

简易扁板海绵药理活性成分研究进展

刘振华*, 周晨妍

新乡医学院生命科学技术学院 河南省医学遗传学与分子靶向药物 高校重点实验室培育基地, 新乡 453003

摘要: 简易扁板海绵代谢产物丰富多样, 包括含呋喃环的聚酮类化合物、含过氧环的聚酮类化合物、聚酮类衍生物和糖脂类化合物等, 这些化合物大多具有一定的药理活性。本文从抗肿瘤、抗疟疾和免疫抑制等方面对简易扁板海绵化合物的药理活性进行归纳总结, 以期对相关研究者提供参考。

关键词: 简易扁板; 海绵; 抗肿瘤; 抗疟疾; 免疫抑制

中图分类号: R-1

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2016.2.027

Review on Pharmacological Active Components of *Plakortis simplex* Sponge

LIU Zhen-hua*, ZHOU Chen-yan

College of Life Science and Technology, Xinxiang Medical University, The Henan Province Key Laboratory of Medical Genetics and Molecular Targeting Drugs, Xinxiang 453003, China

Abstract: *Plakortis simplex* sponge can produce many compounds including polyketide derivative, glycolipid and polyketide with furan or peroxide, many of which have obvious biological activity. In this paper, the pharmacological active components of *P. simplex* sponge were summarized from the angle of antitumor, antimalaria and immunosuppressive activities. It can be used as reference for related research.

Key words: *Plakortis simplex*; sponge; antitumor; antimalaria; immunosuppressive

天然产物是现代药物的重要来源, 目前临床应用的许多一线药物均直接或间接来源于天然产物, 抗生素自不必多说, 紫杉醇、环孢素和青蒿素等众多药物都与天然产物有关。然而, 新的疾病种类或类型不断出现, 原有疾病的抗药性也在逐渐增加, 这就需要我们不断地寻找新的天然产物以之作为药物研发的先导化合物。

海洋生物由于生长在高压、高盐、低温和寡营养的环境中, 因此与陆生生物相比, 代谢途径独特, 有可能产生结构奇特的化合物。出于以上考虑, 从上世纪 80 年代开始, 人们开始大量研究海洋生物中的天然产物。海绵是海洋中仅次于珊瑚的第二大生物资源, 而且作为一种低等动物, 海绵没有任何生物或物理防御措施, 但其在海洋中很少被捕食也几乎不被细菌分解。故人们推测化学防御可能是海绵保护自身的重要手段。随着海绵生理活性物质的大量发现, 近年来海绵已成为海洋天然药物的最大来源, 因

此对海绵生理活性物质的研究已成为海洋药物开发的重要热点^[1]。

简易扁板海绵 (*Plakortis simplex*) 属寻常海绵纲 (Demospongiae), 同骨海绵目 (Hamosclerophorida), 多板海绵科 (Plakinidae)。本文从药理活性方面, 对简易扁板海绵中分离到的活性物质进行了分析与总结, 具体详述如下。

1 简易扁板海绵药理活性成分

1.1 抗肿瘤活性化合物

由于肿瘤对人类健康的严重危害, 从海绵中筛选抗肿瘤先导化合物一直是海洋天然产物工作者的重要研究内容, 抗肿瘤活性是很多海绵化合物活性测定的主要项目。简易扁板海绵中具有抗肿瘤活性的物质主要有含呋喃或过氧环的聚酮类化合物、糖脂类化合物和聚酮类衍生物等 (见图 1)。

含呋喃环聚酮类化合物是简易扁板海绵的主要成分, 已被很多课题组报道。1980 年, Stierle DB 等首次报道从加勒比海海绵 *Plakortis* 属中分离到此类化合物, 但未研究其活性^[2]。李国强课题组从采自中国南海永兴岛附近海域的简易扁板海绵中分离到

收稿日期: 2015-06-22 接受日期: 2015-12-21

基金项目: 新乡医学院科研培育基金 (2014QN140); 新乡医学院高学历人才支持计划 (100411)

* 通讯作者 Tel: 86-373-3831677; E-mail: liuzhenhua_2008@126.com

一系列含呋喃环聚酮类化合物, MTT 法测定结果表明其中 3 个化合物(1~3)具有一定的抗肿瘤活性, 对 Hella 和 K562 肿瘤细胞的 IC_{50} 为 0.8 ~ 5.3 μM ^[3]。林厚文课题组分离的化合物 4 对人结肠癌细胞 HCT-116、宫颈癌细胞 HeLa、人结肠癌细胞 SW480、人肝癌细胞 QGY-7703 和人肺腺癌细胞 A549 均显示一定的抑制活性(MTT 法), IC_{50} 值分别为 9.23、27.43、17.08、26.53 和 16.79 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 并且研究者认为这种活性可能和立体结构有关^[4]。Cafieri F 等从简易扁板海绵中分离到含呋喃环和过氧环的聚酮类化合物。活性测定结果表明含呋喃环聚酮类化合物的细胞毒性要弱于含过氧环的聚酮类化合物。两个含呋喃环聚酮类化合物(5 和 6)对小鼠纤维肉瘤的 IC_{50} 为 10.0 and 15.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 而含过氧环聚酮类化合物 7 的 IC_{50} 为 7.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。更有意思的是, 另一个过氧化物 8 是 7 的同系物, 区别在于 8 没有双键, 但是其 IC_{50} 大于 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 揭示了一定的构效关系^[5]。Holzwarth M 等从挪威海域海绵中分离到两个含过氧环的聚酮类化合物(9 和 10), 其中化合物 10 对 6 种人肿瘤细胞具有毒性作用, IC_{50}

值从 7 到 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 而其同系物 9 对 6 种人肿瘤细胞的 IC_{50} 值均大于 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[6]。从来自印度洋的简易扁板海绵中, Rudi A 等分离得到两个含过氧环的聚酮类化合物(11 和 12), 对鼠科动物白血病细胞有一定活性, IC_{50} 小于 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[7]。从采自马达加斯加岛附近海域的简易扁板海绵中, Rudi A 等分离到一个含过氧环的聚酮类化合物(13), 与其它过氧化物不同的是, 这个化合物含有一个苯环, 活性测定结果表明, 此化合物对 13 个肿瘤细胞具有毒性^[8]。

从海绵中分离到的化合物一般均为乙酸乙酯或二氯甲烷萃取物, 极性较小。Costantino V 等从加勒比海简易扁板海绵的正丁醇萃取物中分离到一种糖脂类化合物 14, 具有一定的细胞毒活性, 对小鼠单核细胞的 IC_{50} 值为 4.54 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[9]。

从中国南海永兴岛海域的简易扁板海绵中, 林厚文课题组分离到两个聚酮类衍生物, 其中化合物 15 具有中等细胞毒活性, 对 HeLa 细胞的 IC_{50} 为 11.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 化合物 16 对 HCT-116(人结肠癌细胞)的 IC_{50} 为 9.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[10]。

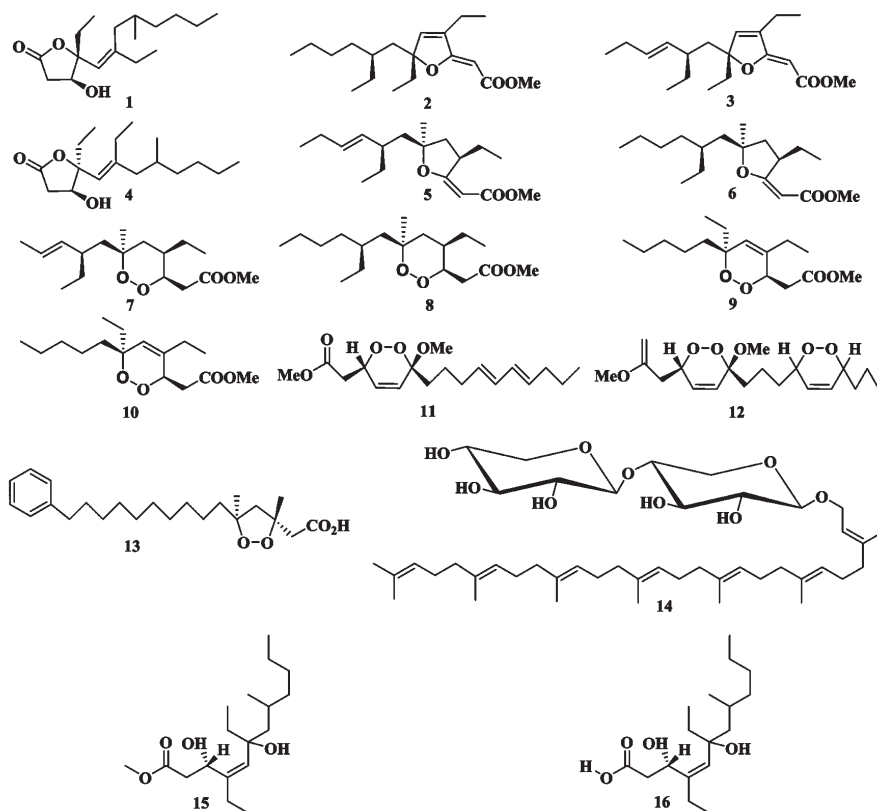


图 1 来源于海绵 *P. simplex* 的抗肿瘤活性化合物

Fig. 1 Antitumor compound from *P. simplex* sponge

1.2 抗疟疾活性化合物

疟疾是严重危害人类健康和生命安全的重大传染病之一,世界卫生组织(WHO)把疟疾与艾滋病、结核一起列为全球三大公共卫生问题^[11]。含过氧环的聚酮类化合物是简易扁板海绵中广泛存在的一种特征性化合物,多具有明显的抗疟疾活性。这类化合物的共同特点是结构中含有一个六元过氧环。

Chianese G 等从中国南海简易扁板海绵中分离到几个含过氧环聚酮类化合物,具有明显抗疟疾活

性,而且当过氧环有双键时(17~19,见图2)抗疟疾活性要强于没有双键的(20~22,见图2)^[12]。Fattorusso C 等从加勒比海简易扁板海绵中分离得到一种化合物 23^[13](见图2),具有一定抗疟疾活性。为了进一步研究构效关系,他们以这种过氧化物为母体,半合成一系列衍生物。活性测定结果表明,23的过氧环对抗疟疾活性起决定作用,开环即失去活性,此外,酯链对抗疟疾活性影响不大,但是烷基侧链对活性有较大影响。

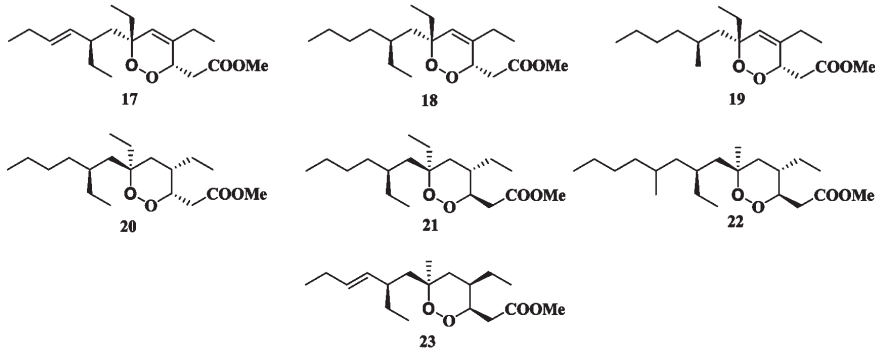


图2 来源于海绵 *Plakortis simplex* 的抗疟疾化合物

Fig. 2 Antimalarial compounds from *P. simplex* sponge

1.3 免疫抑制活性化合物

当前,移植已经成为解决许多终末期疾病的重要方法,伴随移植的则是长期的免疫抑制剂使用^[14]。现在临床使用的一些免疫抑制剂,如环孢素和他克莫司都来源于天然产物。这些药物在治疗免疫排斥的同时均不可避免地存在副作用,如环孢素可引起肾毒性、高血压和神经病变,他克莫司可引起肾功能减退、神经毒性和糖耐量减低^[15]。因此,从天然产物中寻找新的高效低毒免疫抑制剂具有重要的意义。

Costantino V 等从加勒比海简易扁板海绵的正丁醇提取物中分离到一种糖脂类化合物(24,见图3),活性测定结果表明其具有一定的免疫抑制活性,有趣的是,这种免疫抑制活性和细胞毒性无关,有可能是一种新的免疫调节机制,作者推测这种免疫抑制活性和糖基有很大关系^[16]。从同一海绵的正丁醇萃取部位,Costantino V 还分离到两个糖脂类化合物(25和26,见图3),这两个化合物同样具有免疫抑制活性并且没有细胞毒活性^[17]。

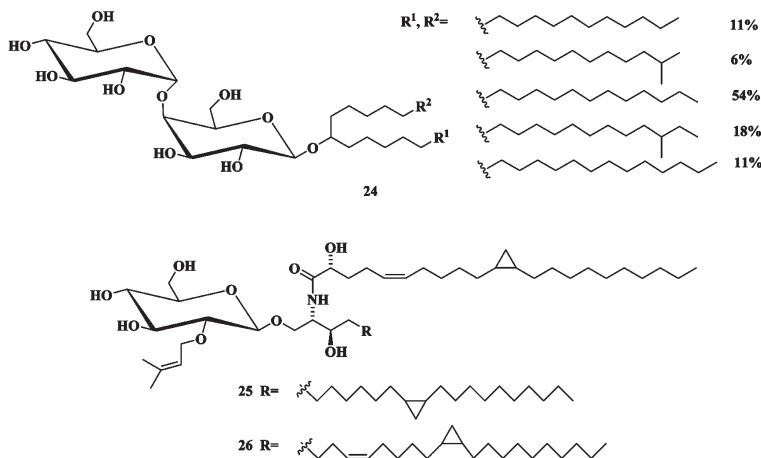


图3 来源于海绵 *P. simplex* 的免疫抑制化合物

Fig. 3 Immunosuppressive compounds from *P. simplex* sponge

1.4 其它活性化合物

PTP1B 是第一个被鉴定的蛋白酪氨酸磷酸酯酶 (protein tyrosine phosphatase), 在调节胰岛素敏感性和脂肪代谢过程中起着非常重要的作用。因而, 选择性的、高活性的 PTP1B 抑制剂在糖尿病和肥胖症的治疗中有重要价值。刘香芳从中国南海简易扁板海绵中分离到化合物 **27** (图 4), 对 PTP1B 有较好的活性, IC_{50} 为 $15.6 \mu\text{M}$ ^[18]。

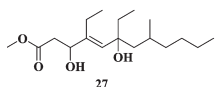


图 4 化合物 27 的结构

Fig. 4 Chemical structure of compound 27

2 结论与展望

简易扁板海绵主要有 3 种药理活性, 即抗肿瘤、抗疟疾和免疫抑制。起抗肿瘤活性的物质种类较多, 有含呋喃环聚酮类、含过氧环聚酮类、糖脂类和聚酮类衍生物等 4 种类型。从文献报道看, 含过氧环聚酮类化合物的抗肿瘤活性最强, 来自印度洋简易扁板海绵中的两个化合物 (**11** 和 **12**), 对鼠科动物白血病细胞的 IC_{50} 小于 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[7]。在抗疟疾和免疫抑制方面, 起活性的分别为含过氧环聚酮类化合物和糖脂类化合物, 这两类化合物也是简易扁板海绵的特征性化合物, 具有较大研究价值。Fattorusso C 等半合成一系列含过氧环聚酮类化合物的衍生物, 研究了化合物结构与抗疟疾的关系^[13]。吕国凯为深入研究构效关系, 对糖脂类化合物进行了全合成, 提供了一种简洁高效的分枝半乳糖酯合成策略^[19]。对于这两类化合物, 应继续加强分离鉴定, 尤其是微量成分的鉴定, 丰富化合物结构类型, 研究构效关系, 可能会发现具有重要临床意义的先导化合物。

简易扁板海绵在世界各海域广泛分布, 代谢产物也丰富多样, 但目前得到的绝大多数为弱极性物质, 分离于乙酸乙酯或二氯甲烷萃取部位, 除了 Costantino V^[16,17] 等报道从正丁醇萃取部位分离到糖脂类化合物以外, 未见其它报道。今后, 应在继续加大对微量弱极性物质分离鉴定的同时, 开展对部分强极性物质的分离纯化, 研究其抗肿瘤和免疫抑制等药理活性。

参考文献

- Xue S (薛松), *et al.* Research of natural products from Chinese sponge. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2003, 15: 359-363.
- Stierle DB, *et al.* Metabolites of three marine sponges of the genus Plakortis. *J Org Chem*, 1980, 45: 3396-3401.
- Zhang J, *et al.* Cytotoxic polyketide derivatives from the south China sea sponge Plakortis simplex. *J Nat Prod*, 2013, 76: 600-606.
- Liu XF, *et al.* Simplexolides A-E and plakorfuran A, six butyrate derived polyketides from the marine sponge Plakortis simplex. *Tetrahedron*, 2012, 68: 4635-4640.
- Cafieri F, *et al.* Metabolites from the sponge Plakortis simplex. Determination of absolute stereochemistry of plakortin. isolation and stereostructure of three plakortin related compounds. *Tetrahedron*, 1999, 55: 7045-7056.
- Holzwarth M, *et al.* Cyclic peroxides derived from the marine sponge Plakortis simplex. *J Nat Prod*, 2005, 68: 759-761.
- Rudi A, *et al.* Four new C16 1,2-dioxene-polyketides from the sponge Plakortis aff simplex. *J Nat Prod*, 1993, 56: 2178-2182.
- Rudi A, *et al.* Three new cyclic peroxides from the marine sponge Plakortis aff simplex. *J Nat Prod*, 2003, 66: 682-685.
- Costantino V, *et al.* Glycolipids from sponges. Part 8; Plakopolyprenoside from the marine sponge Plakortis simplex. an improved procedure for isolation of glycolipids as peracetyl derivatives. *Tetrahedron*, 2000, 56: 1393-1395.
- Yu HB, *et al.* Woodylides A-C, new cytotoxic linear polyketides from the south China sea sponge Plakortis simplex. *Mar Drugs*, 2012, 10: 1027-1036.
- Gao Q (高琪). Opportunities and challenges of malaria elimination in China. *Chin J Schisto Control* (中国血吸虫病防治杂志), 2011, 23: 347-349.
- Chianese G, *et al.* Endoperoxide polyketides from a Chinese Plakortis simplex; further evidence of the impact of stereochemistry on antimalarial activity of simple 1,2-dioxanes. *Bioorgan Med Chem*, 2014, 22: 4572-4580.
- Fattorusso C, *et al.* Endoperoxide derivatives from marine organisms: 1,2-dioxanes of the plakortin family as novel antimalarial agents. *J Med Chem*, 2006, 49: 7088-7094.
- Liao Y (廖云), *et al.* Advancement of the pharmacogenomics of immunosuppressant. *Chin J Lab Med* (中华检验医学杂志), 2012, 35: 978-985.