

· 专论与综述 ·

海洋前沟藻属甲藻的次生代谢产物及其生物活性

宋 阳, 龙丽娟, 吴 军

(中国科学院南海海洋研究所 广东省海洋药物重点实验室, 广东 广州 510301)

摘 要:介绍海洋前沟藻属甲藻近 20 年来的化学成分及其生物活性研究进展。前沟藻属甲藻的主要化学成分有 polyketides、大环内酯和半乳糖甘油酯。其中 polyketides 有 amphidinoketides、amphidinols、luteophanols、colopsinols、amphidinin 5 种类型。从前沟藻属甲藻中分离得到的主要单体化合物均显示有一定的生物活性, 如抗真菌、抗肿瘤和溶血性等。表明前沟藻属甲藻是一个资源可持续利用的活性物质库, 值得深入研究。

关键词:前沟藻属; 次生代谢产物; 生物活性

中图分类号:R282.77

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2004)10-1194-04

Secondary metabolites and their bioactive activities of a genus of marine *Amphidinium* Clap. et Zachm dinoflagellate

SONG Yang, LONG Li-juan, WU Jun

(Guangdong Key Laboratory of Marine Materia Medica, South China Sea Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510301, China)

Key words: *Amphidinium* Clap. et Zachm; secondary metabolites; bioactivity

甲藻(dinoflagellate)又称双鞭毛藻,为海洋微藻,个体通常约几十微米大小,是主要的赤潮生物之一。其在生物学上的分类地位比较特殊,既介于动物与植物之间,又介于真核生物和原核生物之间,许多学者称之为“介核生物”或“间核生物”^[1]。特殊的进化地位决定其次生代谢产物的特殊性。甲藻产生的有毒次生代谢产物,又称甲藻毒素,历来引起人们的广泛关注。迄今为止报道的甲藻毒素有能阻止细胞 Na⁺内流的麻痹性贝毒(PSP)、作为特异性蛋白质磷酸酯酶抑制剂的大田软海绵酸(OA)、能诱导 Na⁺内流的神经性贝毒(NSP)和西加毒素(CTX)以及致使 Ca²⁺内流的刺尾鱼毒素(MTX)^[2]。在甲藻的各个种属中,前沟藻属(*Amphidinium* Clap. et Zachm)一直备受关注,其特有的次生代谢产物如 amphidinolide 和 amphidinol 等广为人知^[3]。国内至今未见有关研究报告,本文就前沟藻属甲藻近 20 年来的次生代谢产物及其生物活性研究进展作一综述。

1 化学成分

从前沟藻属甲藻中分离得到的次生代谢产物主要有 polyketides、大环内酯和半乳糖甘油酯等,其中 polyketides 包括 amphidinoketides、amphidinols、luteophanols、colopsinols 和 amphidinin 5 种类型。

1.1 Polyketides

1.1.1 Amphidinoketides: Bauer 等于 1995 年报道了本类

仅有的 2 个化合物 amphidinoketide I 和 amphidinoketide II^[4]。其结构式见图 1。

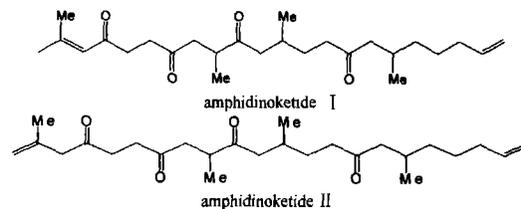


图 1 Amphidinoketide 化合物的结构

Fig. 1 Structures of amphidinoketide

1.1.2 Amphidinols: Amphidinols (AMs) 是一组多羟基多烯类化合物,第 1 个化合物 AM1 是 Yamusoto 等在 1991 年报道的。截至目前为止,本类第 8 个化合物 AM8 已由 Gopal 于 1997 年分离得到,但 AM7 和 AM8 的结构尚未正式发表^[4-6]。AM1~6 的结构式见图 2。

1.1.3 Luteophanols: Luteophanol 与 amphidinols 很相似,也是一种多羟基多烯类化合物。Kubota 等于 1998 年从来源于扁虫 *Pseudaphanostoma luteocoloris* 细胞的前沟藻中分离得到^[7],其结构式见图 3。

1.1.4 Colopsinols: 本类是从前沟藻属甲藻中分离得到的又一类结构新颖的化合物^[8,9],其结构式见图 4。

1.1.5 Amphidinin: 本类化合物仅有 amphidinin A, 由

收稿日期: 2003-12-16

基金项目: 广东省重大专项项目(2002A3050502); 广东省自然科学基金项目(011283)

作者简介: 宋 阳(1979-), 男, 中国科学院南海海洋研究所 2002 级硕士研究生, 研究方向为海洋天然产物化学。 Tel: (020)89023105
E-mail: bearsongy@163.com

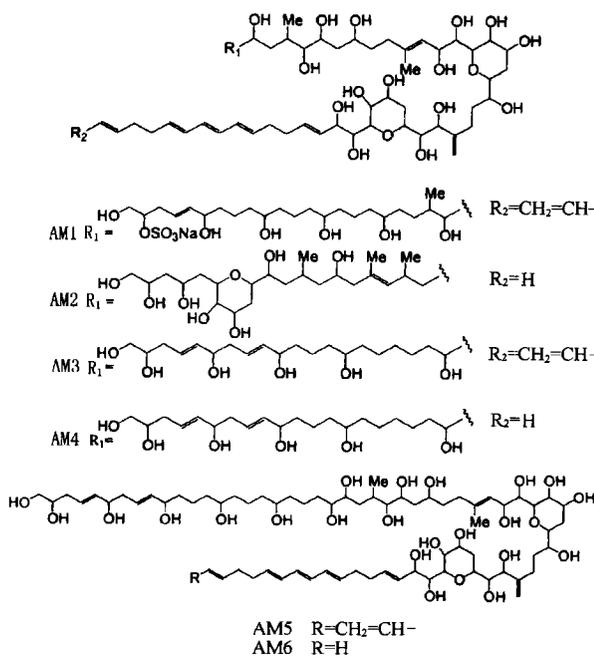


图 2 Amphidinol 化合物结构
 Fig. 2 Structures of amphidinol

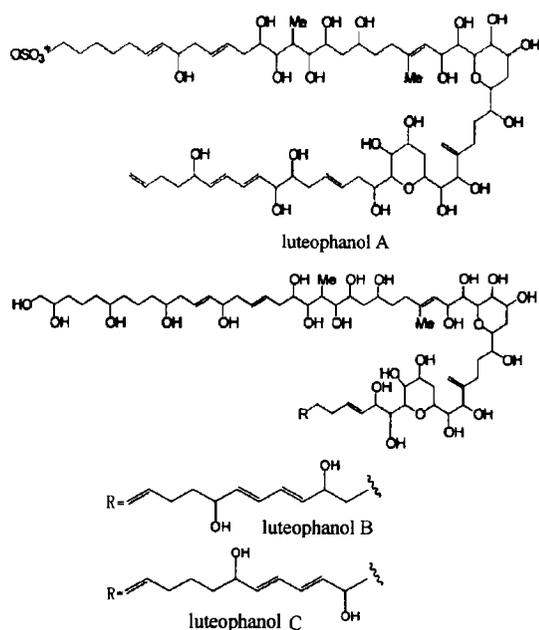


图 3 Luteophanol 化合物的结构
 Fig. 3 Structures of luteophanol

Kobayashi 等于 1994 年报道^[10], 结构式见图 5。

1.2 Amphidinolides: Amphidinolides 为从前沟藻属甲藻中分离得到的大环内酯类化合物, 其结构式见图 6。在所有从该微藻中分离得到的化合物类型中, 该类化合物的数目最多。这一类型化合物命名是按照 26 个英文字母的顺序排列的^[11~26]。它们中某些化合物的结构有着很大的相似性, 例如 amphidinolide B、D、H 等。其结构骨架是相同的, 差异只是个别取代基而已。本类化合物以其独特的大环内酯结构和显著的抗肿瘤活性而引起国际上众多学者的关注, 而其中研究最

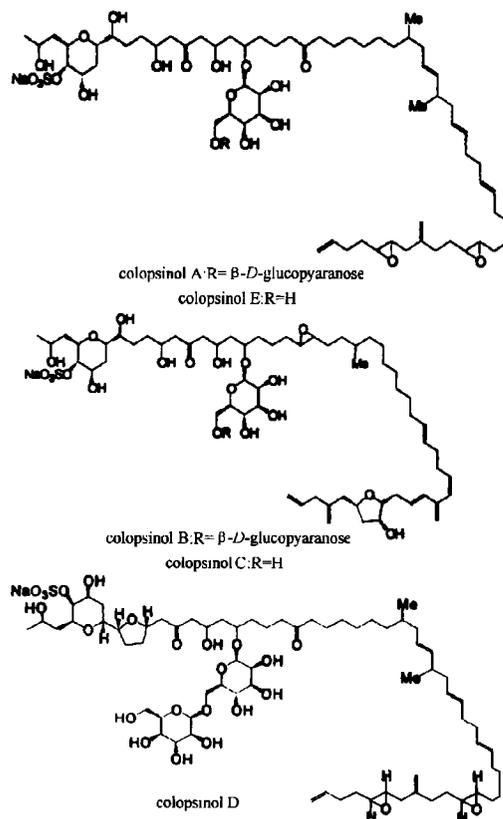


图 4 Colopsinol 类化合物结构
 Fig. 4 Structures of colopsinol

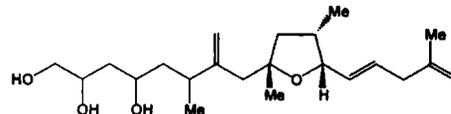


图 5 Amphidinin A 的结构
 Fig. 5 Structure of amphidinin A

多的是 amphidinolide B。

1.3 半乳糖甘油酯类: 1987 年 Murata 等从卡氏前沟藻 *Amphidinium carterae* Hulburt 中分离得到 2 个半乳糖甘油酯^[27], 其结构见图 7。

2 生物活性

前沟藻属甲藻的次生代谢产物主要有抗真菌、抗肿瘤和溶血等生物活性。

2.1 抗真菌: Amphidinols (AMs) 类化合物都有显著的抗真菌作用, 其中以 AM3 的活性最强^[6]。

2.2 抗肿瘤: Amphidinoketides 和众多 amphidinolides 类化合物都具有抗肿瘤生物活性。如 amphidinoketides I 对人类克隆的肿瘤细胞 HCT-115 的体外 IC_{50} 为 $4.98 \mu\text{g}/\text{mL}$, amphidinoketide II 则相对较弱, 其 IC_{50} 值为 $73 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[3]; 体外活性实验表明 amphidinolide B 对小鼠白血病细胞 L_{1210} 和 KB 人类上皮癌细胞的 IC_{50} 值分别为 0.00014 和 $0.0042 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[28], amphidinolide L 则为 0.092 和 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[29]。此外 amphidinols^[6]、colopsinols 和 amphidinin 类化合物同样也具有一定的抗肿瘤活性^[8~10]。

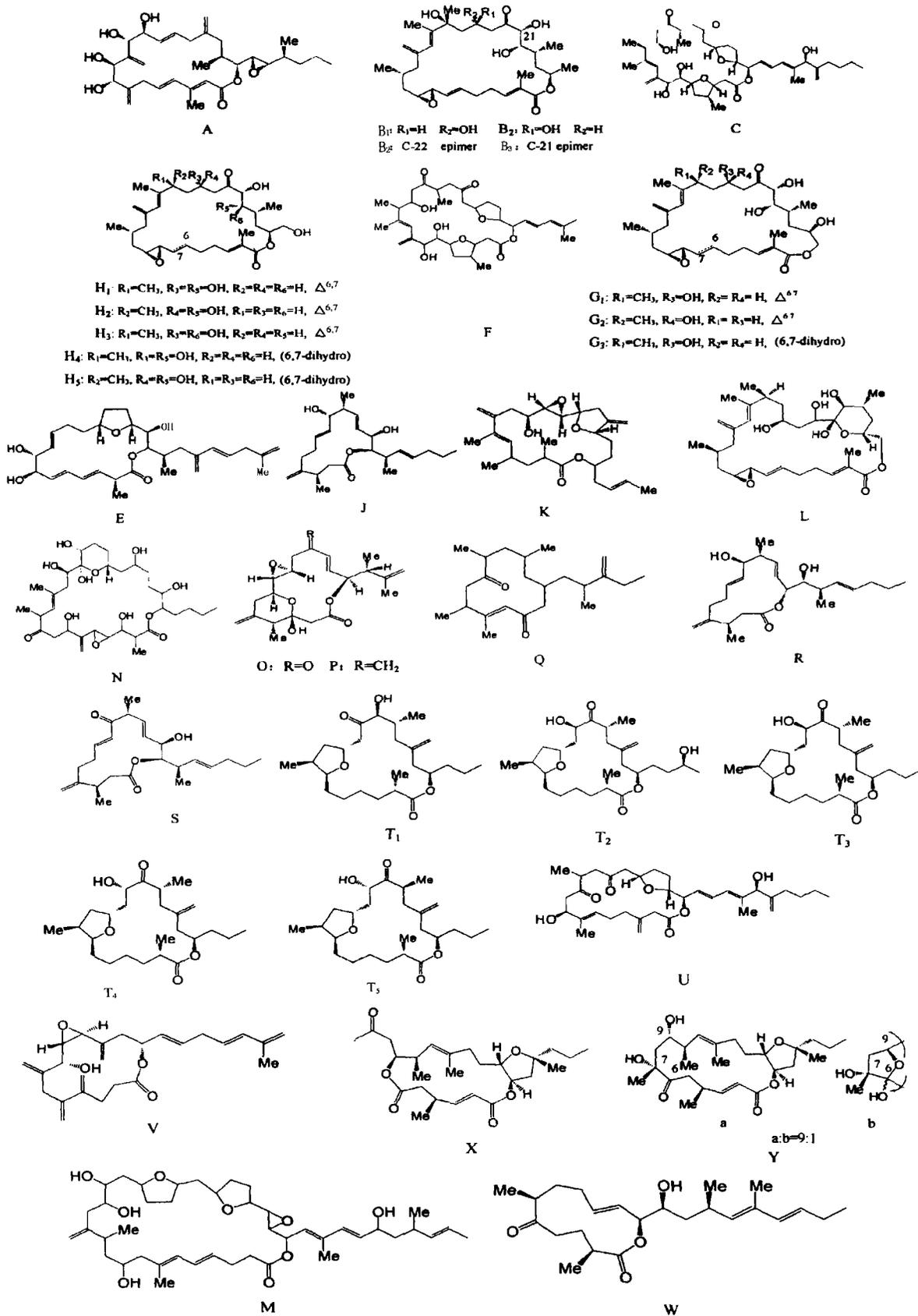


图 6 Amphidinolide 化合物结构
 Fig. 6 Structures of amphidinolide

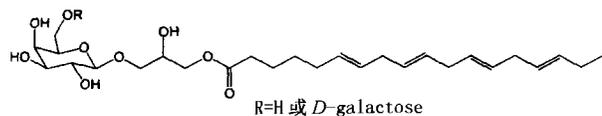


图 7 半乳糖甘油酯类化合物结构

Fig. 7 Structure of galactosyl glyceride

2.3 溶血性: Amphidinols 表现出一系列不同的活性, 其中包括溶血性^[6]。另外半乳糖甘油酯也有溶血作用^[27]。

3 结语

前沟藻属甲藻作为一种结构特殊的海洋微藻, 其次生代谢产物结构特殊, 活性多样, 尤其是其显著的抗真菌、抗肿瘤活性, 值得广泛关注。国际上特别是日本在此方面作了大量的研究工作, 取得了丰硕的成果, 而国内在这方面的研究还只是刚刚开始, 要迎头赶上还需我国的科研工作者不懈努力。

References:

[1] Wu J. *Studies on the Culture of Toxic Dinoflagellates* [D]. 1998, 3: 48-54.

[2] Zhou M J, Li J, Yu R C, *et al.* Advances in research of phyco toxins [J]. *Chin J Mar Drugs* (中国海洋药物杂志), 1999, 71: 48-54.

[3] Bauer I, Maranda L, Young K A, *et al.* The isolation and structures of unusual 1,4-polyketides from the dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36(7): 991-994.

[4] Copal K P, Matsumori N, Murata M, *et al.* Isolation and chemical structure of amphidinol 2, a potent hemolytic compound from marine dinoflagellate *Amphidinium klebsii* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36(35): 6279-6282.

[5] Houdai T, Matsuoka T, Murata M, *et al.* Acetate labeling patterns of dinoflagellate polyketides amphidinols 2, 3 and 4 [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57(26): 5551-5555.

[6] Gopal K P, Matsumori N, Konoki K, *et al.* Chemical structures of amphidinols 5 and 6 isolated from marine dinoflagellate *Amphidinium klebsii* and their cholesterol-dependent membrane disruption [J]. *J Mar Biotechnol*, 1997, 5(2-3): 124-128.

[7] Kubota T, Tsuda M, Doi Y, *et al.* Luteophanois B and C, new polyhydroxyl compounds from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *Tetrahedron*, 1998, 54(48): 14455-14464.

[8] Kobayashi J, Shimbo K, Kubota T, *et al.* Bioactive macrolide and polyketides from marine dinoflagellate [J]. *Pure Appl Chem*, 2003, 75(2-3): 337-342.

[9] Kubota T, Tsuda M, Takahashi M, *et al.* Colopsinols D and E, new polyhydroxyl linear carbon chain compounds from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(10): 1447-1451.

[10] Kobayashi J, Yamaguchi N, Ishiyama H. Amphidinol A, a novel amphidinolide-related metabolite from the cultured marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35(38): 7049-7050.

[11] Ishibashi M, Kobayashi J. Amphidinolides: unique macrolides from marine dinoflagellates [J]. *Heterocycles*, 1997, 44(1): 543-572.

[12] Kubota T, Tsuda M, Kobayashi J. Absolute stereochemistry

of amphidinolide E [J]. *J Org Chem*, 2002, 67(5): 1651-1656.

[13] Kobayashi J, Shimbo K, Sato M, *et al.* Amphidinolides H₂-H₅ G₂ and G₃, new cytotoxic 26- and 27-membered macrolides from dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *J Org Chem*, 2002, 67(19): 6585-6592.

[14] Tsuda M, Kubota T, Kobayashi J. Amphidinolide L, a new cytotoxic 27-membered macrolide from the cultured dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *J Org Chem*, 1994, 59(13): 3734-3737.

[15] Kobayashi J, Sato M, Ishibashi M. Amphidinolide J: a cytotoxic macrolide from the marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. determination of the absolute stereochemistry [J]. *J Org Chem*, 1993, 58(10): 2645-2646.

[16] Ishibashi M, Yamaguchi N, Sasaki T, *et al.* Amphidinolide N, a novel 26-membered macrolide with remarkably potent cytotoxicity from the cultured marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *J Chem Soc Chem Comm*, 1994, 12: 1455-1456.

[17] Ishibashi M, Takahashi M, Kobayashi J. Amphidinolide O and P, novel 15-membered macrolides from the dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *Anal Relat Stereochem Solu Confor*, 1995, 60(19): 6062-6066.

[18] Tsuda M, Endo T, Kobayashi J. Amphidinolide T, novel 19-membered macrolide from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *J Org Chem*, 2000, 65(5): 1349-1352.

[19] Kobayashi J, Kubota T, Endo T, *et al.* Amphidinolide T₂, T₃ and T₄, new 19-membered macrolides from the dinoflagellate *Amphidinium* sp., and the biosynthesis of amphidinolide T₁ [J]. *J Org Chem*, 2001, 66(1): 134-142.

[20] Kobayashi J, Kubota T, Endo T, *et al.* Amphidinolide T₅, a new 19-membered macrolide from a dinoflagellate and X-ray structure of amphidinolide T₁ [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57: 6175-6179.

[21] Kubota T, Tsuda M, Kobayashi J. Amphidinolide U, novel 20-membered macrolide from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *Tetrahedron*, 1999, 55(51): 14565-14570.

[22] Kubota T, Tsuda M, Kobayashi J. Amphidinolide V, novel 14-membered macrolide from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41(5): 713-716.

[23] Shimbo K, Tsuda M, Izui N, *et al.* Amphidinolide W, a novel 12-membered macrolide from dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *J Org Chem*, 2002, 67(3): 1020-1023.

[24] Tsuda M, Izui N, Shimbo K, *et al.* Amphidinolide X, a novel 16-member macrodiolide from dinoflagellate *Amphidinium* sp. [J]. *J Org Chem*, 2003, 68(13): 5339-5345.

[25] Tsuda M, Izui N, Shimbo K, *et al.* Amphidinolide Y, a novel 17-membered macrolide from dinoflagellate *Amphidinium* sp. plausible biogenetic precursor of amphidinolide X [J]. *J Org Chem*, 2003, 68(23): 9109-9112.

[26] Ishibashi M, Takahashi M, Kobayashi J. Studies on the macrolides from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp.: structures of amphidinolides R and S and a succinate feeding experiment [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53(23): 7827-7832.

[27] Gu Q Q. Advances in research of marine toxins [J]. *Chin J Mar Drugs* (中国海洋药物), 1995, 14(3): 28-38.

[28] Ishiyama H, Takemura T, Tsuda M, *et al.* Synthesis of C-1-C-13 segment of amphidinolide B [J]. *Tetrahedron*, 1999, 55(15): 4583-4594.

[29] Kobayashi J, Hatakeyama A, Tsuda M. Synthesis of two diastereomers of C-1-C-14 segment in amphidinolide L [J]. *Tetrahedron*, 1998, 54(5-6): 697-704.

通知

经研究决定, 增补南开大学生命科学学院欧来良博士为《中草药》杂志第 8 届编委会委员。