

子的设计方面,利用分子图形学及各种软件包、图形工作站系统等寻找分子活性部位、优化结构、优势构象、活性强弱不同的化合物间立体结构的同一性与差异及活性结构的拓扑特性、药效基团和活性规律;利用计算机辅助设计高活性分子,研究分子的三维结构和活性的关系,并提出相应的活性分子的结构模型,使其结构改造、化合物的合成更具有方向性^[18]。相信随着现代分离技术和基于结构鉴定的光谱技术及活性检测技术的飞速发展以及国家、地区、民族间文化交流的扩大,我国天然药物研究必将取得辉煌成果,传统的中药和复方制剂必将被赋予新的生命力而大放异彩。

参考文献:

- [1] 刘屏,陈凯.我国天然药物研究的现状与未来[J].中国药物应用与监测,2007,3:1-2.
- [2] 佚名.中药化学制药工业发展重点[J].中国医药市场信息,2004(3):81-82.
- [3] 李红珠,郑军.欧美植物药市场给中药走出国门的启示[J].中国医药情报,2002,8(2):481-483.
- [4] 严令耕.中药走向世界之思考[J].中医药管理杂志,2004,14(2):37-38.
- [5] 韩国保健产业振兴院.第二次天然物新药研究开发促进计划[R].2006.
- [6] Wang M W, Hao X J, Chen K X. Biological screening of natural products and drug innovation in China [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2007, 362: 1093-1105.
- [7] 郝小江.具有自主知识产权新天然药物的研究与开发[J].中国科学院院刊,2003,6:429-430.
- [8] 董丽丽.国外天然药物发展概况及其对我国中药现代化的借鉴意义[D].沈阳:沈阳药科大学,2005.
- [9] 李玉衡.天然药物是国内创新药研制的突破口——专访我国著名天然药物化学专家、中国工程院院士于德泉教授[J].首都医药,2008,6:34-36.
- [10] 虞忠,卞鹰,胡元芳,等.我国中药占国际市场份额的测算及相关概念辨析[J].中国药房,2006,5:328-331.
- [11] 赵守训.国外天然药物化学进展[A].中国科学技术协会2004年学术海南分会年会“中国生态药业与药谷建设”论文集[C].2004.
- [12] 于德泉.展望从天然产物创新药物研究[J].中国医学科学院学报,2002,24(4):335-338.
- [13] 杨秀伟.天然药物化学发展的历史性变迁[J].北京大学学报:医学版,2004,36(1):9-11.
- [14] 方圣鼎,陈仁通.21世纪植物药的开拓与创新探讨[J].中草药,2005,36(10):1571-1574.
- [15] 赵锐.谈谈天然药物与中药的新产品开发[A].2001年全国药用植物与中药院士论坛及学术讨论论文集[C].2001.
- [16] 郭爱华.天然药物的研究方向探析[J].山西中医学院学报,2006,7(2):42-43.
- [17] 赵昱,胡秀强.天然药物研究开发的未来发展趋势[J].浙江大学学报,2002,31(6):480-482.
- [18] 丁玉玲.现代药物制剂中的高新技术[J].中国药学杂志,1998(32):677-678.

海洋天然产物化学研究的历史回顾

史清文,霍长虹,李力更,张媛丽

(河北医科大学药学院 天然药物化学教研室,河北 石家庄 050017)

摘要:近年来海洋天然产物越来越引起科学家们的注意,在辽阔的海洋中存在着众多超出想象的结构新颖的化合物。在药物研究中,海洋天然产物已成为发现重要先导药物的主要源泉。现将海洋天然产物化学的发展历史进行简要的回顾。

关键词:海洋天然产物化学;海洋药物;历史回顾

中图分类号:R282.77 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2009)11-1687-09

History retrospection on chemistry research of marine natural products

SHI Qing-wen, HUO Chang-hong, LI Li-geng, ZHANG Man-li

(Department of Medicinal Natural Product Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract: Marine natural products have captured the attention of natural products chemists in recent

收稿日期:2009-05-15

作者简介:史清文(1964—),男,河北沧县人,现为河北医科大学药学院副院长,天然药物教研室主任,博士生导师,中国药学会中药与天然药物专业委员会委员。河北省高校青年骨干教师,河北医科大学学术带头人,省、校级精品课程《天然药物化学》负责人。已主持完成了国家“863”课题和国家留学基金委课题各1项。主要研究方向为天然产物中活性成分的研究。已在国际专业杂志上发表论文80余篇。应邀为国际专著撰稿4篇。曾获第9届中国药学会-施维雅药物青年化学奖、2008年度河北省自然科学二等奖(第一研究人)及河北省中医药学会科学技术一等奖(第一研究人)等。
Tel:(0311)86265634 E-mail:shiqingwen@hebm. edu. cn

years. It is increasingly recognized that a huge number and a wide array of fascinating natural products and novel chemical entities exist in the vast oceans. Marine natural products will play a dominant role in the discovery of useful leads for the development of pharmaceutical agents. The history of marine natural products was reviewed concisely in this paper.

Key words: chemistry of marine natural products; marine medicines; history retrospection

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到地球上现存的最长的植物海藻、最重的动物蓝鲸,海洋在几十亿年的演化过程中孕育了丰富多彩生物世界,成为资源最丰富、保存最完整、最具有新药开发潜力的领域。海洋约占地球表面积的 71.2%,达 3.6 亿 km²,生物总种类达 30 多万种,生物总量占地球总生物量的 87%。与对陆生生物的研究相比,人们对海洋生物的认识还相当有限,利用率不到 1%。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。

与陆地天然产物化学一样,海洋天然产物化学也是从人们对海洋生物的认识与应用开始的。人们使用海洋生物作为食物和药物已有悠久的历史。我国是世界上最早应用海洋药物的国家,早在公元一世纪的《神农本草经》中记载海洋药物约 10 种,到 1596 年李时珍的《本草纲目》则已记载 90 余种海洋药物的性味、功能和药用价值。海洋天然活性物质的研究已有 100 多年的历史,纵观其发展大致可分为 4 个阶段:1960 年以前称为孕育期,20 世纪 60~70 年代为形成期,80 年代进入快速发展期,90 年代以后为成熟期。国内曾有专家对海洋天然产物的历史、现状和未来做了一定的介绍^[1]。本文从不同的角度对海洋天然产物化学的发展历史进行简要的回顾。

1 孕育期

20 世纪 50 年代以前,海洋天然产物的研究相当缓慢,最初的研究主要集中在大型海藻类生物中。1881 年,Stanford 发现了褐藻中的多糖——褐藻胶。1884 年,Stenhouse 发现了褐藻中的甘露醇。1909 年日本学者田原对河豚鱼卵的神经毒性进行了描述,并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毒性成分,但直到 1950 年才分离到单体结晶。虽然日本津田恭介小组于 1952 年、平田义正小组于 1955 年,美国的 Woodward 小组于 1957 年和后来的后藤小组等相继分离得到了河豚毒素单体结晶,但由于技术原因一直没能确定出其正确的化学结构。

1922 年日本学者从生活在浅海泥沙中的异足索沙蚕 *Lumbrineris heteropoda* Marenzeller 体内分离到具有杀虫作用的物质,命名为沙蚕毒素(nereistoxin, I),见图 1;1934 年明确了其化学结构,1961 年完成了其人工合成;并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如杀虫双(dimehypo)、杀螟丹(cartap)、杀虫环(tiocyclam)和新农药巴丹(padan)。

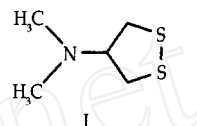


图 1 沙蚕毒素的结构

Fig. 1 Structure of nereistoxin

1945 年,意大利科学家 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*,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。由于当时缺乏必要的设备和经费,1946 年这种真菌被送到了牛津大学,牛津大学的 Abraham 教授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。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(cephalosporin natrium)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。

1953 年日本学者从日本海藻 *Digenea simplex* 中分离得到海人草酸红藻氨酸(kainic acid, II)和别红藻氨酸(γ -allo-kainic acid, III),见图 2;1955 年用经典的化学降解反应和对降解片断的合成等方法研究了它们的结构,并最终用 X 衍射确定了其立体结构^[2~6]。

20 世纪 30 年代初, Bergmann 等开始了对海绵

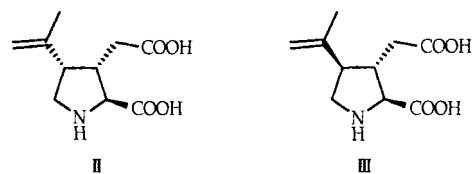


图 2 化合物 II 和 III 的结构

Fig. 2 Structures of compounds II and III

的研究^[7],直到 50 年代他们从加勒比海域生息的一种海绵 *Cryptotheca crypta* 的丙酮提取物中经反复重结晶先后得到了两种罕见的特异核苷类化合物海绵核苷 (songothymidine, IV) 和海绵尿苷 (spongouridine, V)^[8~10],见图 3,这两个化合物后来成为重要的抗病毒药物 Ara-A 和抗癌药物 Ara-C 的先导化合物。1956 年 Fox 等报道了 Spongothymidine 的全合成路径。此后,该小组又完成了 5-fluorodeoxyuridine (VI) 以及 arabinosyl 5-fluorouracil (VII) 的全合成,它们都是 Spongothymidin 的结构类似物,且具有抗肿瘤活性。

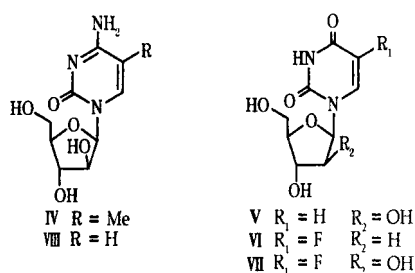


图 3 化合物 IV ~ VII 的结构

Fig. 3 Structure of compounds IV ~ VII

抗病毒海洋药物阿糖胞苷 (cytarabine, Ara-C, VIII) 在 1955 年被美国 FDA 批准用于治疗人眼单纯疱疹病毒感染。1961 年,美国的 Upjohn 小组合成了阿糖胞苷 Ara-C,并报道了其在动物实验中的抗白血病活性研究。紧接着 Ara-C 被批准为临床抗肿瘤药物,主要用于治疗急性粒细胞白血病,对恶性淋巴瘤、肺癌、消化道癌、头颈部癌也有一定的疗效。此外,Ara-C 还对病毒性眼病、带状疱疹、单纯疱疹性结膜炎有效。这是第一个由海洋天然产物衍生而来并最终成功上市的药物。

1960 年以前对于海洋生物化学成分的研究相对较少,进展也相当缓慢,一直没有引起科学界的重视。主要原因是人们普遍对海洋天然产物认识不足,而且海洋天然产物结构比较复杂,当时的测试条件尚不成熟,特别是 20 世纪 30~50 年代正值合成药物和抗生素药物的黄金年代,也挫伤了人们对海洋天然产物的研究热情。所以在 1960 年以前这段时间可以说是海洋天然产物化学的孕育时期。

2 形成期

20 世纪 60 年代海洋天然产物研究的伟大成就之一就是完成了河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX, IX, 图 4) 的结构确定。虽然河豚毒素的分子并不大,但由于其结构新颖,在有机溶剂和水中都不易溶解而仅溶于醋酸等酸性溶剂,并且在碱性和强酸性溶剂

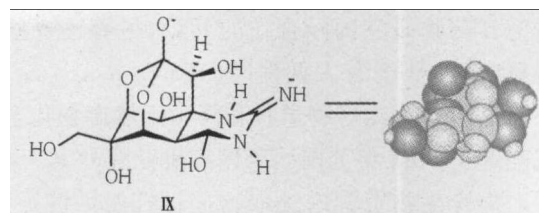


图 4 河豚毒素的结构

Fig. 4 Structure of tetrodotoxin

中不稳定,加之核磁共振技术在当时刚刚开始应用,给河豚毒素的结构鉴定带来了相当大的困难。为了确定其结构,日本的津田、平田和美国的 Woodward 3 个小组分别制备了河豚毒素的衍生物并进行 X 衍射实验,研究历经 15 年,终于在 1964 年于京都召开的第 3 届 IUPAC 国际天然产物化学会议上,3 个研究小组同时报告了 TTX 的正确结构。TTX 是一种结构很复杂的笼形原酸酯类生物碱^[11],分子中几乎所有的碳原子均有不对称取代,其独特复杂的结构和显著的生物活性吸引了大批有机合成化学家的目光,被认为是一个极富挑战性和吸引力同时也是非常令人可畏的全合成目标。1972 年日本名古屋大学的岸义人首先报道了河豚毒素外消旋体的全合成^[12]。近年来随着不对称合成有机化学的迅速发展,2003 年日本矶部稔教授率先完成了河豚毒素的不对称全合成^[13],随后又有几个小组采用不同的合成路线完成了河豚毒素的不对称全合成^[14,15]。

20 世纪 60 年代还有一个重要的发现,但以前一直没有被重视。1962 年日本科学家下村修从生活在美国西海岸近海的一种海洋生物水母 *Aequorea victoria* 中分离出了绿色荧光蛋白 (GFP)。在这种水母的体内有一种叫水母素的物质,与钙离子结合时会发出蓝光,但这道蓝光未经人所见就被一种蛋白质吸收,改发绿色的荧光。这种捕获蓝光发出绿光的蛋白质就是 GFP,后来成为当代生物化学研究最为重要的工具之一,即利用绿色荧光蛋白技术跟踪生物器官内不可见的一些生理现象,如跟踪脑细胞的活动或跟踪癌细胞的活动,为人类解决医学难题提供了宝贵的信息。下村修也因此成就获得了 2008 年度诺贝尔化学奖。

20 世纪 50 年代末至 60 年代初,随着人们生活水平的提高以及合成药物暴露出来的一些问题,特别是在 1957 年 10 月~1961 年 11 月的“反应停 (thalidomide) 事件”的出现,使人们越来越关注生态平衡、环境污染以及化学致癌、致畸的问题,出现了“回归自然”的浪潮。1967 年在美国罗德岛大学召开第一届海洋药物研讨会 (Drugs from the Sea),标

标志着海洋药物研究国际合作的开始,尽管还有些人持怀疑态度,甚至有人调侃“Dregs from the Sea”,但并没有阻碍海洋药物学科和海洋天然产物化学的迅速崛起。1968 年美国国家癌症研究院(NIC)开始着手对海洋生物资源的提取物进行抗癌活性筛选。使海洋药物的研究成为一个独立的研究领域。1969 年美国科学家 Baslow 主编的 *Marine Pharmacology* 和 Youngken 主编的 *Food-Drug from the Sea* 分别出版,书中不仅对前人的研究成果进行了总结,更重要的是预测了海洋药物的广阔前景,描绘了海洋药物的美好发展潜力。在 Baslow 和 Youngken 的推动下,随着有机化学和分析化学分离与分析技术的迅猛发展,加速了对海洋天然产物的研究。1969 年美国科学家 Weinheimer 和 Spraggins 从加勒比海柳珊瑚 *Plexaur ahomomalla* 中分离得到了质量分数高达 1.4% 的前列腺素 15R-PGA₂^[16]。前列腺素虽然具有强烈生理活性和广谱药理效应的物质,但是在自然界中存量极微,合成也很困难,这就限制了对它深入研究。而从柳珊瑚中发现了丰富的前列腺素,改变了其研究与应用的被动局面,也极大地刺激了化学界对来自海洋生物活性物质的兴趣,被认为是推动海洋药物发展的契机,从而推动了对海洋生物次生代谢产物的研究,“Drugs from the Sea”的概念开始被人们接受。正是在此背景下,20 世纪 60

年代中期美国科学家 Halstead 总结整理了海洋有毒生物的资料并出版了《世界海洋有毒和有毒腺的生物》一书,开创了海洋药物专著的先河。

进入 20 世纪 70 年代,海洋天然产物化学的发展更为迅速,海洋生物中的萜类、甾醇、生物碱类化合物相继被发现,特别是萜类化合物的发展尤为迅速。1973 年美国科学家 Scheuer 编著的第一本海洋天然产物化学专著 *Chemistry of Marine Natural Products* 出版时,书中所记载发现的倍半萜不过 40 个,二萜只有 4 个。到了 1978 年,从海藻中就发现了 60 多个倍半萜,而新的二萜有 90 多个。从海洋天然产物化学的先驱者 Scheuer、Petti 和 Faulkner 等人在 20 世纪 70 年代发表在美国化学会志(*J. Am. Chem. Soc.*)上的研究报告就可以了解当时海洋天然产物化学的发展情况:从红藻 *Laurencia filiformis* 中分离得到的 johnstonol (X) 和 prepacifrnol (XI)^[17,18];从软体动物 *Dolabella auricularia* 中分离得到的 dolatrol (XII)^[19];从软体动物 *Tridachiella diomedea* 中分离得到的 tridachlone (XIII)^[20];从加利福尼亚海湾腔肠动物 *Stylatula* sp. 中分离得到的毒性成分 stylatulide (XIV)^[21];从环节动物 *Thelepus setosus* 中分离得到的 thelepin (XV)^[22] 以及从南太平洋软珊瑚得到的西松烷型(cembrane)大环二萜 XVI 和 XVII^[23](图 5)。

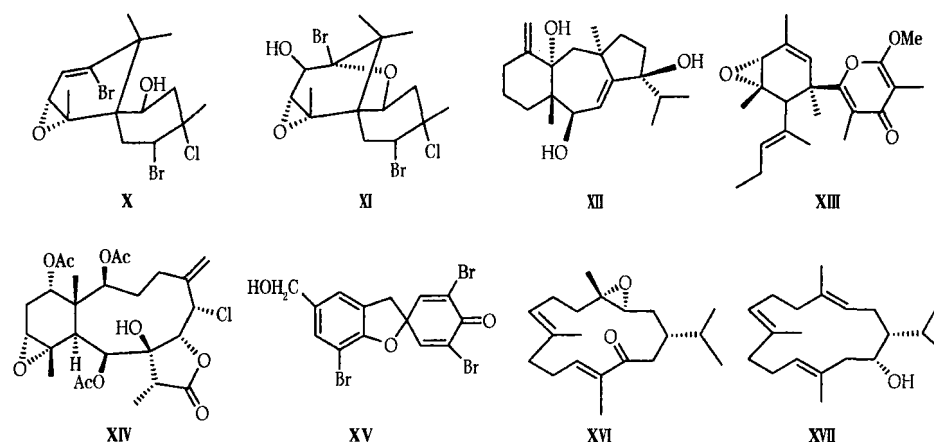


图 5 化合物 X ~ XVII

Fig. 5 Structures of compounds X—XVII

由此可见,20 世纪 70 年代海洋天然产物的研究对象主要是萜类化合物,包括卤代的单萜、倍半萜、二萜、二倍半萜以及一些卤代的 C₁₅-乙酸原类化合物^[24],大量含卤素原子的萜类有机物从海洋生物中不断地被发现,改变了以往人们认为卤代有机化合物在自然界中很少存在,甚至认为卤代有机化合物均有毒的错误看法。70 年代末 Scheuer 主编

的 *Marine Natural Products-Chemical and Biological Perspectives* (1~4 卷) 和日本化学会 1979 年编写出版的《海洋天然物化学》,标志着海洋天然产物化学已经成为一门独立的、多学科交叉的新学科,其研究内容包括海洋毒物、海洋生物药学和海洋化学生态学。1975 年第一届“国际海洋天然产物研讨会”(International Symposium on Marine Natural

Products)成功举办,以后每 3 年举行 1 次。而每 2 年举行 1 次的 GRC 海洋天然产物研讨会(Gordon Research Conference on Marine Natural Products)也逐渐成为海洋天然产物尖端研究会议。20 世纪 60~70 年代,多项海洋天然产物的重大发现引起了化学界对海洋生物活性物质的兴趣,推动了海洋药物的发展,标志着海洋天然产物研究进入了形成期。

3 快速发展期

到 20 世纪 80 年代,随着各种二维核磁技术和软离子质谱技术的逐渐应用以及分离技术手段的快速发展,加快了微量成分和复杂结构化合物测定、分析的研究进程。一些结构比较复杂、生理活性独特的海洋天然产物,如 brevetoxin(1981)、okadaic acid(1981)、bryostatin-1(1982)、palytoxin(1982)、halichondrin B(1985)、norhalichondrin A(1985)和 ciguatoxin(1989)等相继被分离并完成结构鉴定^[25~31]。

3.1 萜类化合物:1980 年从海绵 *Luffariella variabilis* 中分离得到的线型二倍半萜类化合物 manolide(XVIII,图 6)^[32],是第一个被发现具有选择性作用于磷脂酶 A₂(PLA₂)及对磷脂酶 C、鸟氨酸脱羧酶、醛糖还原酶等多种酶具有抑制作用的活性化合物^[33];其对细胞膜上 Ca²⁺ 通道也有阻滞作用,现已成为研究阻断 PLA₂ 的常规工具药。

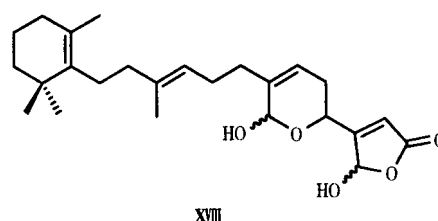


图 6 化合物 manolide 的结构

Fig. 6 Structure of manolide

3.2 海洋毒素:1981 年美籍日本科学家中西香尔从形成“赤潮”的涡鞭毛藻 *Gymnodinium brevis* 中分离出毒素成分短裸甲藻毒素 B(brevetoxin, BTX-B),并用 X 衍射法确定了其结构^[25],它是第一梯状聚醚类(polyether ladder)海洋毒素。另一个重要的海洋毒素岩沙海葵毒素(palytoxin, PTX, XIX,图 7)^[28]是从岩沙海葵 *Palythoa toxicus* 中分离得到的一个复杂的超级长链聚醚化合物,相对分子质量高达 2 677,分子式为 C₁₂₉H₂₂₁O₃₄N₃,耗费 10 年时间才于 1981 年底完成了其分子结构的测定。1982 年日本的平田义正小组和美国的 Moor 小组同时报道了其立体构型^[34,35],是光谱技术和化学方法相结合进行结构鉴定的经典例证。PTX 是目前最强的冠脉收缩剂,作用强度比血管紧张素强 100 倍。在此时期日本学者在海洋毒素方面的成就尤其引人注目,特别是日本东北大学的安元健小组和名古屋大学的平田义正小组。1989 年,安元健受世界卫生组织

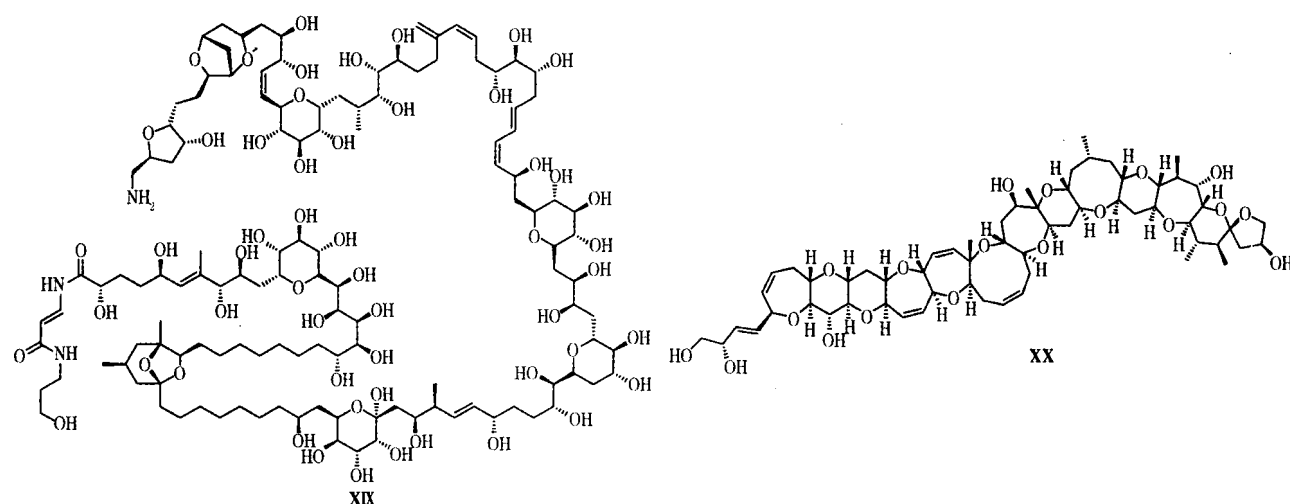


图 7 化合物 PTX 和 CTX 的结构

Fig. 7 Structure of PTX and CTX

织的委托调查法国西加鱼中毒事件的原因。从 4 000 kg 鳗鱼中纯化出 0.35 mg 西加毒素(ciguatoxin, CTX)和 0.45 mg CTX-4B,主要依靠 NMR 技术搞清了 CTX(XX)的化学结构^[31](图 7)。这一研究成果标志着海洋天然产物化学进入了快速发展期。

3.3 肽类:20 世纪 80 年代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。1988 年从加勒比海被囊动物 *Trididemnum solidum* 中分离出来一组具有抗病毒和细胞毒活性的环状缩肽化合物膜海鞘素(didemnins)^[36]。Didemnin B 的体内筛选结果表明其具有强烈的抗 P₃₈₈ 白血病和 B₁₆ 黑色素瘤活性。Didemnin B 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 didemnin B 已经完成人工全合成。来自地中海海鞘 *Aplidium albicans* 的一种抗肿瘤环肽,脱氢膜海鞘素 dehydrodidemnin B (XXI, 商品名 Aplidin, 图 8), 是 didemnin B 的二级代谢产物,但毒性和活性发生很大变化。Aplidin 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,其活性是 didemnin B 的 20 倍,是紫杉醇的 80 倍,且没有心脏毒性。1991 年 aplidin 投入到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^[1],是第 2 个最有希望进入医药市场的海洋药物^[36]。

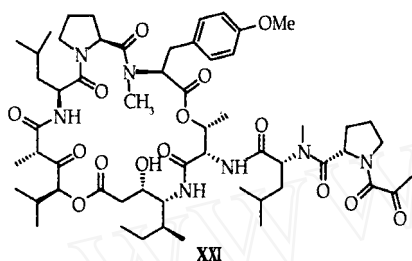


图 8 化合物 aplidin 的结构

Fig. 8 Structure of aplidin

1989 年美国亚里桑那州立大学的 Pettit 教授领导的研究组对印度洋海兔 *Dolabella auricularia* 抗肿瘤活性多肽展开研究,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,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 和 15 的 IC₅₀ 值分别为 0.059 nmol/L 和 2.9 nmol/L。Dolastatin 10 已进入治疗乳腺癌、肝癌、实体肿瘤和白血病的 II 期临床研究^[37,38]。

3.4 生物碱类:1988 年以来,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 cephalostatin 1 (XXII, 图 9) 是 NCI 筛选的抗癌活性最强的天然产物之一^[39]。

由于大量抗生素的滥用,使很多细菌产生了耐药性。而海洋独特的微生物被认为是人类最可能利用的海洋药物资源,寻找新一代抗生素的希望已寄托在海洋微生物上。1986 年 Schieher 从海洋真菌

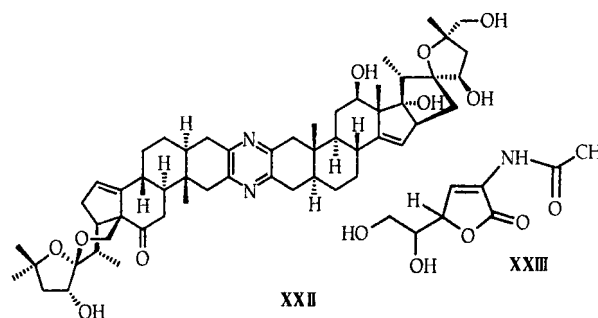


图 9 化合物 XXII、XXIII 的结构

Fig. 9 Structure of compounds XXII and XXIII

Leptosphaeria oraemaris 中分到一个具有抗菌活性的天然产物 leptosphaerin (XXIII, 图 9)^[40]。

20 世纪 80 年代海洋天然产物化学的研究已经不再是单纯地追求发现新的化学结构,而是与生物活性密切结合,发现了大量结构复杂、生理活性独特的海洋天然产物,特别是海洋食品引起中毒的相关研究取得了突破性进展,标志着海洋药物的研究开始进入了一个崭新的历史时期,即快速发展期。1986 年西班牙 Zeltia 生物制药集团成立了专门研发海洋抗肿瘤药物的 PharmaMar 公司,该公司开发的 Et-743 (商品名 Yondelis[®]) 已于 2007 年 7 月被欧洲药物管理局 (European Medicines Agency, EMEA) 批准用于治疗软组织恶性肉瘤,成为第一个现代海洋药物。该公司目前还有 4 个海洋药物处于临床研究中,这说明西班牙在海洋药物的研发方面已经走在了世界前列。从 1984 年开始,美国加州圣地亚哥分校的 Faulkner 每年写一篇关于过去一年中海洋天然产物进展的综述发表在 *Natural Products Reports* 上,一直连续了 18 年。现在此项工作由 6 位新西兰的学者共同继续来完成。

4 成熟期

进入 20 世纪 90 年代以来,药物的开发越来越困难,由于人类长期服用药物而产生的耐药性致使每年新药上市的速度几乎等于老药被淘汰的速度。所以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。于是很多国家把更多的目光投向了海洋这个“蓝色药物”的摇篮。海洋天然产物研究以前所未有的高速度发展,迎来了海洋药物及海洋天然产物研究的又一次高潮。

1992 年,代表着现代鉴定技术的 NMR-MS 应用于天然产物化学结构研究中最高应用水平的刺尾鱼毒素 (maitotoxin, MTX, XXIV, 图 10) 的结构鉴定圆满完成。MTX 的相对分子质量达 3 422, 分子式

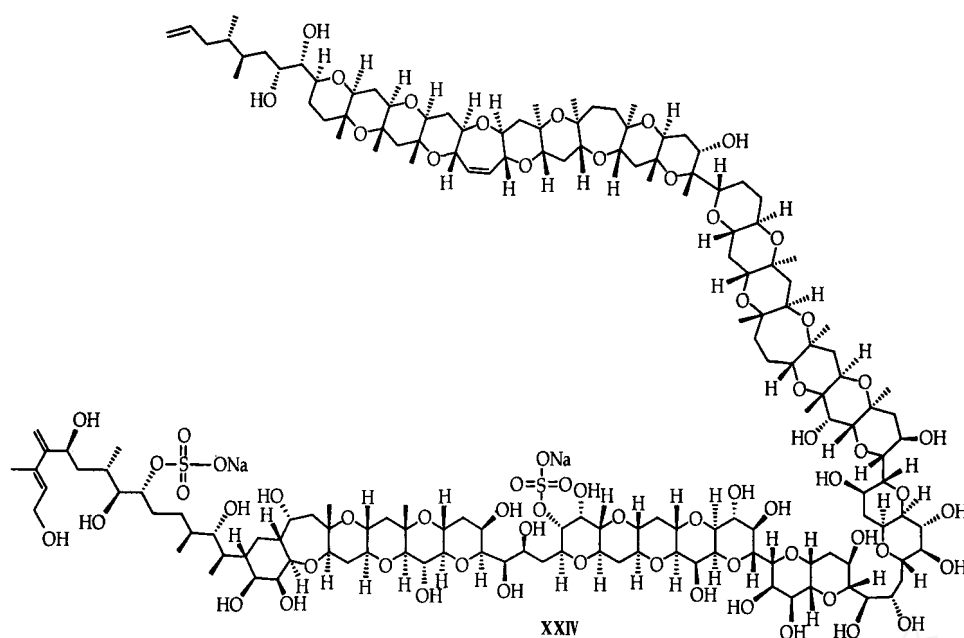


图 10 化合物 MTX 的结构

Fig. 10 Structure of MTX

为 $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$,是目前被发现的最复杂的一个聚醚梯类化合物,它的结构鉴定把现代鉴定技术推上了一个新的高度。MTX 是非蛋白毒素中毒性最强的物质,其毒性比河豚毒素强约 200 倍,比岩沙海葵纱强 9 倍。1 mg MTX 可以致 100 万只小鼠于死亡。MTX 属于典型的钙通道激动剂,可增加细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性,是研究钙通道药理作用的特异性工具药。

1995 年安元健又从涡鞭毛藻中分离鉴定出 5 个 PTX 的类似物、16 个 CTX 的同系物以及 dinophysistoxin-1、pectenotoxins、yessotoxins、polycavernoside-A、azaspiracid 和 prymnesins。1995 年日本的中村从涡鞭毛藻 *Symbiodinium* sp. 中分离鉴定出 62 元环的大环内酯类化合物 zooxanthellatoxin A (ZT-A, XXV) 和 zooxanthellatoxin B (ZT-B, XXVI)^[41,42] (图 11)。安元健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,主要依靠 2D-NMR 和 MS/MS。目前,毫克级以下的复杂海洋天然产物的分离、纯化、结构鉴定都已不再成为问题^[43]。

海洋天然产物化学发展的同时也极大地推动了有机合成化学的发展。岸义人小组于 1994 年完成了 PTX 的全合成,该化合物是目前完成全合成的有机化合物中相对分子质量最大、手性碳最多的一个化合物,它的合成堪称有机合成化学界的珠穆朗玛峰而被列为化学史上最优秀的成果^[44]。1996 年美国的 Corey 完成了大环内酯生物碱 Et-743 的全合

成^[45,46];Nicolatou 花费 12 年时间于 1995 年完成了 BTX-B 的全合成^[47],花费 10 年的时间于 1998 年完成了 BTX-A 的全合成^[48];2001 年日本东北大学的平间正博完成了 CTX 的全合成^[49,50]。这些成果充分展示了海洋天然产物的特性和应用价值以及对其他相关学科的推动作用。

5 结语与展望

海洋生物的生存环境与陆生生物迥然不同,如高压、高盐、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。生物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自身的显著特点,从而造成海洋生物次级代谢的途径和酶反应机制与陆地生物几乎完全不同。海洋生物次级代谢产物结构的多样性远远超出了人们的想象,如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,如二氯代亚胺基、异氰基和环硫醚等。这些结构独特的海洋生物次级代谢产物因有很强的生物活性和独特作用机制,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,如河豚毒素已广泛应用在钠离子通道药理学研究;大田软海绵酸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。

目前从海洋生物中发现的海洋天然产物超过

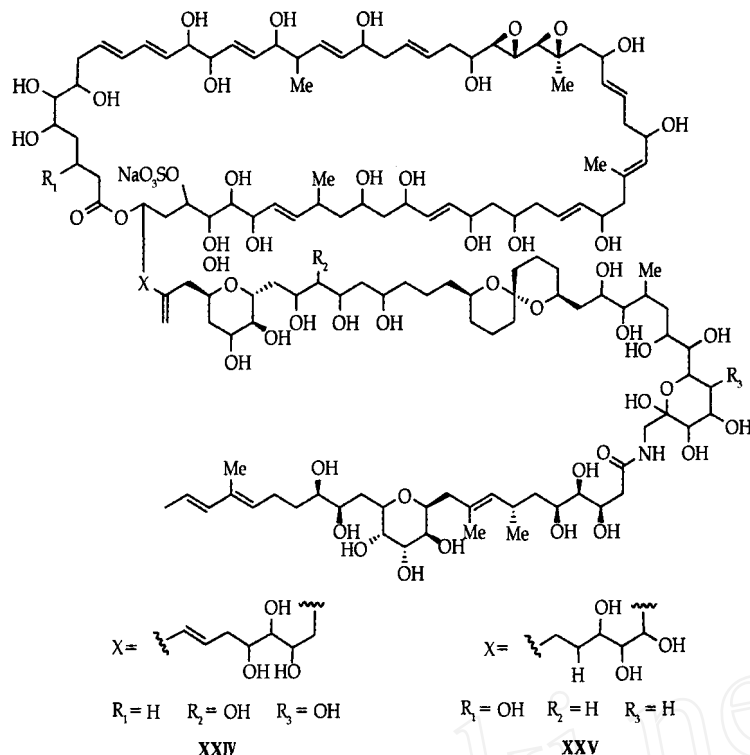


图 11 化合物 XXIV、XXV

Fig. 11 Structures of compounds XXIV and XXV

19 000种,现在每年大概有 600~800 个新的海洋天然产物被发现(在 1977—1987 年大约发现 2 500 个新的海洋天然产物,2007 年 961 个新化合物^[51],结构千差万别,按照化学结构分类主要有:烃类、萜类、生物碱类、甾体类、多肽、聚醚类、大环内酯类、前列腺素类、多糖类以及一些海洋生物中特有的结构类型。第一个作为镇痛药用于治疗慢性脊骨损伤的海洋药物 ziconotide(商品名 Prialt,源于芋螺 *Conus magus* 的肽类毒素)已成功通过 III 期临床,并于 2004 年获得了美国 FDA 证书。第 2 个海洋药物 trabectedin(商品名 Yondelis/Ecteinascidin-743/ET-743,源于加勒比海海鞘 *Ecteinascidia turbinata*)已于 2007 年获得欧洲药品管理局批准用于治疗软组织肉瘤。另外,已有超过 45 个海洋天然药物进入临床试验,如源于海绵的萜类抗炎物质 manolide,以及作用机制与紫杉醇类似的抗肿瘤物质 discodermolide 和源于海鞘的 didemins 等已作为抗癌药进入 II 期临床试验。还有一些海洋天然产物,特别是大环内酯类和含噁唑环或咪唑环的环肽类,其结构与迄今所有使用的抗癌药物结构类型都不相同,而它们的抗癌活性却更为强烈,已构成了一类完全新型有前途的抗癌物质或先导化合物,开发前景非常乐观^[52~54]。新一代抗癌药物来自海洋势必将成为现实,寻找新一代抗生素药物也寄托在海洋生

物上。而这些活性成分的分离、结构鉴定、化学合成或结构修饰,对所有的药物化学家将是一项既刺激又具挑战性的工作。

海洋是大自然赋予天然产物化学家进行药物研究的广阔领域,3.6 亿 km² 的浩瀚海洋中存在着众多超出想象的结构新颖的化合物,海洋天然产物已经成为发现新型药物和重要先导药物的主要源泉,相信占地球总生物量 87% 的蓝色海洋必将成为人类的大药房。

参考文献:

- [1] 郭跃伟. 海洋天然产物和海洋药物研究的历史、现状和未来 [J]. 自然杂志, 2009, 31(1): 27-32.
- [2] Mruakami S, Akemoto T, Shimizu Z. The effective principle of *Digenea simplex* Ag. I. Separation of the effective fraction by liquid chromatography [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1953, 73: 1026-1028.
- [3] Ueno Y, Nawa H, Ueyanagi J, et al. Studies on the active compounds of *Digenea simplex* Ag. and related compounds [J]. *Pharmacol Soc Jpn*, 1955, 75: 807-809.
- [4] Morimoto H. Stereochemical structures of kainic acid and its isomers [J]. *Proceed Jp Acad*, 1955, 31(6): 372-377.
- [5] Nitta I, Watase H, Tomiie Y. Structure of kainic acid and its isomer, allokainic acid [J]. *Nature*, 1958, 181: 761-762.
- [6] Parsons A F. Recent developments in kainoid amino acid chemistry [J]. *Tetrahedron*, 1996, 52(12): 4149-4174.
- [7] Bergmann W, Johnson T B. The chemistry of marine animals. I. The sponge *Microciona pralifera* [J]. *Z Physiol Chem*, 1933, 222: 220-226.
- [8] Bergmann W, Feeney R J. The isolation of a new thymine pentoside from sponges [J]. *J Am Chem Soc*, 1950, 72: 2809-2810.
- [9] Bergmann W, Feeney R J. The nucleosides of sponges. I

- [J]. *J Org Chem*, 1951, 16: 981-987.
- [10] Bergmann W, Burke D C. Spongothymidine and spongouridine [J]. *J Org Chem*, 1955, 20: 1501-1507.
- [11] 平田义正. 天然物有机化学 [M]. 东京: 岩波书店, 1981.
- [12] Kishi Y, Aratani M, Ukuyama T, et al. Synthetic studies on tetrodotoxin and related compounds. IV. Stereospecific total synthesis of DL-tetrodotoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 1972, 94 (26): 9219-9221.
- [13] Ohyabu N, Nishikawa T, Isobe M. First asymmetric total synthesis of tetrodotoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125 (29): 8798-8805.
- [14] Sato K, Asak S, Sugita N, et al. Novel and stereocontrolled synthesis of (±)-tetrodotoxin from myo-inositol [J]. *J Org Chem*, 2005, 70(20): 7496-7504.
- [15] Hinman A, Bois J D. A stereoselective synthesis of (-)-tetrodotoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125 (38): 11510-11511.
- [16] Weinheimer A J, Spraggins R L. The occurrence of two new prostaglandin derivatives (15-epi-PGA₂ and its acetate, methyl ester) in the Gorgonian *Plexaura homomalla* Chemistry of Coelenterates. XV [J]. *Tetrahed Lett*, 1969, 10(18): 5185-8188.
- [17] Sims J J, Fenical W. Marine natural product I. Johnstonol, a sesquiterpene from red alga *Laurencia filiformis* [J]. *J Am Chem Soc*, 1971, 93(15): 3774-3775.
- [18] Sims J J, Fenical W. Marine natural product IV. Prepaci-frol, a sesquiterpene from red alga *Laurencia filiformis* [J]. *J Am Chem Soc*, 1973, 95(3): 972.
- [19] Pettit G R, Ode R H, Herald C L, et al. Antineoplastic agent 46. The isolation and structure of dolatrol [J]. *J Am Chem Soc*, 1976, 98(11): 4677-4678.
- [20] Ireland C, Faulkner D J, Matsumoto G K, et al. Tridachlone, a propionate-derived metabolite of the Opisthobranch mollusc *Tridachiella diomedea* [J]. *J Am Chem Soc*, 1978, 100(3): 1002-1003.
- [21] Wratten S J, Faulkner D J, Hirotsu K, et al. Stylatulide, a sea pentoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 1977, 99(5): 2824-2825.
- [22] Higa T, Scheuer P J. Thelepin, a new metabolite from the marine annelid *Thelepus setosus* [J]. *J Am Chem Soc*, 1974, 96(7): 2246-2248.
- [23] Ravi B N, Scheuer P J. Cembranoid diterpenes from a South Pacific soft coral [J]. *J Org Chem*, 1978, 43(11): 2127-2131.
- [24] Faulkner D J. Interesting aspects of marine natural products chemistry [J]. *Tetrahedron*, 1977, 33: 1421-1443.
- [25] Lin Y Y, Risk M, Ray S M, et al. Isolation and structure of brevetoxin B from the "red tide" dinoflagellate *Ptychodiscus brevis* (*Gymnodinium breve*) [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 6773-6775.
- [26] Tachibanat K, Scheuer P J. Okadaic acid, a cytotoxic polyether from two marine sponges of the genus *Halichondria* [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 2469-2471.
- [27] Pettit G R, Herald C L, Doubek D L, et al. Isolation and structure of bryostain 1 [J]. *J Am Chem Soc*, 1982, 104: 6846-6848.
- [28] Moore R E, Bartolini G. Structure of palytoxin [J]. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 2491-2494.
- [29] Uemura D, Ueda K, Hirata Y, et al. Further studies on palytoxin. II. structure of palytoxin [J]. *Tetrahed Lett*, 1981, 22: 2781-2784.
- [30] Uemura D, Takahashi K, Yamamoto T. Norhalichondrin A, an antitumor polyether macrolide from a marine sponge [J]. *J Am Chem Soc*, 1985, 107: 4796-4798.
- [31] Murata M, Legrand A M, Ishibashi Y, et al. Structures of ciguatoxin and its congener [J]. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 8929-8932.
- [32] Silva E D, Scheuer P J. Manoalide, an antibiotic sesterterpene noid from the marine sponge *Luffariella variabilis* (Pole-jaeff) [J]. *Tetrahed Lett*, 1980, 21: 1611-1614.
- [33] Jacobs R S, Culver P, Langdon R, et al. Some pharmacological observations on marine natural products [J]. *Tetrahedron*, 1985, 41: 981-984.
- [34] Cha J K, Christ W J, Finan J M, et al. Stereochemistry of palytoxin. Part 4. Complete structure [J]. *J Am Chem Soc*, 1982, 104: 7369-7371.
- [35] Scheuer P J. Ciguatera and its off-shoots-chance encounters en route to a molecular structures [J]. *Tetrahedron*, 1994, 50(1): 3-18.
- [36] Vera M D, Joullie M M. Natural products as probes of cell biology: 20 years of didemnin research [J]. *Med Res Rev*, 2002, 22: 102-145.
- [37] Pettit G R, Kamano Y, Dufresne C, et al. Isolation and structure of the cytostatic linear depsipeptide dolastatin 15 [J]. *J Org Chem*, 1989, 54: 6005-6006.
- [38] Pettit G R. The dolastatins [J]. *Fortschr Chem Org Naturst*, 1997, 70: 1-79.
- [39] Pettit G R, Inoue M, Kamano Y, et al. Antineoplastic agents. 147. Isolation and structure of the powerful cell growth inhibitor cephalostatin 1 [J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110: 2006-2007.
- [40] Schiehsler G A, White J D, Mastsumoto G, et al. The structure of leptosphaerin [J]. *Tetrahed Lett*, 1986, 46 (27): 5587-5590.
- [41] Nakamura H, Asari T, Murai A, et al. Zooxanthellatoxin-A, a potent vasoconstrictive 62-membered lactone from a symbiotic dinoflagellate [J]. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 550-551.
- [42] Nakamura H, Asari T, Fujimaki K, et al. Zooxanthellatoxin-B, vasoconstrictive congener of zooxanthellatoxin-A from a symbiotic dinoflagellate *Symbiodinium* sp [J]. *Tetrahed Lett*, 1995, 36: 7255-7258.
- [43] Yasumoto T. The chemistry and biological function of natural marine toxins [J]. *Chem Rec*, 2001, 1: 228-242.
- [44] Yoshito K. Palytoxin, an inexhaustible source of inspiration-personal perspective [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58: 6239-6258.
- [45] Corey E J, Gin D Y, Kania R S. Enantioselective total synthesis of ecteinascidin 743 [J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 9202-9203.
- [46] Cuevas C, Pérez M, Martin M J, et al. Synthesis of ecteinascidin ET-743 and phthalascidin Pt-650 from cyanosafrafin B [J]. *Org Lett*, 2000, 2: 2545-2548.
- [47] Nicolaou K C, Theodorakis E A, Rutjes F. Total synthesis of brevetoxin-B [J]. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 1171-1174.
- [48] Nicolaou K C, Yang Z, Shi G Q, et al. Total synthesis of brevetoxin A [J]. *Nature*, 1998, 392: 264-269.
- [49] Hirama M, Oishi T, Uehara H, et al. Total synthesis of ciguatoxin CTX3C [J]. *Science*, 2001, 294(30): 1904-1907.
- [50] Inoue M, Miyazaki K, Uehara H, et al. First- and second-generation total synthesis of ciguatoxin CTX3C [J]. *PNAS*, 2004, 101(33): 12013-12018.
- [51] Blunt J W, Copp B R, Hu W P, et al. Marine natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2009, 26: 170-244.
- [52] Newman D J, Cragg G M. Advanced preclinical and clinical trials products and related compounds from marine sources [J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11: 1693-1713.
- [53] Haefner B. Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates [J]. *Drug Discovery Today*, 2003, 8: 536-544.
- [54] Heckrodt T J, Mulzer J. Marine natural products from *Pseudopterogorgia elisabethae*; structures, biosynthesis, pharmacology, and total synthesis [J]. *Top Curr Chem*, 2005, 244: 1-41.