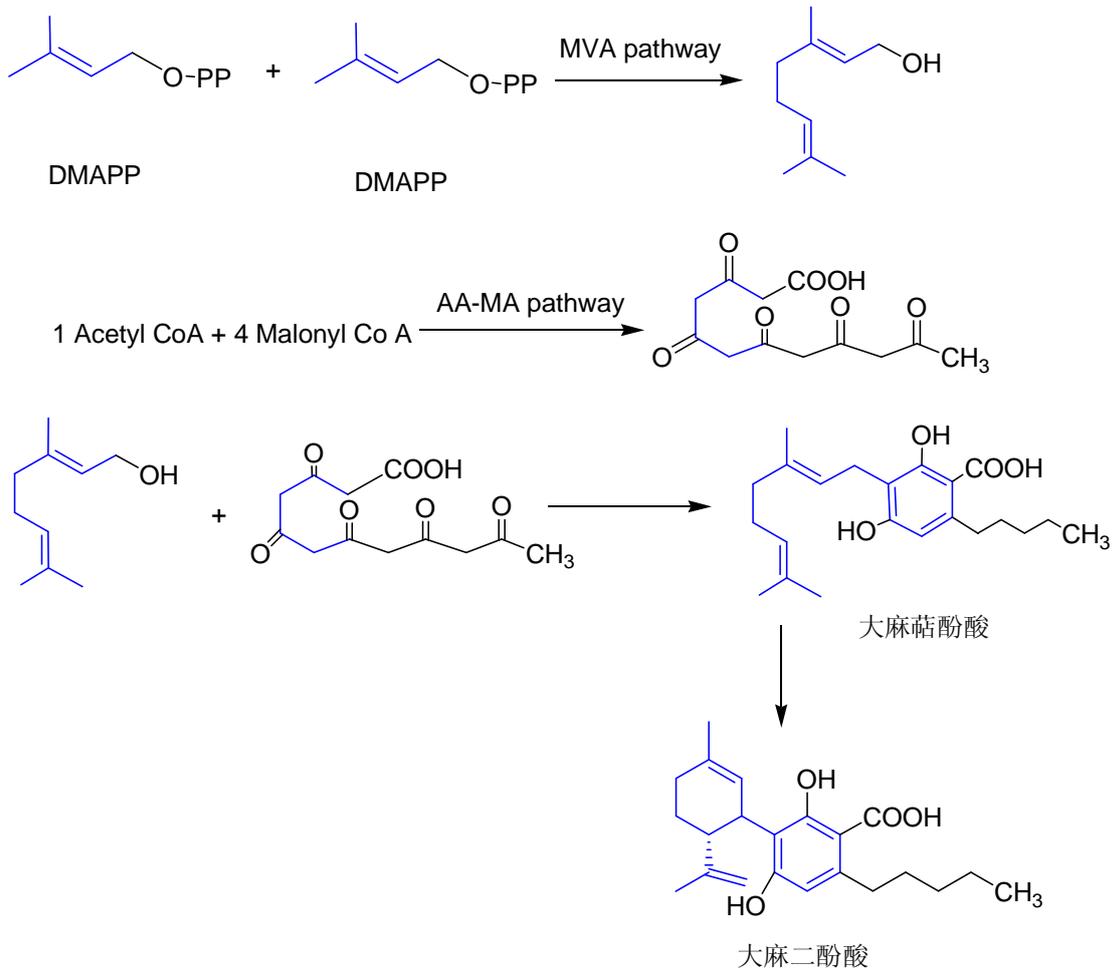


图 2-27 复合生物合成途径

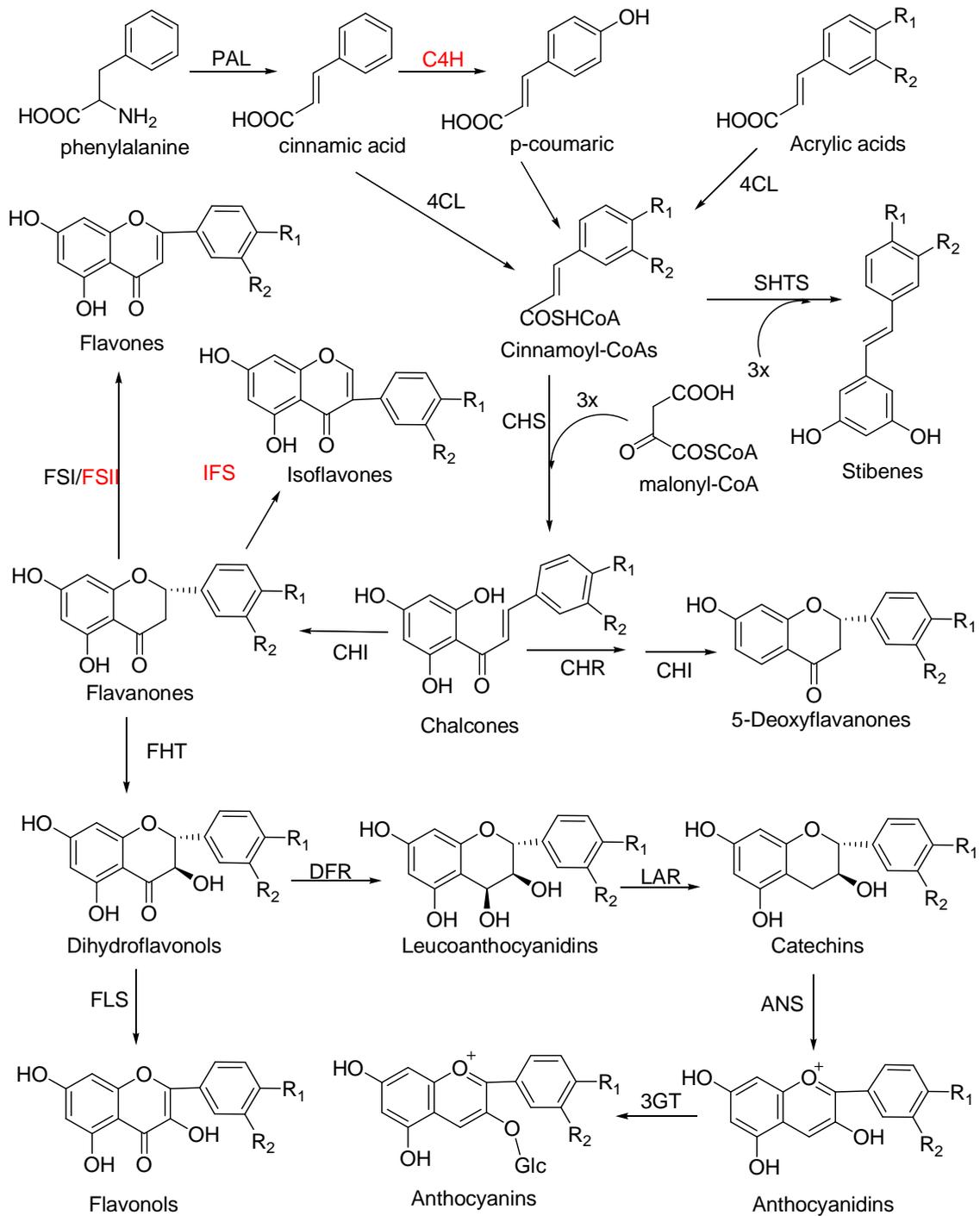


图 2-28 复合生物合成途径

第三节 生物合成实例

天然产物的生物合成原理阐述难度很大，但是现代仪器和分析技术水平的提高，加深了人们对生物合成规律的认识。例如组织培养、同位素示踪和液相色谱-

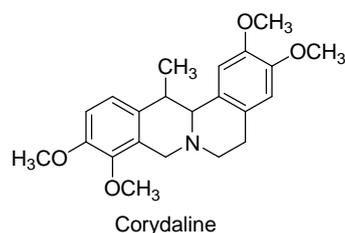
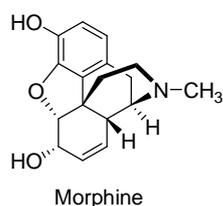
质谱分析等实验方法的应用，方便迅捷地解决了生物合成研究中的许多难题，为生物合成理论提供实验依据。生物合成理论在实验中得到应用和验证，如在进行人参组织培养时，为了提高皂苷的含量，加入醋酸、香叶醇、反式角鲨烯时，皂苷的含量增加并不明显；但加入甲戊二羟酸及金合欢醇时，皂苷含量可增加约两倍。根据我们本章学过的知识，皂苷的生物合成途径是甲戊二羟酸途径，甲戊二羟酸和金合欢醇是人参皂苷的前体，因此，皂苷含量增加是由于前体进一步转化成皂苷带来的。

本节以吗啡、青蒿素和来自海洋微生物的次生代谢产物为例，学习天然产物或部分结构片段的生物合成途径，关注天然产物活性结构片段生物合成规律。

一、生物碱吗啡的生物合成

吗啡是罂粟里的主要生物碱成分之一。1806年德国药剂师泽尔蒂纳(Friedrich W. Sertürner)第一次分离出了吗啡，直到1925年才由牛津大学的化学教授罗宾逊(Sir Robert Robinson)用化学降解的手段确定了分子结构，前后发表研究论文近50篇，其复杂研究过程中甚至可以媲美一部跌宕起伏的侦探小说。吗啡的结构在1955年经X-衍射证实。在研究过程逐渐发展了天然产物合成的理论。1952年美国罗切斯特大学盖茨教授(Marshall D. Gates)完成了吗啡的人工合成。

视窗 吗啡(morphine)的分子结构由四部分组成：①氢化菲核(环A、B、C，仍保留四个双键)；②与菲核环B相稠合的N-甲基哌啶环；③连接环A与环C的氧桥(构成氢化喹啉)；④环A上的一个酚羟基与环C上的醇羟基。构效关系表明：酚羟基氢原子被甲基取代，则镇痛作用减弱(如可待因)；叔胺氮被烯丙基取代，则不仅镇痛作用减弱，而且成为吗啡的拮抗药，如烯丙吗啡和纳洛酮等。



吗啡是镇痛药的代表，主要作用于中枢神经系统及胃肠平滑肌。镇痛药的作用是激动阿片受体，阻断痛觉传导，产生中枢性镇痛作用。

Robert Robinson，英国的化学家，因其在生物碱(合成了马钱子碱)和花青素等研究方面的卓越贡献，于1947年获得诺贝尔化学奖，并初步形成了仿生合成和逆合成(retrograde synthesis)的概念。R. Robinson因完成了几十种复杂天然生物碱的结构确定也被誉为“生物碱之父”，他还发现了著名的罗宾逊环化反应(Robinson annulation reaction)。

吗啡的生物合成途径是来自苯丙氨酸和酪氨酸途径，主要反应为Mannich反应，构成含氮杂环，再经一系列转化得到吗啡（图2-29）。

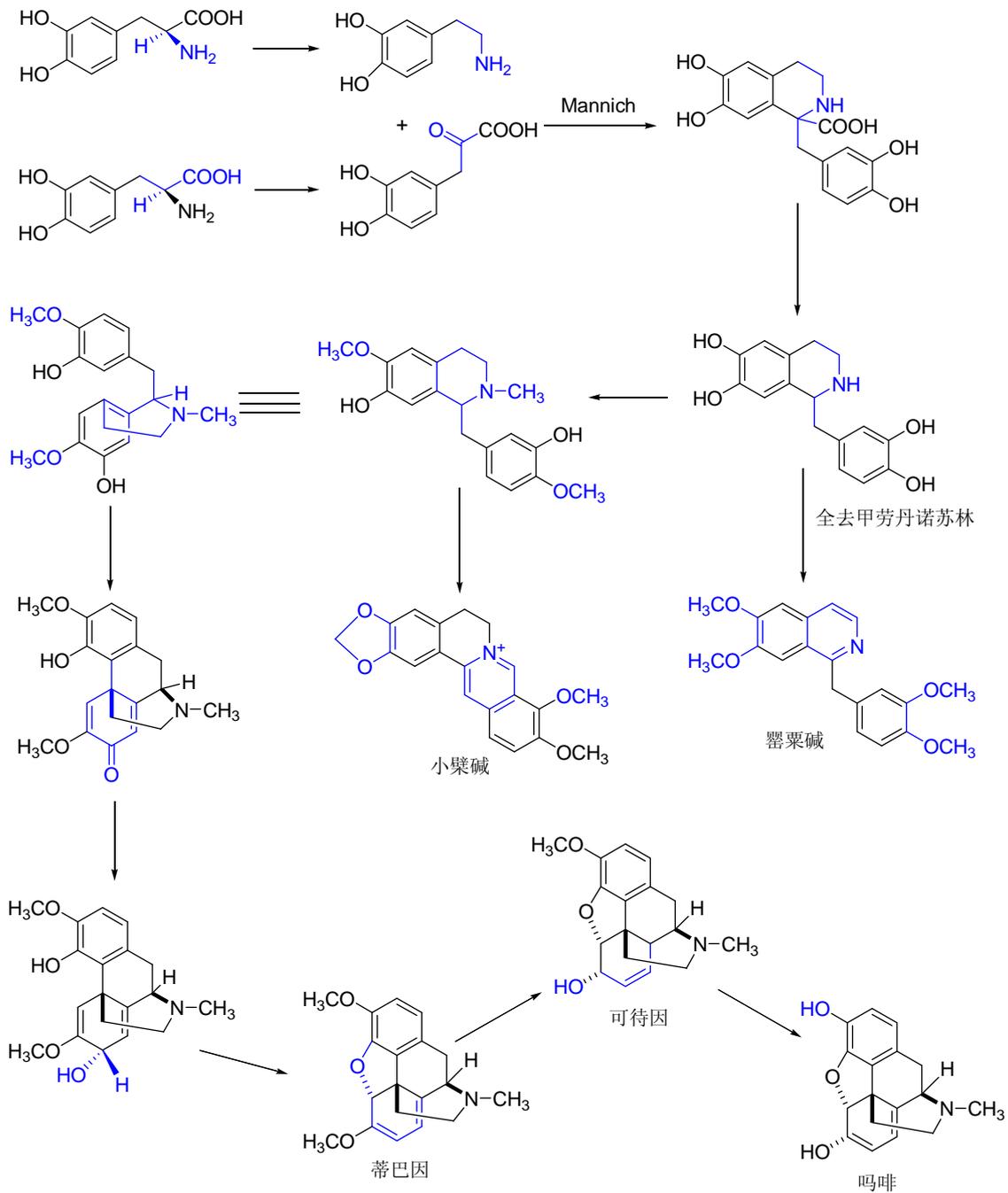


图 2-29 吗啡的生物合成

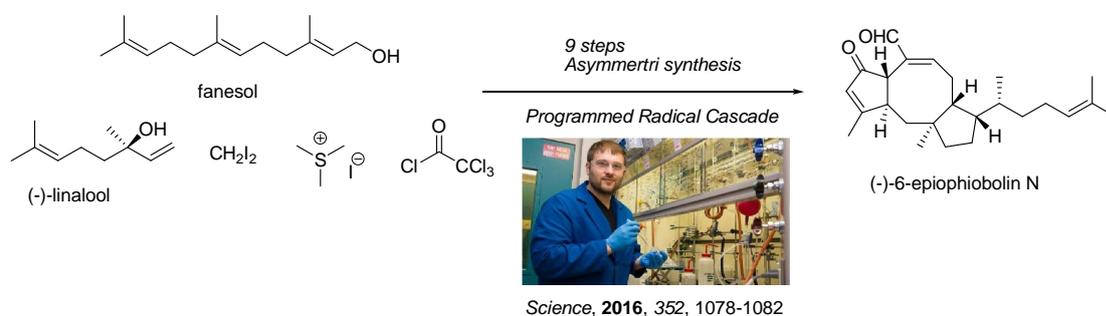
具体过程如下：一分子多巴脱羧形成多巴胺，另一分子多巴脱胺氧化转化成的其丙酮酸结构，两者发生Mannich反应，构成六氢吡啶环，进一步脱羧形成全

去甲劳丹诺苏林生物碱，该生物碱环上羟基转变为甲氧基后进行分子内环合，再经相邻酚羟基分子内脱水形成吗啡。

图2-29中的生物碱小檗碱、罂粟碱、蒂巴因和可待因等天然药物均具有多巴胺的骨架类型，单从结构上很难将它们关联起来，但从生物合成起源上，可以与酪氨酸（tyrosine）及多巴（dopa）代谢关联，可将复杂问题简单化。

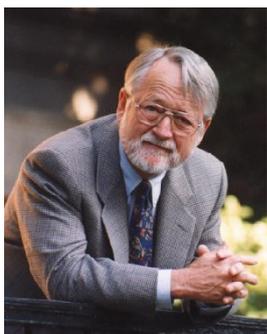
生物碱的生物合成研究对于阐明生物碱结构分类具有重大意义。生物碱可按氨基酸来源进行分类，包括吗啡在内的下列生物碱均属于来自苯丙氨酸和酪氨酸类的生物碱：四氢异喹啉类(tetrahydroisoquinolines)生物碱、苯丙胺类(phenylalkylamines)生物碱、苄基四氢异喹啉类(benzyltetrahydroisoquinolines)生物碱、苯乙基四氢异喹啉类(phenethyltetrahydroisoquinolines)生物碱和苄基苯乙胺类(benzylphenethylamines)生物碱和吐根碱类 (emetines)生物碱等。

视窗 仿生合成的典型范例——Thomas J. Maimone 对二倍半萜蛇孢菌素(ophiobolin)的仿生合成：提出了一种全新的程序化可控的自由基串联环化反应的策略，一步构建了具有挑战性的核心 5-8-5 环系。

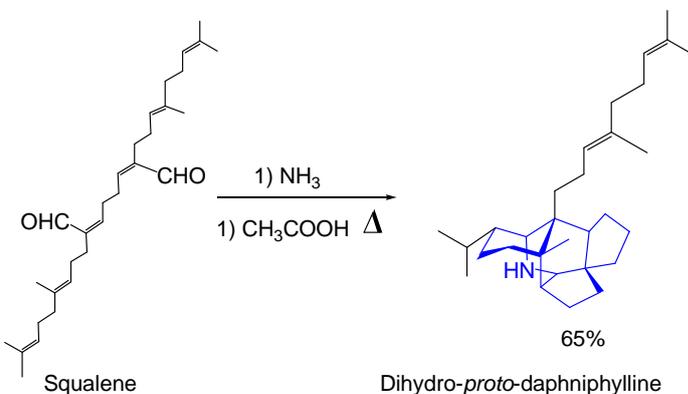
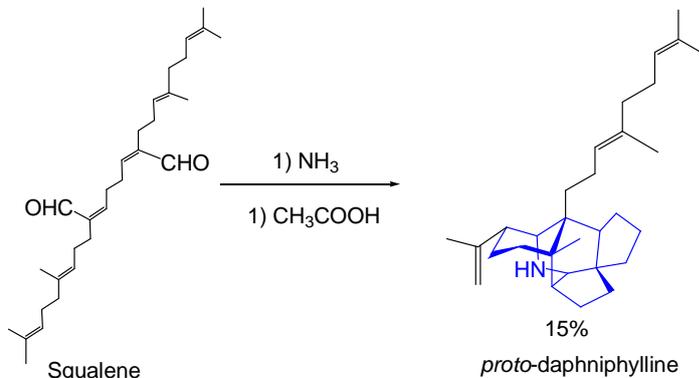


视窗 仿生合成的典型范例——虎皮楠生物碱和土楠酸 (endiandric acids) 的仿生合成

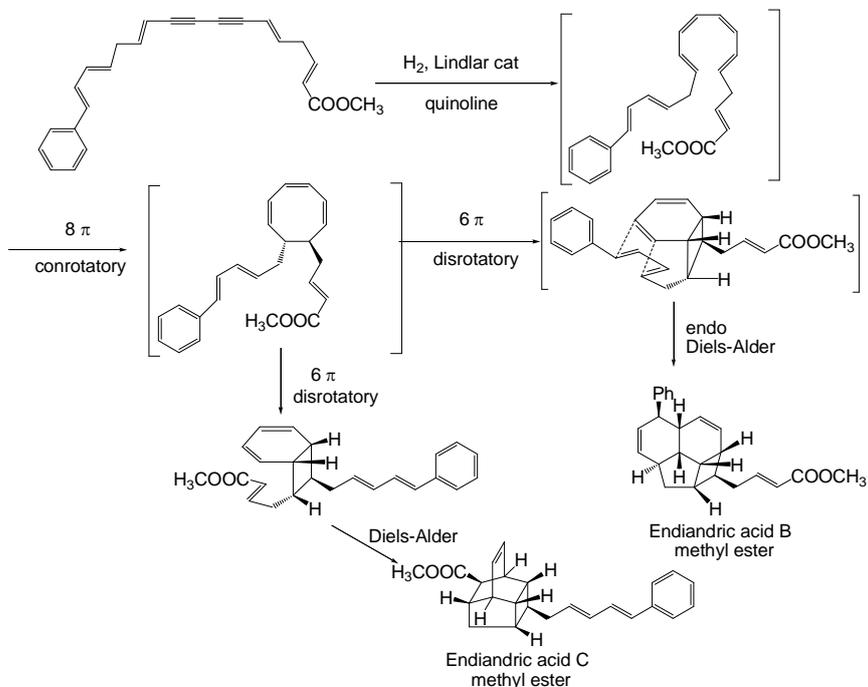
虎皮楠生物碱(Daphniphyllum alkaloid) 是一大类从虎皮楠科植物中分离的结构独特的天然产物。土楠酸 C 是从 *Endiandra introrsa* 中分离的活性优于氨苄青霉素的抗生素。



Clayton H. Heathcock
PNAS, 1996, 63, 14323
Science, 1990, 248, 1532



Kyriacos Costa Nicolaou
J. Org. Chem. 2009, 74, 951
JACS. 1982, 104, 5558



二、倍半萜青蒿素的生物合成

青蒿素突出的抗疟作用和它非同寻常的化学结构一直被天然药物、药物化学和有机化学家所关注。其中过氧桥的存在和-O-O-C-O-C-O-C=O的连接方式非常独特，在天然产物中很少存在，这更引起人们的兴趣（图 2-30）。

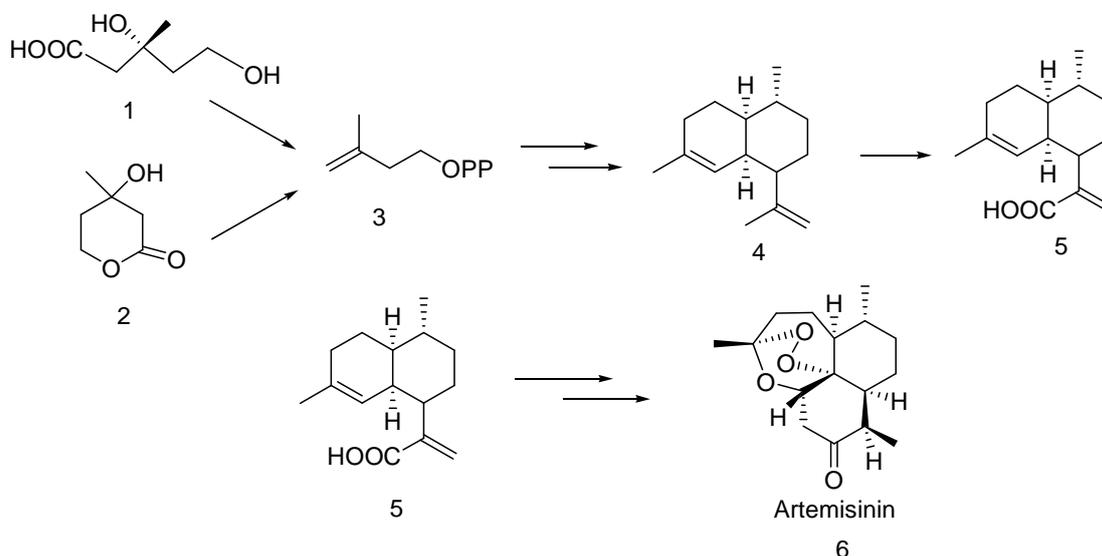


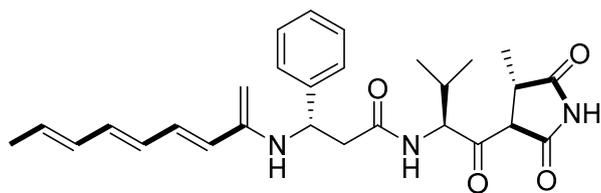
图 2-30 青蒿素的生物合成

20世纪80年代后，多个实验室对青蒿素的生源生物合成开展了研究。青蒿素是含有过氧基团的倍半萜内酯，属于倍半萜类化合物，生物合成途径为甲戊二羟酸途径。生物合成前体为甲戊二羟酸。生物合成研究结果证实上述推断。

青蒿素的生物合成途径如图 2-30所示，首先由甲戊二羟酸（1）生成异戊烯基焦磷酸（3），三个异戊烯基焦磷酸头尾相接形成倍半萜（4），该倍半萜进一步氧化成青蒿酸（5），青蒿酸经环氧化、过氧化和酯化形成青蒿素（6）。三个实验室用甲羟戊酸内酯（2）或异戊烯基焦磷酸（3）为原料在青蒿叶匀浆的无细胞体系中孵育可以合成青蒿素，也可得到青蒿酸，进一步得到青蒿素的衍生物青蒿乙素等。由此证实青蒿酸是青蒿素生物合成中间体的假设，也证实甲戊二羟酸是青蒿素生物合成前体。

三、肽类抗生素Andrimid的生物合成

Andrimid是一种肽类抗生素，通过阻断细菌脂肪酸的生物合成途径发挥抗菌作用。Andrimid为海洋细菌*Pseudomonas fluorescens*的次生代谢产物，该细菌来自阿拉斯加棘皮动物的组织中。Andrimid是第一个从细胞内共生微生物培养的代谢产物。结构如下：



Andrimid的分子结构

Andrimid的分子肽键构成，其药效团是酰基琥珀酰亚胺，其活性官能团的生物合成途径如图2-31所示。

很显然该化合物的生物合成起源来自氨基酸，首先，缬氨酸与丙二酸单酰辅酶A缩合得到聚酮类结构(1)，再与甘氨酸缩合接上含氮侧链(2)，得到的中间体(2)再与丙二酸单酰辅酶A缩合延伸碳链(3)，进一步发生分子内缩合形成含氮五元杂环(4)，然后经过脱羧、脱水、氧化形成中间体(5)后，进一步得到酰基琥珀酰亚胺结构(6)。化合物(6)是Andrimid (7) 的活性结构片段。Andrimid可以按上述生物合成方式得到。

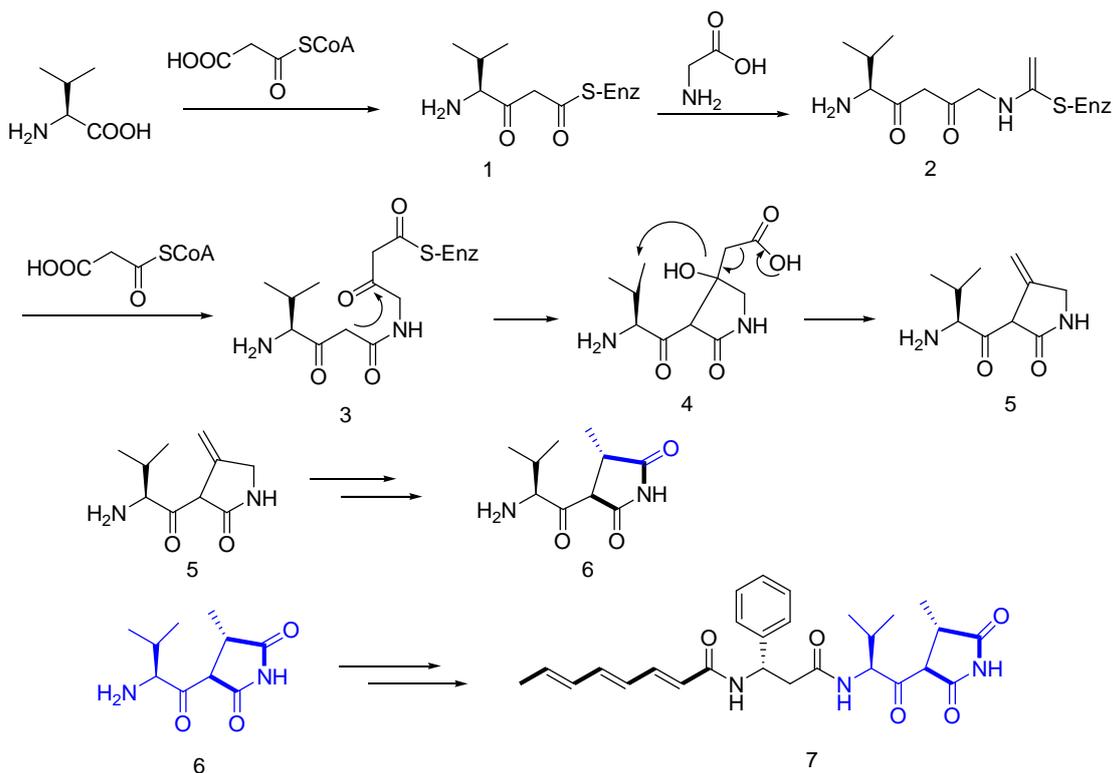
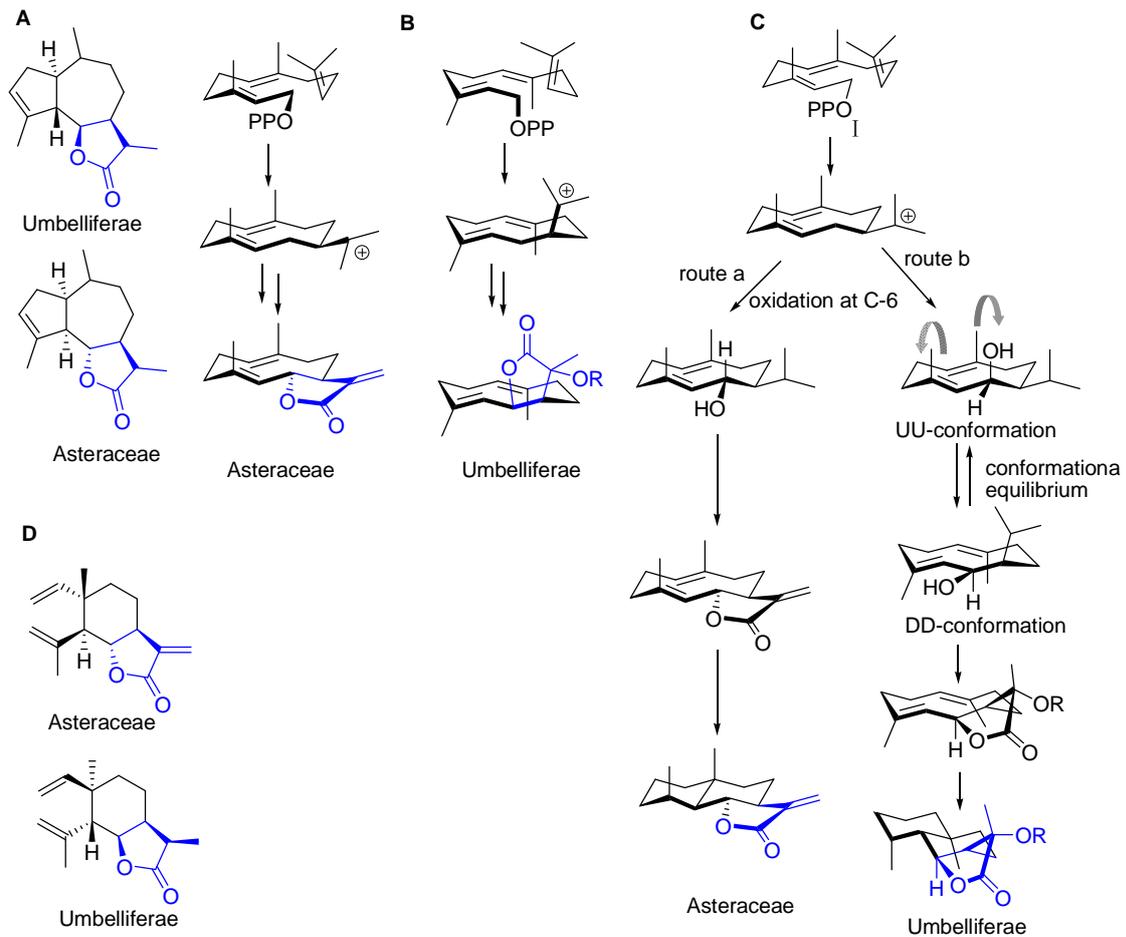


图 2-31 Andrimid的生物合成

视窗 生物合成途径-次生代谢产物与植物化学分类 (Phytochemotaxonomy)

植物化学分类学(Phytochemotaxonomy)是以植物的化学成分及其生物合成途径为依据, 配合经典分类学及有关学科, 对植物加以分类和记述, 研究各个类群之间的亲缘关系, 探讨植物界的演化规律的一门学科。倍半萜内酯类化合物如愈创木烷(guaiane)型倍半萜内酯(A)、吉马烷型(germacrane)倍半萜内酯(B)、桉叶烷型(eudesmane)倍半萜内酯(C)和榄烷型(eleman)倍半萜内酯(D)在菊科(Asteraceae)和伞形科(Umbelliferae, Apiaceae)的分布就有一定的规律。



天然产物是自然界中生物长期进化的结果, 是生物活性物质和实用药物发现的重要源泉。与人工合成化合物相比, 天然产物在化学结构方面体现了更为复杂和丰富的多样性。由于产生于自然, 它们的化学结构和多样的生物活性在长期的进化过程中得以选择和优化, 所具有的独特化学结构赋予了许多天然产物与特定靶点。随着近年来国际上“化学生物学”(Chemical Biology)这一新兴交叉学科的出现, 科学家们越来越重视利用化学的手段来深入研究一些复杂的生命现象, 例

如免疫识别、细胞凋亡等。很多具有独特生物活性或作用机制的天然小分子就成了研究化学生物学的小分子探针。

天然产物生物合成的研究大致经历了三个阶段：1.第一阶段主要是在 20 世纪初到 50 年代之间，主要是根据结构特点结合化学性质提出生源假说如：醋酸假说，异戊二烯规则等。2.第二个阶段大概是在 1950-1980 年代间，主要是通过同位素标记前体喂饲实验来确定生物合成途径，这一阶段的研究使得生物合成的研究从假说变成可通过实验验证的科学，此后又发展出了刺激实验法，洗涤菌丝发，无细胞提取液转化、遗传诱变等方法来确定生物合成途径。3.第三个阶段主要是 80 年代以后，主要是结合分子遗传学方法和生物化学的方法来具体的研究天然产物的生物合成，将天然产物跟对应的生物合成基因联系起来，这方面尤其以 PKS 和 NPPS 类化合物的生物合成机制最为突出，近年来已经取得了重大的突破，伴随着其研究过程还发展出了组合生物合成，全生物合成等新的研究方向。

生物合成及其基本原理是天然药物化学理论的基础，生物合成理论的形成，极大地促进药物化学学科的发展，也为有机化学研究提供了新思路和新方法，有利于定向合成所需的天然产物。掌握生物合成的基本知识，对认识新的天然产物，并进行合理分类以及推测结构等都有重要的意义。人类对天然产物生物合成的认识对绿色化学、仿生合成、药物代谢和生物转化等学科的发展有着重要的理论指导意义。

参考文献

- D P Drew, N Krichau, K Reichwald et al. 2009. Guaianolides in apiaceae: perspectives on pharmacology and biosynthesis. *Phytochem Rev.*, 8: 581~599
- Joseph A Chemler, Mattheos A G Koffas. 2008. Metabolic engineering for plant natural product biosynthesis in microbes. *Current Opinion in Biotechnology*, 9: 597~605
- K C Nicolaou, 2009. Inspirations, discoveries, and future perspectives in total synthesis, *J. Org. Chem.* **74**(3): 951~972
- 孔令义. 2015. 天然药物化学. 第二版, 北京: 中国医药科技出版社, 13~28
- 马 磊, 胡立宏. 2010. 生源合成途径在天然药物化学教学中的重要性探讨. *化工高等教育*. (3): 82~84
- Paul D Dewick. 2009. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. New York: Wiley, 1~508

- 王峰鹏. 2009. 现代天然产物化学, 北京: 科学出版社, 48~58
- 吴立军. 2007. 天然药物化学. 第六版, 北京: 人民卫生出版社, 6~21
- 杨世林, 热娜·卡斯木. 2010. 天然药物化学(案例版), 第一版, 北京: 科学出版社, 13~29

进一步阅读文献书籍

1. 娄红祥主译. 2008. 药用天然产物的生物合成, 北京: 化学工业出版社
2. J T Mohr, M R Krout, B M Stoltz. 2008. Natural products as inspiration for the development of asymmetric catalysis. *Nature*, 445, 323~332
3. S Piettre, C H Heathcock, 1990. Biomimetic total synthesis of *proto*-daphniphylline, *Science*, 248, 1532~1534
4. M Rohmer .1999.The discovery of a mevalonate-independent pathway for isoprenoid biosynthesis in bacteria, algae and higher plants. *Nat. Prod. Rep.* 16(5): 565~574
5. K C Nicolaou and Jason S Chen. 2009. The art of total synthesis through cascade reactions. *Chem. Soc. Rev.*, 38, 2993~3009
6. W Schwab. 2003. Metabolome diversity: too few genes, too many metabolites? *Phytochemistry*, 62: 837~849
7. S D Barton and K Nakanishi. *Comprehensive Natural Products Chemistry*. 1~4. New York: Elsevier, 1999

思考题

1. 来源于苯丙氨酸的生物合成途径有哪些? 请举例说明。
2. 生物合成的主要反应类型有哪些?
3. 根据阿托品的结构, 并参照吗啡的生物合成途径, 写出阿托品的生物合成途径。
4. 生物合成的主要应用领域有哪些?
5. 含有C5倍数单位的天然产物一定是萜类或甾体化合物吗?
6. 黄酮类化合物含有C6-C3-C6结构, 推测其生物合成起源。
7. 生物合成理论在天然化合物结构解析中的应用。
8. 天然产物的生物合成理论在植物化学分类学中的应用。