

海绵动物中的生物活性物质研究进展

A PROSPECTIVE OF BIOLOGICALLY ACTIVE PRODUCTS IN SPONGES

孙林学¹ 徐怀恕²⁽¹⁾ 青岛大学科研处 266071)⁽²⁾ 青岛海洋大学海洋生命学院 266003)

由于海绵动物分布广泛、容易采集,并能合成出许多化学结构不同的天然产物,因此它已经成为具有生物活性海洋天然产物的主要来源之一。本文主要介绍近年来有关海绵动物中具有生物活性的天然产物研究进展。

1 抗肿瘤(细胞毒)物质

20世纪50年代, Bergmann及其同事从加勒比海绵 *Cryptotobia crypta* 中分离出一系列的阿拉伯糖核苷酸,这是潜在的肿瘤抑制剂。这个发现导致了一系列新的阿拉伯糖核苷的合成研究。其中阿糖胞苷(ara-C)在体内具有潜在的抗白血病的活性。阿糖胞苷通过转化成阿拉伯糖胞嘧啶三磷酸,掺入到细胞中DNA,并进一步抑制DNA聚合酶的作用来行使其活性。近来,阿糖胞苷在临床上被广泛应用于治疗急性髓细胞白血病和非和杰金氏淋巴瘤^[6]。

随着海绵核苷的发现和阿糖胞苷的临床应用,寻找具有细胞毒活性的化合物成为海洋天然产物研究的主要目的。1986~1991年的5年间,文献中报道了400多种具有细胞毒活性的新的海洋天然产物。令人遗憾的是,大多数物质仅在细胞培养中测定了其初步的细胞毒活性,仅对极少数物质进一步研究了其在生物体内的抗肿瘤活性。其中研究最深入的是从海绵中分离的几个化合物。

从Bahamas采集的深水海绵 *Dercitus* sp. 能产生新的氨基酸衍生物碱 Dercitin(1), 离子条件下在 10^{-9} mol(纳摩尔)级的浓度下就具有细胞毒性。在动物实验中, Dercitin 可延长 P338 腹水瘤的寿命(剂量为 5 mg/kg 时, T/C 170, 即可延长 70% 的寿命), 并对 B16 黑色素瘤细胞及 Lewis 肺癌小细胞有抑制活性。对其作用机理的研究表明, Dercitin 可能通过插入 DNA 行使其生物功能, 这和几种临床上重要的抗肿

瘤药物的作用机理相同。在寻找对固体瘤特异的癌症化学治疗剂时, Dercitin 有希望成为一种的可被系统修饰的主体化合物。

从日本采集的大田软海绵(*Halichondria okadai*) 中已经分离到了几种有生物活性的聚醚大环内脂。其中的一种大环内脂物质——大田软海绵素(Halichondrin) B(2), 在体内有潜在的抗 P388 白血病细胞(剂量为 10 μg/kg 时, T/C 323)及 B16 黑色素瘤细胞(剂量为 5 μg/kg 时, T/C 244)的活性。在这些研究方案中如果 T/C > 300, 则认为是可治愈的, 因此人们对大田软海绵素这种潜在的抗癌试剂有很大的兴趣。

蒂壳海绵属(*Theonella*) 海绵是具有结构新颖的生物活性天然物质的良好来源。从日本采集的蒂壳海绵属海绵中分离得到5种新的多功能杂环多肽 Theopederins A-E。这些 Theopederin 对 P388 鼠白血病细胞具有强烈的细胞毒活性, 其 $IC_{50} < 1$ ng/ml。最有潜力的 Theopederin A(3), 其体内抗 P388 的试验结果表明其有显著的抗肿瘤活性(剂量为 0.1 mg/kg 时, T/C 205)。Theopederins 的结构与从新西兰采集的一种山海绵属海绵中分离的 Mycalamide A 及从冲绳岛采集的蒂壳海绵属海绵中分离的 Onnamide A 的结构类似。后两种化合物在体外均有潜在的细胞毒活性, 在体内对多种白血病和实体瘤模型系统有抗肿瘤活性, 这对这类抗肿瘤试剂的潜在作用提供了另外的证据。

尽管其他的具有细胞毒性的海绵代谢物尚缺乏体内试验数据, 但因它们对人类肿瘤细胞系的潜在的选择性作用, 因此仍值得一提。从印度洋采集的一种染指海绵属的海绵能产生一系列的细胞毒活性的异喹啉酮 Cribrostatin 1(4)对9种人类黑色素瘤细胞系有选择性活性。也曾从矾海绵属和光溜海绵属的海

收稿日期: 1997-11-29

绵中分离出同样的 Isoquinolinequinones。这包括已知的链霉菌属的代谢产物含羞草丝菌素,推测这一类的海洋天然产物是由与海绵共生的微生物合成的,在研究海绵天然产物时又被重新分离出。从印度洋采集的一种海绵属的海绵中分离到一系列的大环内酯 Spongistatins,这些大环内酯对多种肿瘤细胞系有明显的生物活性。其中 Spongistatin 1 的抗肿瘤活性最高。目前正在对 Cribrostatin 1, Mimosamycin 及 Spongistatin 1 的抗肿瘤活性进行更详细的研究。

发现抗肿瘤化合物的另一种策略是基于一种更注重机制的方法。在 Smithkline Beecham 的研究者们开发了一种高产量的筛选法,这种方法用酿酒酵母的基因工程突变体来检测能催化各种局部区域 DNA 互变的 DNA 局部异构酶的抑制剂。应用这种方法从一种在 Palau 采集的海绵 *Xestospongia carbonaria* 样品中分离出一种新的生物碱 Neomaphimedine (5)。Neomaphimedine 是纯化的 DNA 局部异构酶 II 的一种潜在抑制剂,在细胞系中仍存在活性,在体内也有微弱的抗肿瘤活性。在纽约 Lederle 实验室和 Utah 大学的研究者从 *Zyzzya* 属海绵中分离了一系列新的细胞毒活性的吡咯并亚胺基醌,即 Makaluvamines A-F。这些 Makaluvamines 在细胞外对人类结肠瘤细胞系 HCT 116 有潜在的细胞毒活性,对局部异构酶 II 敏感的细胞株有不同的毒性,并能抑制纯化的 DNA 局部异构酶 II。Makaluvamines A (6) 和 C (7) 在体内对人类卵巢瘤有抗肿瘤活性。

2 酶抑制剂

使用具有作用机制的酶抑制和受体结合方法来寻找海洋生物活性代谢产物的研究正在扩展,现已报道了来自海绵的许多例子。对蛋白质磷酸酶有高度选择性抑制作用的大田软海绵酸(Okadaic acid, OA)为 C38 长链脂肪酸的多醚衍生物(8),它首先是从海绵中分离出来的,尽管其最初来源是与海绵附生的海藻的代谢物。目前,大田软海绵酸已商品化,并被广泛地用于生物化学研究中^[5]。从海绵中分离出的其他潜在的和选择性的磷酸酶抑制剂中有从 *Discodermia calyx* 分离的 Calyculin A (9)。据报道 Calyculin A 是一种比大田软海绵酸更有潜力的蛋白质磷酸酶抑制剂。

Purealin (10) 是从紫沙肉海绵中分离的溴洛氨酸衍生物的生物碱,影响多种 Myosin ATP 酶。Purealin 的生化特征表明,它对肌球蛋白磷酸化的抑制作用和一种 Calmodulin 拮抗剂类似,因此这种生物碱已经成为探索各种形式肌球蛋白的结构和组成的一种工

具^[6]。从红海海绵 *Latrunculia magnifolia* 分离的含有 2-thiazolidinone 的大环内酯 Latrunculins, 构成了另一类海绵代谢物的生化探针。Latrunculin A (11) 在干扰培养细胞的微丝形成和影响由肌动蛋白组成的细胞骨架的不同成分方面比细胞松弛素 B 更有潜力。Latrunculins 是唯一的在肌动蛋白体外的聚合作用和在活细胞的组织作用的药理研究与细胞松弛素 B 作用类似^[6]。

海绵中的另一重要的酶抑制剂是磷酸酶 A2 (PLA2) 抑制剂。PLA2 与花生四烯酸的释放有关,而花生四烯酸是导致多种发炎的生化过程中的关键分子。海绵中的 PLA2 抑制剂如 Manoalide (12) 和 Scalaradialin (13) 为科学家们研究这种酶在发炎中的作用提供了重要的工具。

3 免疫调节剂

加勒比海海绵 *Discodermia dissoluta* 产生的一种新的多羟基内酯 Discodermolide (14), 具有潜在的免疫抑制活性。体外的试验结果显示, Discodermolide 的免疫抑制活性几乎与 Cyclosporin A 相当。Discodermolide 在体内的潜力超过 Cyclosporin A 的 100~1000 倍, 等于或超过 FK506, 而后两者均是临床上有用的免疫抑制剂。

最近报道了许多有活性的海洋代谢物可作为受体拮抗剂及作为设计治疗剂的潜在的生化工具或结构向导物。从冲绳岛海绵 *Xestospongia berguista* 中分离出的新的类固醇 Xestopongsterol A, 是一种能强烈抑制免疫球蛋白 E 介导的从肥大细胞释放组胺的受体拮抗剂。这种类固醇的潜在活性要比众所周知的变态反应药物 Disodium cromoglycate 高 5000 倍以上。海绵也是另外几种受体拮抗剂的来源。一种是从 Palau 采集的海绵 *Leucetta microraphis* 中分离的新的咪唑基生物碱 Leucettamine A (15)。Leucettamine A 是一种潜在的和选择性的 leukotriene B4 (LTB4) 受体拮抗剂, 而 LTB4 是由炎症细胞产生的花生四烯酸的非肽代谢物。Leucettamines 是发炎的重要介质, LTB4 则是几种常见病的发炎前的介质, 因此 Leucettamine A 是治疗炎症性疾病的新的结构向导物。从 Palau 采集的一种掘海绵属海绵中分离的倍半萜内酯 15-acetylthioxyfurodysinin 内酯 (16) 与 LTB4 受体有很高的亲和性。这种倍半萜内酯在 10^{-9} mol 内的浓度范围内就有拮抗剂的作用, 并能激活与 LTB4 相关的受体介导的信号传递过程, 这使它在研究 Leukotriene 在发炎中的作用时成为一种有用的分子

工具。

4 抗病毒物质

HIV-1 是艾滋病的诱发病毒, 首先必须侵染宿主细胞才能自我复制。艾滋病治疗剂潜在的分子靶是 HIV-1 病毒在宿主 T 细胞的结合位点。结合是通过 HIV-1 表面糖蛋白 gp120 和 CD4 受体与 T 细胞的相互作用而发生。在 Smithkline Beecham 的研究者应用可溶性的 CD4 重组体和 HIV-1 gp120 重组体的酶联免疫吸附试验(ELISA), 从加勒比海海绵 *Batzea* sp. 中分离出了一系列新的多环鸟嘌呤核苷酸。应用 ELISA 和基于细胞的方法, 均证明 Batzelladine A (17) 和 B(18) 具有潜在的抑制 CD4/gp120 结合的活性, 因此对 HIV 的治疗有潜在的作用^[7]。

5 结语

总之, 海绵生理活性物质的研究仍处于开始阶段, 真正能用于临床的药物为数极少, 且要进行临床试验就需要较大数量的药物, 因此新西兰科学家正在尝试创办第一个海绵养殖场。我国海绵资源极为丰富, 约拥有 5 000 种, 占世界海绵总数的一半。但从目

前的情况来看, 我国对海绵的生理活性物质和化学成分的研究还很少。曾志等^[1]已从我国南海的蜂海绵中分离鉴定出 1, 3-二甲基黄嘌呤和对羟基苯甲酸。饶志刚、邓松之^[2]从海绵中分离提取了一种结构新颖的、具有明显免疫活性的异臭醇酸类三萜化合物, 并获得了中国发明专利。万一千等^[3]已从沐浴角骨海绵中分离鉴定出 8 个单羟基甾醇化合物, 但均尚未进一步对其生理活性进行研究。

参考文献

- 1 曾志等. 中国海洋药物, 1995, 14(1): 5~ 7
- 2 饶志刚、邓松之. 中国专利 公开号 1130619A. 1995.
- 3 万一千等. 中国海洋药物, 1997, 16(1): 1~ 3
- 4 Carte, B. K. . *BioScience*, 1996. 46(4): 271~ 286
- 5 Fenical W. . *Tibtech*, 1997. 15: 339~ 341
- 6 Ireland, C. M. *et al.* . *Pharmaceutical and bioactive natural products*. In: Atteway, D. and Zaborsky, O., eds. *Marine Biotechnology*. Vol. 1. New York: Plenum Press. 1993. 1~ 43
- 7 Patil, A. D. *et al.* . *Journal of Organic Chemistry*, 1995, 60: 1 182~ 1 188