

- new tirucallane triterpenoids [J]. *J Org Chem*, 1981, 46 (20): 4085-4088
- [18] Purushothaman K K, Duraiswamy K, Connolly D, *et al*. Triterpenoids from *Walsura piscidia* [J]. *Phytochemistry*, 1985, 24(10): 2349-2354
- [19] Govindachari T R, Krishna Kumari G N, Suresh G, *et al*. Triterpenoids from *Walsura piscidia* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 39(1): 167-170
- [20] Wu J, Yang S X, Li M Y, *et al*. Limonoids and tirucallane derivatives from the seeds of a krishna mangrove, *Xylocarpus moluccensis* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(4): 644-649
- [21] Kumar V, Niyaz N M M, Wickramaratne D B M, *et al*. Tirucallane derivatives from *Paramignya monophylla* fruits [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(4): 1231-1233
- [22] Gray A I, Bhandari P, Waterman P G. New protolimonoids from the fruits of *Phellodendron chinense* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(6): 1805-1808
- [23] Yan C, Wang Y, Du H, *et al*. A new triterpenoid from the fruits of *Phellodendron chinense* var. *glabriusculum* Schneid [J]. *Chin J Chem*, 2008, 26(7): 1343-1345
- [24] Sherman M M, Borris R P, Ogura M, *et al*. 3S, 24S, 25 Trihydroxytirucallene from *Ailanthus excelsa* [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(7): 1499-1501
- [25] Grosvenor S N J, Macoll K, McLean S, *et al*. Tirucallane, apotirucallane, and octanorapotirucallane triterpenes of *Simarouba amara* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(9): 1315-1318
- [26] Arisawa M, Fujita A, Morita N, *et al*. Triterpenes from *Simaba multiflora* [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(12): 3301-3303
- [27] Wang L Y, Wang N L, Yao X S, *et al*. Euphane and tirucallane triterpenes from the roots of *Euphorbia kansui* and their *in vitro* effects on the cell division of xenopus [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(5): 630-633
- [28] Xu W D, Zhu C G, Cheng W, *et al*. Chemical constituents of the roots of *Euphorbia micractina* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(9): 1620-1626
- [29] Haba H, Lavaud C, Magid A A, *et al*. Diterpenoids and triterpenoids from *Euphorbia retusa* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(7): 1258-1264
- [30] Liu Y H, Abreu P. Tirucallane triterpenes from the roots of *Ozoroa insignis* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(13): 1309-1315
- [31] Makino M, Motegi T, Fujimoto Y. Tirucallane type triterpenes from *Juliania adstringens* [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(7): 891-896
- [32] Hou Y, Cao S, Brodie P J, *et al*. Euphane triterpenoids of *Casipourea lanceolata* from the Madagascar rainforest [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(5-6): 669-674
- [33] Liang G Y, Gray A I, Waterman P G. Tirucallane and oleanane triterpenes from the resin of *Aucoumea klaineana* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(7): 2283-2286
- [34] Kamperdick C, Lien T P, Adam G, *et al*. Apotirucallane and tirucallane triterpenoids from *Luvunga sarmentosa* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(5): 675-678
- [35] Huang H C, Tsai W J, Morris-Natschke S L, *et al*. Sapir-musaponins F J, bioactive tirucallane type saponins from the galls of *Sapindus mukorossi* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(5): 763-767
- [36] Jolad S D, Hoffmann J J, Cole J R, *et al*. Constituents of *Trichilia hispida* (Meliaceae) 2. A new triterpenoid, hispidone, and bourjotinolone A [J]. *J Org Chem*, 1980, 45(15): 3132-3135
- [37] Sang Y S, Zhou C Y, Lu A J, *et al*. Protolimonoids from *Melia toosendan* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(5): 917-920
- [38] Ukiya M, Akihisa T, Tokuda H, *et al*. Sunpollenol and five other rearranged 3,4-seco-tirucallane type triterpenoids from sunflower pollen and their inhibitory effects on epstein barr virus activation [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(11): 1476-1479
- [39] Liu H, Heilmann J, Rali T, *et al*. New tirucallane type triterpenes from *Dysoxylum variable* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(2): 159-163
- [40] Yang S M, Ma Y B, Luo X D, *et al*. Two new tetranortriterpenoids from *Amoora dasyclada* [J]. *Chin Chem Lett*, 2004, 15(10): 1187-1190
- [41] Chun Y, Cordell G A, Cox P J, *et al*. Wallenone, a C₃₂ triterpenoid from the leaves of *Gyrinops walla* [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(3): 753-755

天然产物中蛋白酪氨酸激酶抑制剂的研究进展

朱文君, 杨国红*, 林梦感, 王奇巍, 杨义芳*

(上海医药工业研究院 中药研究室, 上海 200040)

摘要: 蛋白酪氨酸激酶作为抗肿瘤药物的靶点, 在肿瘤的治疗中具有重要意义。天然产物中蛋白酪氨酸激酶抑制剂的寻找越来越受关注。就近年来文献报道的天然产物中蛋白酪氨酸激酶抑制剂按其结构类型加以综述, 其结构类型包括酚类、醌类、生物碱、甾醇等, 其中酚类数量较多, 尤其是含有多个羟基的芳环加一个侧链的化合物, 同时, 一些比较有特点的海洋类化合物也显示了较好活性。

关键词: 天然产物; 蛋白酪氨酸激酶抑制剂; 抗肿瘤

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)10-1739-06

Advances in studies on protein tyrosine kinases inhibitors from natural products

ZHU Wenjun, YANG Guohong, LIN Menggan, WANG Qiwei, YANG Yifang

(Department of Chinese Materia Medica, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China)

Key words: natural products; protein tyrosine kinases (PTKs) inhibitors; antitumor

①收稿日期: 2010-01-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30901852); 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2009ZX09301-007)

作者简介: 朱文君, 女, 硕士研究生, 研究方向为天然产物活性成分研究。

* 通讯作者 杨国红 Tel: (021) 62479808-217 E-mail: yangguohong2001@yahoo.com.cn

蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinases, PTKs) 是一种能选择性地使不同底物酪氨酸残基磷酸化的酶, 可大致分为受体酪氨酸激酶 (如 EGFR、PDGFR、FGFR)、非受体酪氨酸激酶 (如 Src、ABL、FAK) 以及 IR 和 Janus 激酶等。虽然磷酸化的酪氨酸仅占体内磷酸化氨基酸的 0.5%, 但是一系列证据表明, 酪氨酸磷酸化在许多细胞调节过程中起着重要作用。

自从 1978 年第 1 个 PTK-Rous 肉瘤病毒 V-src 原癌蛋白被发现以来, 大量的 PTKs 被报道, 进而其生物调节机制得到阐明。正常情况下, 细胞的酪氨酸激酶磷酸化作用是由酪氨酸激酶和酪氨酸磷酸酶拮抗调节, 维持平衡的。但是, 在基因突变、基因融合、自分泌和旁分泌循环等病理条件下, 会导致 PTKs 的持续活化, 从而阻断了其对细胞分化、生长和凋亡等的调节功能, 诱发肿瘤。鉴于酪氨酸激酶在肿瘤分子病原学上的重要作用, 强效的 PTKs 抑制剂可能在肿瘤的治疗中有着重要意义。

近年来, PTKs 广泛地被作为抗肿瘤药物的靶点, 小分子的 PTKs 抑制剂研究已成为抗肿瘤研究领域的重要课题之一, 尤其是天然产物中 PTKs 抑制剂的寻找越来越受关注。本文就近年来文献报道的天然产物中 PTKs 小分子抑制剂按其结构类别加以综述。

1 酚类化合物

1.1 单个酚类化合物: Erbstatin (**1**) 是酪氨酸酶的类似物, 为放线菌链霉菌属 *Streptomyces* sp. 的次级代谢产物, 是活性较强的 PTKs 抑制剂。同时, 其能较好地抑制血管内皮细胞生长, IC_{50} 为 $3.6 \mu\text{mol/L}$ ^[1]。Tyrphostins (**2**) 是与 **1** 相关的一系列苯亚甲基丙二腈化合物, 在对 A-431 细胞的 PTKs 抑制实验中, 其显示出了比 **1** 更强的抑制活性^[2]。

1.2 多个苯酚类化合物: Lin 等^[3] 研究表明苏木精 (hematoxylin, **3**) 是有效的 c-Src 蛋白抑制剂, 也是与 ATP 结合的广谱 PTKs 竞争性抑制剂。进一步研究发现, **3** 的抑制行为主要作用于 PTKs 的磷酸化以及其下游的一些信号途径。从 *Heamatoxylon campechianum* L. 中分离得到的苏木精类似物也有良好的 PTKs 抑制活性。

从热带雨林植物 *Polyscias murrayi* F. Muell. 中提取到的 3-(4-hydroxyphenyl)-propanoic acid 系列化合物 (**4**~**6**) 对 ITK (interleukin 2 inducible T-cell kinase) 有较好抑制作用, ITK 是 Tec 家族中重要的非受体酪氨酸激酶^[4]。同时, Hur 等^[5] 报道了同类型化合物 (-)-**3**, 5-dicaffeoyl-mucic acid (**7**) 也具有 PTKs 抑制活性。

Oyama 等^[6] 从一株来自马来西亚植物的腔胞纲丝裂真菌 *Coleophoma* sp. 的代谢产物中得到一个新颖的十一烷基间苯二酚二聚体化合物 (**8**), 以及 altenusin (**9**) 和 balanol (**10**)。对 **8** 药理活性测试中, 发现其对 cFMS 受体的 IC_{50} 为 $0.4 \mu\text{mol/L}$ 。**8** 和 **9** 具有很强的 PTKs 抑制活性, **9** 为特异性的强效 PTKs 抑制剂, 其抑制 pp60^{src} 的 IC_{50} 为 $20 \mu\text{mol/L}$; **10** 对 cFMS 受体的 IC_{50} 为 1 nmol/L 。

来源于立枯丝核菌 *Rhizoctonia solani* 的 BE 23372M (**11**) 具有较强的 EGFR 抑制活性, 其 IC_{50} 在 $0.02 \sim 0.03 \mu\text{mol/L}$ ^[7]。

1.3 海洋溴酚类化合物: 这是一类从海洋植物松节藻 *Rhodomela confervoides* (Huds.) Lamour. 中提取得到的化合物 (**12**~**18**)。它们均对 PTKs 有一定的抑制作用: 在质量浓度为 $1 \mu\text{g/mL}$ 时, 其对 PTKs 的抑制率分别为: 45.6%、67.6%、53.8%、70.1%、44.4%、71.4%、80.1%, 可用于高表达 G kit 受体的恶性肿瘤的防治^[8]。

1.4 芪类化合物: Robert 等^[9] 发现从大戟科 *Euphorbia lagascae* L. 的种子中分得的 piceatannol (**19**) 具有抑制 p40、p56^{lck} PTK 活性。

Gamini 等^[10] 从虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb et Zucc. 中提取得到白藜芦醇 (resveratrol, **20**), 具有竞争性抑制 p56^{lck} PTK 的活性, IC_{50} 值为 60 mg/L 。同时, 研究者将其 PTKs 抑制能力与虎杖苷、白藜芦醇苷进行比较, 发现两个苯环上的游离羟基的存在对抑制 PTKs 是必需的。具有抑制 PTKs 活性的酚类化合物的结构式见图 1。

2 醌类化合物

2.1 蒽醌类化合物: Hiranthji 等^[11] 从虎杖中提取到大黄素 (emodin, **21**), 是一种活性很强的 p56^{lck} PTK 抑制剂, IC_{50} 为 5 mg/L 。同时, 研究者进一步发现, 大黄素甲醚以及大黄素-8-O-葡萄糖几乎无活性, 由此说明, G-6 以及 G-8 位上羟基对于 PTKs 抑制活性具有重要作用。

Paecilquinones (**22**~**28**)^[12] 是一系列从拟青霉属 *Paecilomyces carneus* P-177 肉汤中分离得到的化合物, 均具有一定的 PTKs 抑制活性。除 **27** 外, 其他化合物都有较强的 EGFR 抑制活性。其中 **22** 和 **24** PTKs 抑制活性最强, 对 v-Abl 作用的 IC_{50} 分别为 0.59 、 $0.56 \mu\text{mol/L}$; 对 c-Src 作用的 IC_{50} 分别为 2 、 $9 \mu\text{mol/L}$ 。

2.2 苯醌类化合物: Clavilactones^[13] 是一类从 *Clitocybe clavipes* (Pers.) Fr. 分离出的苯醌大环类脂真菌代谢产物, 其中包括 clavilactones A (**29**)、B (**30**) 和 D (**31**)。这 3 种物质均有 PTKs 活性, 且对 Ret/ptd、EGFR 活性较强, 而对 v-Abl 与 p34^{cdc2} 蛋白抑制活性较弱。**31** 是其中活性最强的, 对 Ret/ptd、EGFR、v-Abl、p34^{cdc2} 的 IC_{50} 分别为 2.8 、 5.5 、 81.3 、 $128 \mu\text{mol/L}$ 。**30** 表现为 EGFR 的非竞争性 ATP 抑制剂。**31** 还能选择性的抑制 A431 细胞的生长。Clavilactones 类苯醌大环类脂类化合物结构与其他 PTKs 化合物有较大差异, 具有较新的结构母核。

2.3 萘醌类化合物: Halenaquinone (**32**) 及其衍生物是从海绵 *Xestospongia carbonaria* 中分离得到的海洋类聚酮 (marine polyketide) 化合物^[14]。其表现出较好的 pp60^{src} 抑制活性, IC_{50} 约为 $1.5 \mu\text{mol/L}$ 。同时, **32** 也具有一定的 EGFR 抑制活性, IC_{50} 约为 $19 \mu\text{mol/L}$ 。**32** 能阻止细胞的发芽繁殖, 包括阻止许多种致瘤性 PTK 的转化。 β -羟基异戊酰紫草素 (**33**) 能选择性的抑制慢性粒细胞性白血病 Bcr-Abl 融合基因, 并且能够强烈的抑制细胞凋亡^[15]。

2.4 苯醌类连氮化合物: Diaz 等^[16] 从 *Dysidea avara* 分到一系列倍半萜苯醌连氮化合物, 对其做 pp60^{src} PTK 活性测试, 发现只有 melemeleone B (**34**) 显示出了中度 PTKs 抑制活性, 其 IC_{50} 约为 $28 \mu\text{mol/L}$ 。

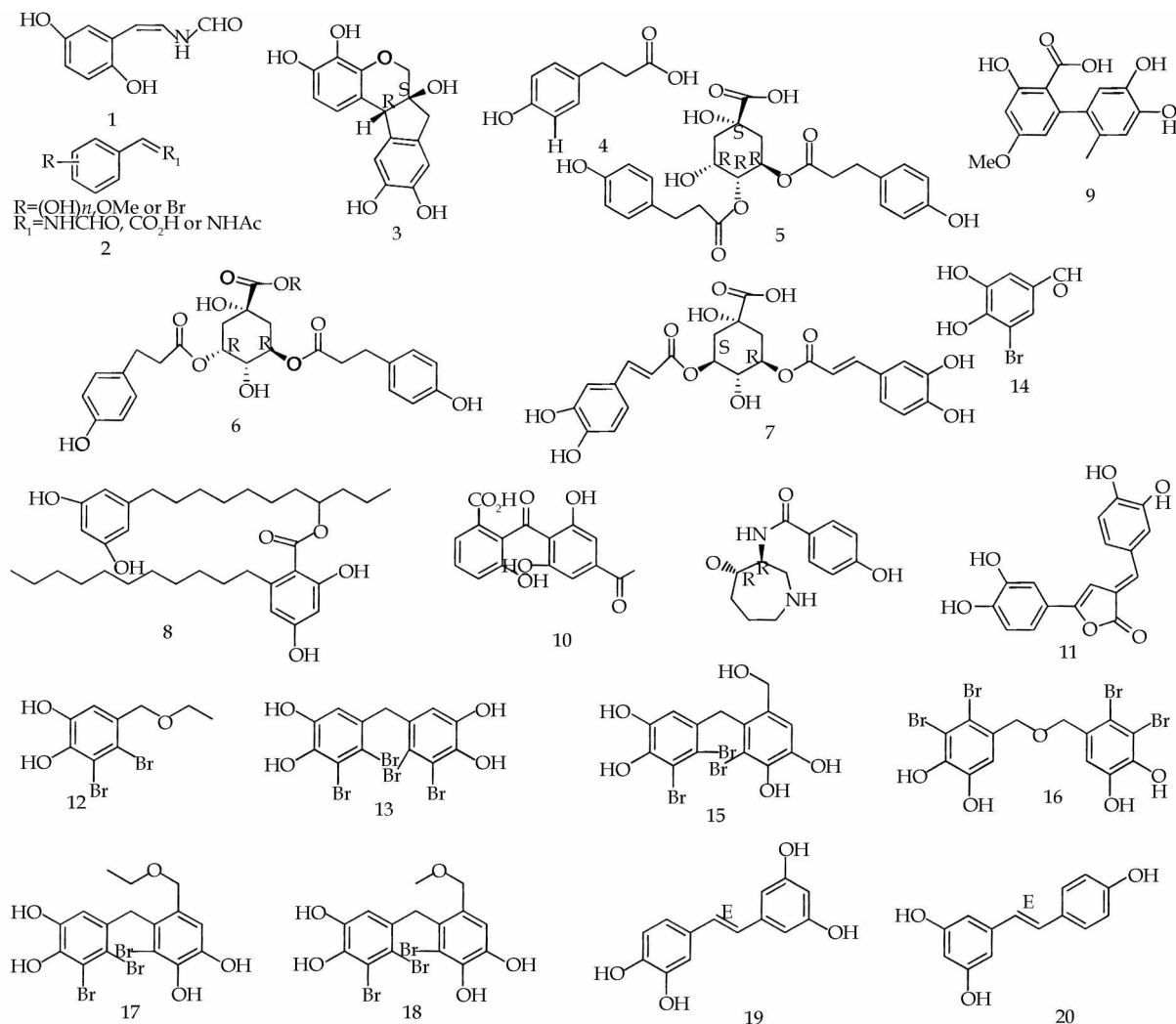


图 1 具有抑制 PTKs 活性的酚类化合物的结构

Fig. 1 Structures of phenolic compounds as PTKs inhibitors

Herbimycin A (**35**) 为从吸水链霉菌 *Streptomyces hygroscopicus* 中分离得到的苯醌类含氮化合物, 其抗癌及抑制 PTKs 活性已有报道。研究表明^[17-18], **35** 有抑制 p60^{src} 转磷酸化的作用。然而, 硫氢基化合物如谷胱甘肽等的加入将会抑制 **35** 的 p60^{src} 抑制能力。

Geldanamycin (**36**)^[19] 与 herbimycinA 一样, 都来源于吸水链霉菌 *Streptomyces hygroscopicus*。 **36** 能在多种动物模型中表现出抗肿瘤活性, 它可以与 Hsp90 的 ATP/ADP 结合位点专一性结合, 导致受 Hsp90 调节的蛋白失去功能并迅速降解。Hsp90 蛋白能够促进多种蛋白激酶的构象成熟。具有抑制 PTKs 活性的醌类化合物的结构式见图 2。

3 生物碱类化合物

3.1 双咪唑类生物碱: 星孢菌素 (staurosporine, **37**) 又名十字孢碱, 是从链霉菌属 *Streptomyces hygroscopicus* 中分离得到的双咪唑生物碱。Erickson 等^[20] 研究发现, 其对 PTKs 以及蛋白激酶 C 都有良好的抑制活性。Hosoya 等^[21] 从一种黏菌的子实体中分离到多种生物碱, 其中 **38** 为双咪唑生物碱, 它是星孢菌素的相似物。此化合物不但表现出了良好的

抑制细胞毒的活性, 并且显示了较强的 PTKs 抑制活性。

3.2 其他生物碱: Lavendustins A、B (**39**、**40**) 是从 *Streptomyces griseolavendus* 中分离得到的 PTKs 抑制剂^[22]。实验发现, **39** 有很强的 PTKs 抑制活性, 其对 EGFR 的 IC₅₀ 为 4.4 ng/mL, 活性是 erstatin 的 50 倍, 其通过与 ATP 的竞争性发挥作用的。**40** 的 PTKs 抑制活性相对 **39** 要弱一点, 其 IC₅₀ 为 0.49 mg/L。由此可以推断: 苯环上的氢给体能力可能是影响 PTKs 抑制活性的重要因素。具有抑制 PTKs 活性的生物碱类化合物的结构式见图 3。

4 甾醇类化合物

从 *Opheiarhna inmassata* 中分离得到的 5 个甾醇磷酸盐化合物 (**41**~**45**), 均有抑制 PTKs pp60^{src} 的活性, 其 IC₅₀ 分别为 62、65、31、11、12 μmol/L^[23]。M eldath 等^[24] 从瘤枝藻 *Tydemania expeditionis* 中分离得到的 3 个具有中等抑制 PTK pp60^{src} 活性的环阿屯醇二磷酸盐化合物 (**46**~**48**), 其 IC₅₀ 分别为 100、32、39 μmol/L。Halistanol trisulfate (**49**)^[25] 是从 *Topsentia* 属两个海绵中得到的, 具有抑制 PTK pp60^{src} 的作用, 其 IC₅₀ 约为 4 μmol/L。具有抑制 PTKs 活

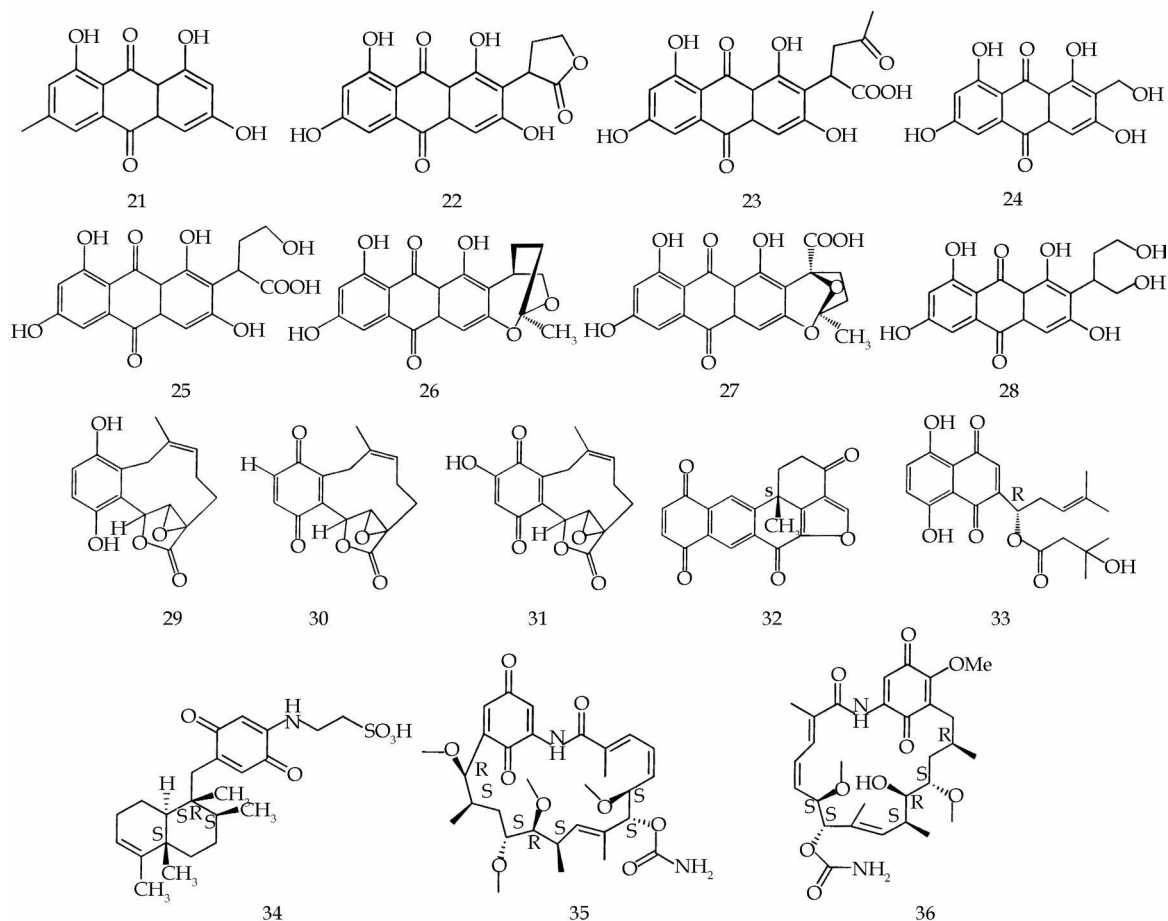


图 2 具有抑制 PTKs 活性的醌类化合物的结构

Fig. 2 Structures of quinonoid compounds as PTKs inhibitors

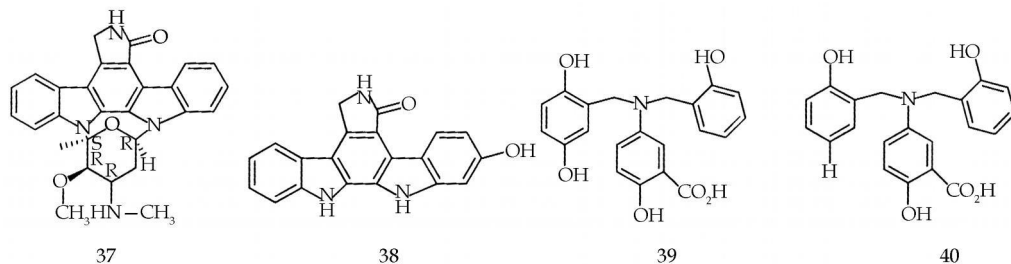


图 3 具有抑制 PTKs 活性的生物碱类化合物的结构

Fig. 3 Structures of alkaloid compounds as PTKs inhibitors

性的甾醇类化合物的结构式见图 4。

5 黄酮类

槲皮素(querçetin, **50**, 图 5)是活性很强的 p40 PTK 抑制剂,同时也对 pp60^{v-src}和 EGFR 有一定的抑制活性^[26]。染料木素(genistein, **51**, 图 5)是很好的 pp60 和 EGFR 抑制剂,但对 p40 却无抑制活性^[26]。

Robert 等^[26]报道了一系列黄烷醇类化合物对于 p40 PTK 的抑制活性。研究表明, G-5 和 G-7 位上存在羟基,或者在其母核结构上拥有 3 个以上羟基表现出了较好的 p40 PTK 抑制活性。当所有羟基被甲氧基取代后,化合物抑制 p40 活性丧失,同时, G-3 位羟基被甲氧基取代或者被苷化后抑制活性亦丧失。由此提示黄酮类化合物作为氢给体对 PTKs 抑制

活性有重要作用。

Cushman 等^[27]也得出结论:一般说来,在黄酮类化合物 A 环和 C 环都有羟基活性较好。Abou Shoer 等^[28]进一步探讨了黄酮环结构对其 PTKs 抑制活性的影响,实验表明,黄酮 C 环的平面性以及环上羟基数目对其 PTKs 抑制活性是必要的。

6 其他类

香豆素化合物 **52** 来源于 *Streptomyces nivosus*, 可在体外与 Hsp90ATP/ADP 结合位点专一性结合,从而抑制 ErbB2、V-Src 等 PTK 的活性^[29]。

来源于 *Stachybotrys chartarum* 的一系列新颖的倍半萜类化合物(**53**~**55**),有较好的 PTKs 抑制活性^[30]。其中 **53** 的活性最强。

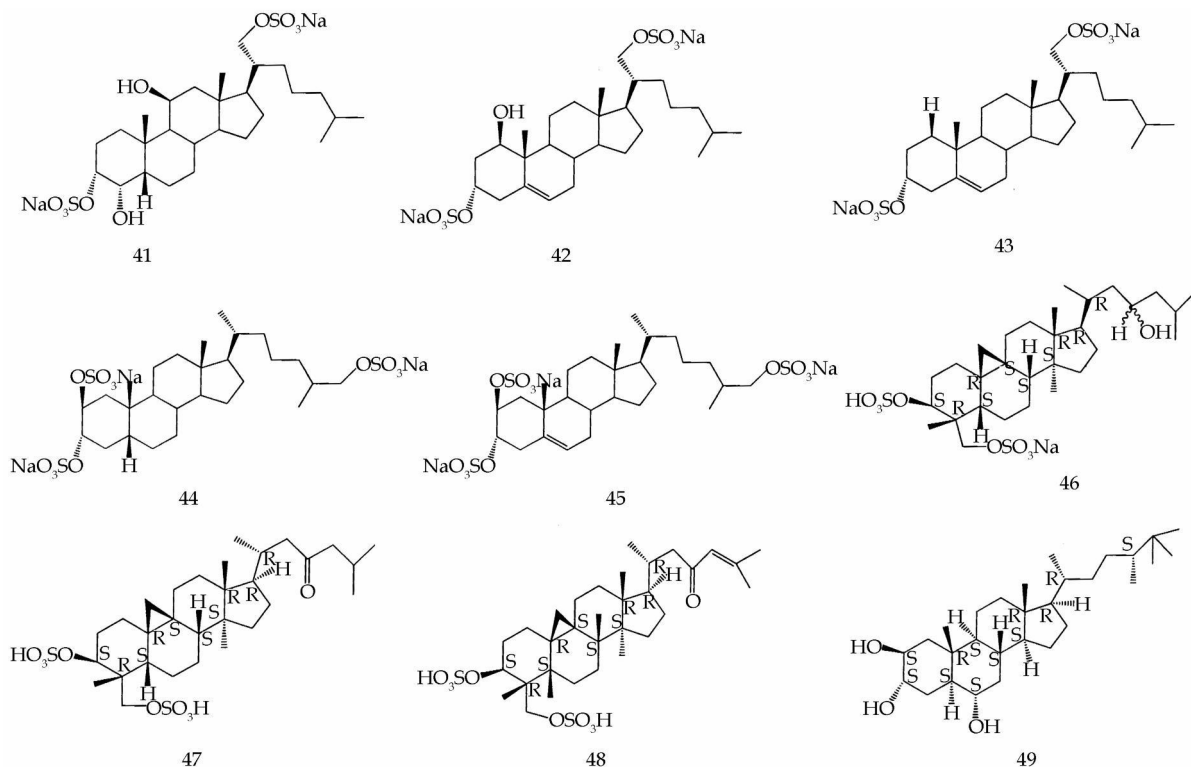


图 4 具有抑制 PTKs 活性的甾醇类化合物的结构

Fig. 4 Structures of steroid compounds as PTKs inhibitors

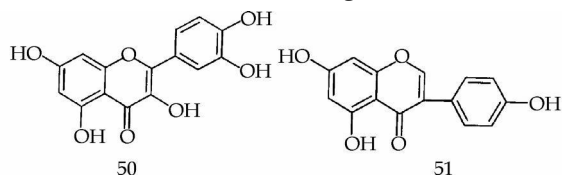


图 5 具有抑制 PTKs 活性的黄酮类化合物的结构

Fig. 5 Structures of flavonoid compounds as PTKs inhibitors

最早从 *Monosporium bonorden* 中分离得到大环内酯化合物 radicicol (56), 具有 pp60^{v-src} 的自动磷酸化抑制作用, IC₅₀ 为

0.1 mg/L^[31]。由分支孢子菌属 *Cladosporium cf. cladosporioides* 中分离得到苯并蒽类化合物 (57), 虽然其对蛋白激酶 (PKA) 没有抑制效果, 但是能 ATP 竞争性抑制 Fyn、Lck、Abl 和 EGFR^[32]。

Malhamensilipin A (58)^[33] 来源于一种传统的金藻植物 *Poterioocobromonas malhamensis*, 是一种中等强度的 pp60^{v-src} PTK 抑制剂, IC₅₀ 为 35 μmol/L。化合物 52 ~ 58 结构式见图 6。

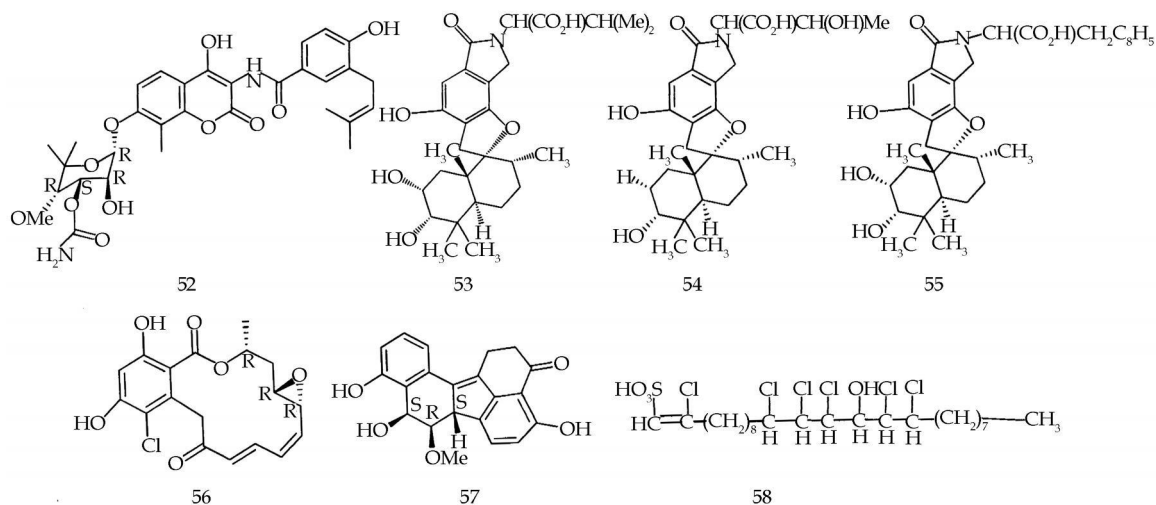


图 6 具有抑制 PTKs 活性的其他类化合物

Fig. 6 Structures of other compounds as PTKs inhibitors

7 结语

天然产物 PTKs 抑制剂的类型很多,其结构类型有酚类、醌类、生物碱、甾醇等,但在数量上以酚类较多,尤其是含有多个羟基的芳环加一个侧链的化合物,侧链上连同一个共轭的可极化的基团或者杂原子有利于活性。在一系列衍生物实验中,都显示了羟基越多活性越强的这一特点。说明了酚羟基的还原性与 PTKs 抑制作用之间可能有重要关系。同时,一些比较有特点的海洋类化合物也显示了较好活性。

天然 PTKs 抑制剂来源多样,包括天然植物、海洋生物以及微生物。含有磺酸基的甾醇类、倍半萜醌类以及多酚含卤素类多存在于海洋生物中;苯醌连氮类、双吡啶生物碱类化合物多来自于微生物中。相信随着 PTKs 抑制剂研究的不断深入,将会有更多的 PTKs 抑制剂被发现,并且对预防和治疗肿瘤产生更积极的推动作用。

参考文献:

- [1] Oilawa T, Ashino H, Shimamura M, *et al.* Inhibition of arginogenesis by erbstatin, an inhibitor of tyrosine kinase [J]. *J Antibiot*, 1993, 46(5): 785-790
- [2] Isshiki K, Imoto M, Sawa T, *et al.* Inhibition of tyrosine protein kinase by synthetic erbstatin analogs [J]. *J Antibiot*, 1987, 40(8): 1209-1210
- [3] Lin L G, Xie H, Li H L, *et al.* Naturally occurring homoisoflavonoids function as potent protein tyrosine kinase inhibitors by c-Src based high-throughput screening [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(15): 4419-4429
- [4] Buchanan M S, Carroll A R, Edser A, *et al.* Tyrosine kinase inhibitors from the rainforest tree *Polyscias murrayi* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(4): 481-485
- [5] Hur J Y, Lee P, Kim H, *et al.* (-)-3,5-Dicaffeoylmucroquinic acid isolated from *Aster scaber* contributes to the differentiation of PC12 cells: through tyrosine kinase cascade signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(4): 948-953
- [6] Oyama M, Xu Z H, Lee K H, *et al.* Fungal metabolites as potent protein kinase inhibitors: identification of a novel metabolite and novel activities of known metabolites [J]. *Lett Drug Des Discov*, 2004, 1(1): 24-29
- [7] Okabe T, Yoshida E, Chieda S, *et al.* BE-23372M, a novel protein tyrosine kinase inhibitor I Producing Organism, fermentation, isolation and biological activities [J]. *J Antibiot*, 1994, 47(3): 289-293
- [8] 史大勇, 范晓, 韩丽君, 等. 海洋溴酚类化合物在制备治疗恶性肿瘤药物中的应用 [P]. 中国: 101342157A, 2009-01-14
- [9] Geahlen R L, Mclaughlin J L. Piceatannol (3, 4, 3', 5'-tetrahydroxytransstilbene) is a naturally occurring protein tyrosine kinase inhibitor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 165(1): 241-245
- [10] Jayatilke G S, Jayasuriya H, Lee E S, *et al.* Kinase inhibitors from *Polygonum cuspidatum* [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(10): 1805-1810
- [11] Jayasuriya H, Koonchanok N M, Geahlen R L, *et al.* Emodin, a protein tyrosine kinase inhibitor from *Polygonum cuspidatum* [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(5): 696-698
- [12] Petersen F, Fredenhagen A, Mett H, *et al.* Paecilquinones A, B, C, D, E and F: new potent inhibitors of protein tyrosine kinase produced by *paecilomyces carneus* I Taxonomy, fermentation, isolation and biological activity [J]. *J Antibiot*, 1995, 48(3): 191-198
- [13] Cassonelli G, Lanzi C, Pensa T, *et al.* Clavilactones, a novel class of tyrosine kinase inhibitors of fungal origin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59: 1539-1547
- [14] Lee R H, Slate D L, Alvi K A, *et al.* Marine sponge polyketide inhibitors of protein tyrosine kinase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 184(2): 765-772
- [15] Masuda Y, Nishida A, Horl K, *et al.* β -hydroxyisovalerylshikonin induces apoptosis in human leukemia cells by inhibiting the activity of a polar-like kinase 1 (PLK1) [J]. *Oncogene*, 2003, 22(7): 1012-1023
- [16] Diaz M C, Slate D L, Alvi K A, *et al.* Evaluation of new sesquiterpene quinones from two dysidea sponge species as inhibitors of protein tyrosine kinase [J]. *J Org Chem*, 1992, 57(24): 6604-6607
- [17] Uehara Y, Fukazawa H, Murakami Y, *et al.* Irreversible inhibition of v-src tyrosine kinase activity by herbimycin and its abrogation by sulphydryl compounds [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 163(2): 803-809
- [18] Fukazawa H, Mizuno S, Uehara Y, *et al.* Effects of herbimycin A and various SH- reagents on p60^{src} kinase activity *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, 173(1): 276
- [19] Li Y H, Tao P Z, Liu Y Z, *et al.* Geldanamycin, a Ligand of heat shock protein 90, inhibits the replication of herpes simplex virus type 1 *in vitro* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(3): 867-872
- [20] Erickson R W, Curnutte J T, Badvey J A, *et al.* Staurosporine inhibits the soluble and membrane bound protein tyrosine kinases of human neutrophils [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 178(2): 423-429
- [21] Hosoya T, Yamamoto Y, Uehara Y, *et al.* New cytotoxic bisindole alkaloids with protein tyrosine kinase inhibitory activity from a myxomycete *Lycogala epidendrum* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(11): 2776-2780
- [22] Onoda T, Iinuma H, Sasaki Y, *et al.* Isolation of a novel tyrosine kinase inhibitor, lavendustin A, from *Streptomyces griseolavendus* [J]. *J Nat Prod*, 1989, 52(6): 1252-1257
- [23] Fu X, Schmitz F J, Lee R H, *et al.* Inhibitors of protein tyrosine kinase pp60^{src}: sterol sulfates from the brittle star *Ophiurachna incrassata* [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(11): 1591-1594
- [24] Govindan M, Schmitz Z F J, Lee R H, *et al.* New cycloartenol sulfates from the alga *Tydemania expositiois*: Inhibitors of the protein tyrosine kinase pp60^{src} [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(1): 74-78
- [25] Slate D L, Lee R H, Rodriguez J, *et al.* The marine natural product, halistanol trisulfate, inhibits pp60^{src} protein tyrosine kinase activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 203(1): 260-264
- [26] Geahlen R L, Koonchanok N M, Mclaughlin J L, *et al.* Inhibition of protein tyrosine kinase activity by flavonoids and related compounds [J]. *J Nat Prod*, 1989, 52(5): 982-986
- [27] Cushman M, Nagarathnam D, Geahlen R L. Synthesis and evaluation of hydroxylated flavones and related compounds as potential inhibitors of the protein tyrosine kinase p56^{lck} [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54(5): 1345-1352
- [28] Aborshoe M, Ma G E, Li X H, *et al.* Flavonoids from *Koeleria henryi* and other sources as protein tyrosine kinase inhibitors [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(6): 967-969
- [29] Marcu M, Chadli A, Catelli M, *et al.* The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(47): 37181-37186
- [30] Vazquez M J, Vega A, Diez E, *et al.* Novel sesquiterpenoids as tyrosine kinase inhibitors produced by *Stachybotrys chartarum* [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(10): 2379-2385
- [31] Kwon H J, Yoshida M, Fukui Y, *et al.* Potent and specific inhibition of p60^{src} protein kinase both *in vivo* and *in vitro* by radicicol [J]. *Cancer Res*, 1992, 52(24): 6926-6930
- [32] Depledge P, Rawlins P, Dhanjal N, *et al.* Differential regulation of CD3 and CD28-induced IL-2 and IFN- γ production by a novel tyrosine kinase inhibitor XR774 from *Cladosporium cf. cladosporioides* [J]. *Int J Immunopharmacol*, 2001, 1(1): 33-48
- [33] Chen J L, Proteau P, Roberts M A, *et al.* Structure of malhamensilipin A, an inhibitor of protein tyrosine kinase, from the cultured chrysophyte *Poterioochromonas malhamensis* [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(4): 524-527