

糖类化合物的化学修饰及其生物活性的研究进展*

REVIEW ON THE CHEMICAL MODIFICATION OF THE SACCHARIDES AND THE BIOACTIVITY CHANGES OF MODIFIERS

袁华茂^{1,2} 宋金明¹

(¹ 中国科学院海洋研究所 青岛 266071)

(² 中国科学院研究生院 北京 100039)

中图分类号 Q53 文献标识码 A 文章编号 1000-3096(2003)03-0027-05

糖类物质是自然界存在的一大类具有广谱化学结构和生物学功能的有机化合物,在体内具有重要的和复杂的生理作用和生理活性。研究发现,许多糖类化合物本身具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤活性,但由于其在治疗疾病的同时也会给身体带来毒副作用,因而限制了其作为药物的应用。对糖及其衍生物进行化学修饰可以提高生物活性,降低毒副作用,因此引起了高度重视。

海洋生物如各种藻类和甲壳动物等是糖类及其衍生物的重要来源。长期以来,我国对海洋糖类化合物的研究还只停留在提取分离技术和简单的分子修饰上,一些具有活性的混合提取物和非单一多糖及其修饰后的衍生物已制成药物并开始应用。近些年来,随着对糖类化合物的生物学功能的深入研究和揭示,给分子修饰提供了更多更有力的理论支持,同时对分子修饰手段与生物活性间的影响规律也有了更深入的了解^[1]。因此,利用可大量获得的海洋糖类化合物作为基础原料,采用降解、接枝修饰和结构衍变等手段,增强海洋糖类的生物活性并降低毒性,开发海洋新药,是今后我国海洋糖类化合物研究的重要方向^[2]。本文就糖类化合物及其衍生物的修饰方式及修饰后的生物活性的变化作一简述,以期对糖类化合物特别是海洋糖类化合物的研究与应用提供帮助。

1 单糖的化学修饰

1.1 氨基葡萄糖的修饰

氨基葡萄糖是类脂 A 类似物的组成成分,类脂 A 能够活化巨噬细胞和单核细胞,增强抗细菌和病毒感染的能力。但同时由于其内毒素性,能引起内毒素

休克(endotoxic shock)没有广泛应用于临床。Jacques^[3]等人对氨基葡萄糖的生物毒性作了研究,由于 2-NH₂-2-脱氧-D-葡萄糖-6-磷酸脂的 NH₂ 或 1,3,4-O-连接的某些基团被认为是免疫显性基团,具有专一标志,因此在葡糖胺的合适位置进行了一系列的脂化、酰化和磷酸化,期望发现取代基的位置和数量对生物活性的影响。实验表明,2,3,4-N,O-酰化的葡糖胺 1 比 2,3-N,O-酰化-4-磷酸化的葡糖胺 2 具有更好的生物活性结构。1 的内毒素毒性明显低于 2。长链酰基和磷酸脂连接的葡糖胺结构与类脂 A 的生物活性相关。

一些氨基葡萄糖还具有切断 DNA 链的作用。Nobuhiro^[4]等人研究发现, C1 位的潜在自由醛基与 C2 位的自由 NH₂ 共同作用对于氨基单糖和寡糖的活性有重要意义,在 C1 位磷酸化或将 NH₂ 乙酰化或硫酸化均使活性降低。同时在 C6 位导入酸性基团特别是磷酸化可增加活性,而在 C2 或 C3 位酸性基团的导入效果不理想。氨基寡糖的 DNA 切断活性要大于单糖,特别是 Cu²⁺ 存在时活性更高,这可能是由于寡糖在溶液中存在更大比例的醛基所致。

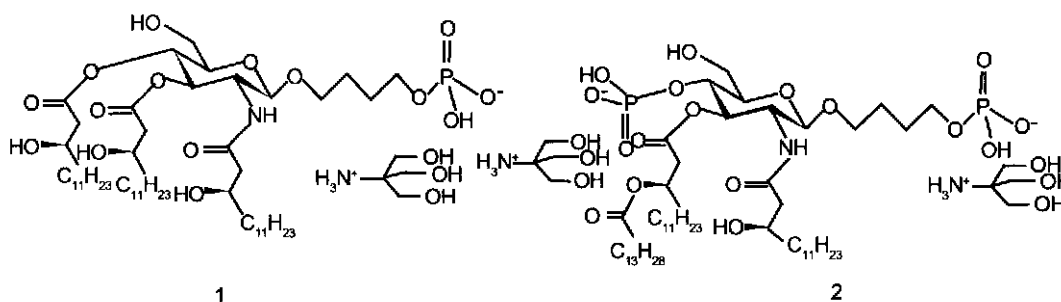
1.2 蒽基塔罗吡喃糖的修饰

蒽基糖类例如阿霉素(doxorubicin) DOX 和柔红霉素(daunorubicin) DNR 作为抗肿瘤药物已广泛用作

* 国家杰出青年科学基金资助项目 49925614 号。

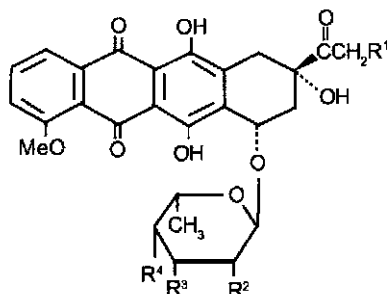
第一作者:袁华茂,出生于 1975 年,中国科学院海洋研究所读博士。E-mail: yuanhua.mao@ms.qdio.ac.cn

收稿日期:2002-01-16; 修回日期:2002-04-01



癌症化疗剂。但其副作用如药物积累引起的心脏毒性和骨髓抑制作用限制了临床应用。Yasushi¹⁵⁻¹⁷等对其进行了一系列修饰。首先将 3'-NH₂ 取代为 -OH, -OMe,

-H, F 或 -I, 将 2' 位取代为 -F。化合物 3, 4 对小鼠白血病细胞 L₁₂₁₀ 体内试验均显示了较 DOX, DNR 更高的活性, 同时毒性较 DOX, DNR 低。实验证明了 3'-OH 对



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
DNR	H	H	NH ₂	OH
DOX	OH	H	NH ₂	OH
3	H	F	OH	OH
4	OH	F	OH	OH

于抗肿瘤活性有重要意义。在此基础上, 将 5'-CH₃ 修饰为 -CF₃, 由于 -CF₃ 比 -CH₃ 具有更高的亲脂性, 能够增加化合物在细胞中的吸收和在机体内的运输, 因而能够增加活性。

1.3 D 核糖核苷的修饰

核苷类化合物是生命体必需的构成要素, 作为药物也逐渐得到了广泛重视。合成的核苷可作为信号传导蛋白激酶的有效抑制剂而具有抗癌活性。将 D 核糖核苷的 5'-OH 位取代为一定的基团可得到更多有效的抑制剂, Huang¹⁸ 等人发现 5'-NH₂ 取代的核苷

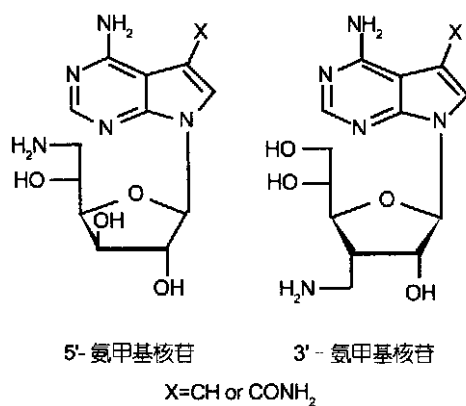
具有更高活性。由于在激酶的 ATP 结合区域存在 -NH₂ 结合位点, 所以研究了氨基在其他位置的取代对于生物活性的影响。体外的抗肿瘤活性试验表明, 5'-氨基核苷在 μmol/L 浓度下能够有效抑制四类人体肿瘤细胞系的生长, 而 3'-核苷的活性则低得多。

2 寡糖的化学修饰

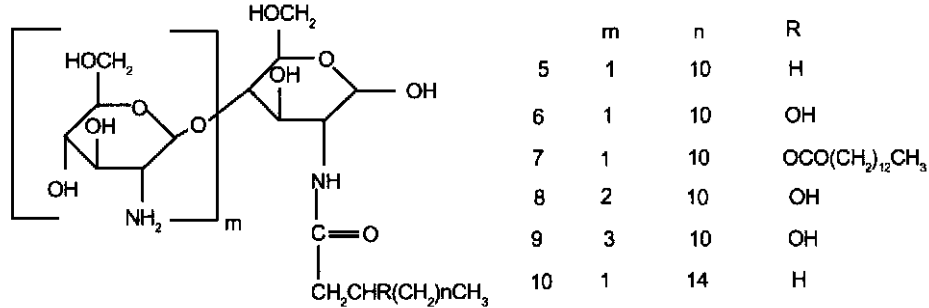
2.1 几丁寡糖的修饰

几丁寡糖本身具有生物活性, 聚合度在 4~6 间的寡糖对于巨噬细胞有血吸效应 (hemattractive effect), 几丁六糖和其完全 N 乙酰化的衍生物能够抑制小鼠癌细胞的生长, 并且能够保护其免受乳头念珠菌 (*Candida albicans*) 的感染。低分子量的脱乙酰壳多糖以及几丁寡糖的混合物能够抑制植物中植物病原菌的生长。由于几丁寡糖的内毒素性, 能够引起内毒素休克 (endotoxic shock) 使其没有广泛用于临床^[3]。

Madi mir¹⁹ 等人在聚合度为 2~4 的几丁寡糖分子的还原末端的 2 位 -NH₂ 上酰化了不同的脂肪酸得到了一系列不同的衍生物。结果发现脂肪酸残基改变了生物学功能并降低了毒性。得到的所有酰化衍生物对 CBA 小鼠在剂量为 60 mg/kg 腹腔注射 50 mg/kg 静脉注射给药均无毒。而且 5~9 延长了 Etlich 癌小鼠的寿命,



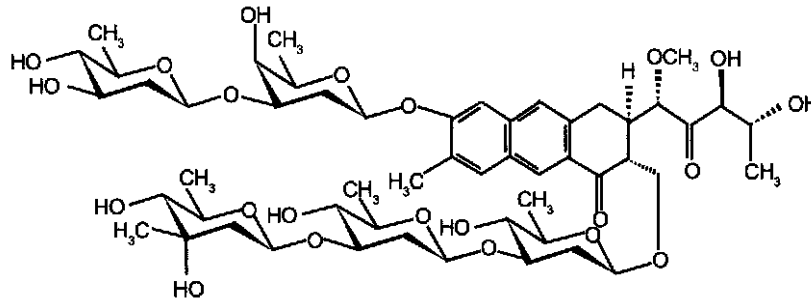
其活性大于脂质 A。其中 5 的活性最高, 在体外显示了诱导肿瘤坏死因子的活性。



2.2 寡糖与抗生素相连

金霉素^[10]是一类高效抗菌素, 同时也具有显著的抗肿瘤活性。这类化合物的结构是由两个糖残基, 色霉素和橄榄霉素通过其 2 位和 6 位与单糖、二糖或

三糖的 1 位相连。糖链部分对于复合物的生物活性有重要意义, 可与配基组成结合位点与肿瘤细胞有效结合, 从而使配基抑制 DNA 决定的 RNA 聚合酶而具有活性, 配基因不能与 DNA 结合而对肿瘤细胞失活。

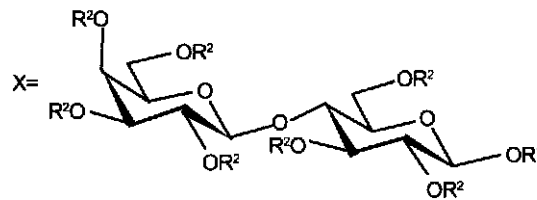
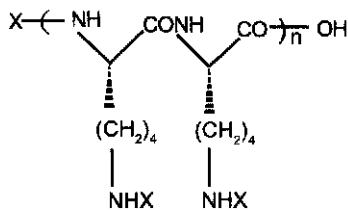


金霉素

2.3 乳糖的修饰

治疗肿瘤最关键的是抑制肿瘤细胞的转移。1973 年人们总结出几乎所有的转移都是由于循环系统中的恶性栓塞 (malignant emboli) 而引起的。随后, Raz 和 Lotan 证实在肿瘤细胞的表面存在与乳糖相连的凝集素, 因此可以通过乳糖衍生物来阻断肿瘤细胞之间以及肿瘤细胞与宿主细胞之间的认知相互作用

来防止肿瘤细胞的转移和扩散。Barbara^[11] 等人将 β-D 乳糖通过 3 种不同长度的空间手臂与 L-赖氨酰-L-赖氨酸相连, 形成 3 价 β-D 乳糖苷簇来增加抑制肿瘤细胞转移的活性。实验证明, 连有 C₂ 和 C₄ 手臂的 β-乳糖簇有较高的抑制活性, 而连有 C₆ 手臂的则没有活性。这可能是由于空间排布的不合适导致 β-乳糖不能与肿瘤细胞表面的受体有效结合的缘故。



	R ¹	R ²		R ¹	R ²
11	CH ₂ CO	H	14	CH ₂ CO	Ac
12	(CH ₂) ₃ CO	H	15	(CH ₂) ₃ CO	Ac
13	(CH ₂) ₈ CO	H			

2.4 皂甙类化合物中糖残基的修饰

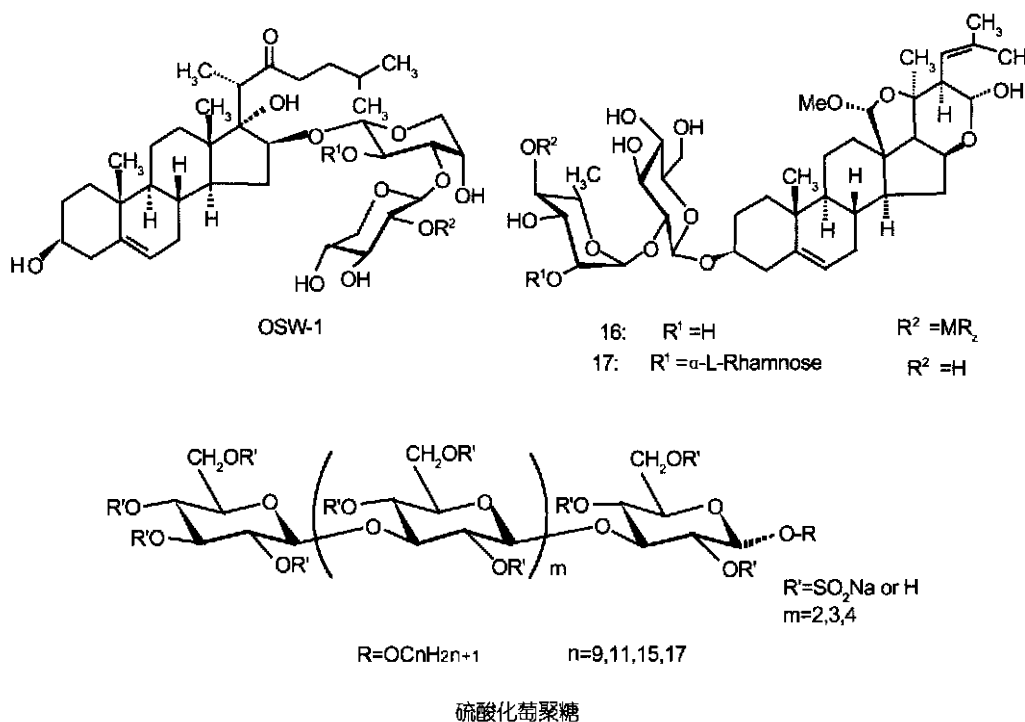
糖链在结构各异的糖复合物的生物活性方面起着重要作用, 在一些皂甙类药物中甙元相同只是糖链结构的差异, 药效上就显示了较大的差异。有细胞识别能力的糖链的变化可以控制皂甙的生物活性的大小。如皂甙 16、17^[12] 含有相同的糖苷配基, 但生物活性却有显著差别, 皂甙 16 具有很强的抗肿瘤活性, 而在 16 的糖链上增加了一个鼠李糖基去掉一个甲氧基苯甲酰基后皂甙 17 的活性则很低。

皂甙的抗肿瘤活性既与糖链有关还与配基甙元密切相关。OSW1^[12] 是一种从百合球茎中分离得到的胆甾皂甙。体外测试表明 OSW1 对恶性肿瘤细胞有极强的毒性并对正常细胞有轻微毒性。在二糖残基上去掉 Ac 基和甲氧基苯甲酰基能够显著降低细胞毒性 (大约 1000 倍)。马新权等人将 OSW1 的二糖残基和它的 1-4 连接的类似物与一些类固醇和一些简单的

醇反应, 测试得到的化合物的抗肿瘤活性发现薯蓣皂甙的活性最强。

2.5 硫酸化葡聚糖的修饰

硫酸化葡聚糖具有抗 HIV 病毒活性, 但同时具有高抗凝血活性。因治疗 AIDS 的药物必须在含 HIV 的血液中给药, 所以硫酸多糖的抗凝血活性就成为作为 AIDS 药物的一个明显的副作用。Kanam^[13, 14] 等在硫酸寡糖还原端 O1 位键合了一系列烷基, 得到的衍生物保持了硫酸多糖的高抗 HIV 活性, 同时抗凝血活性大大降低。键合的硫酸寡糖比相应未键合的寡糖其活性高出几十到几百倍。这种活性的增加可能是由于与表面活性剂具有相似结构特征而引起的。实验证明, 抗 HIV 活性随烷基链长度的增加而增强, 同时含有五个糖元的寡糖抗 HIV 活性最高。硫酸烷基化寡糖的抗 HIV 活性还与硫酸化程度 DS (degree of sulfation) 有关, DS < 0.7 的硫酸化十二烷基五糖基本没有

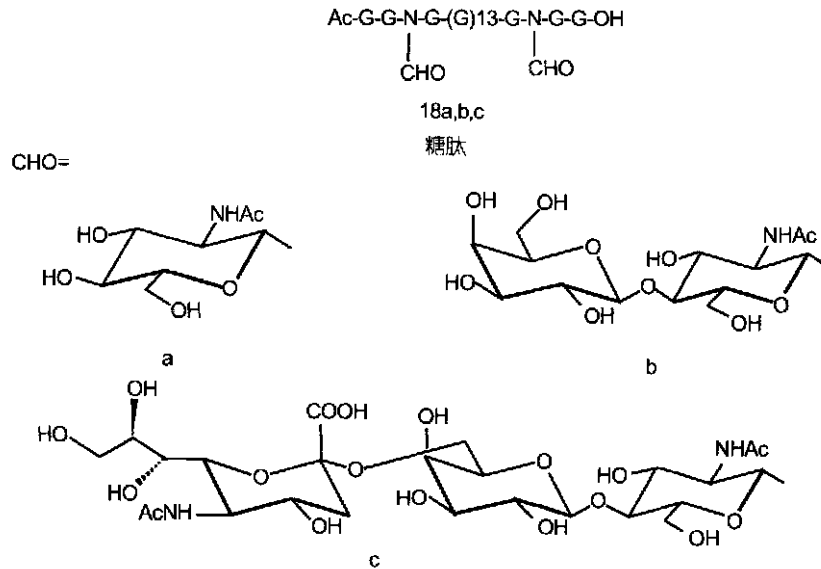


活性, DS > 2 时活性明显增强, DS = 2.8 时活性最高。

2.6 糖类与小肽相连

对流感病毒的受体结合研究表明, 病毒表面有许多数量的受体结合部位, 能够识别存在于糖蛋白

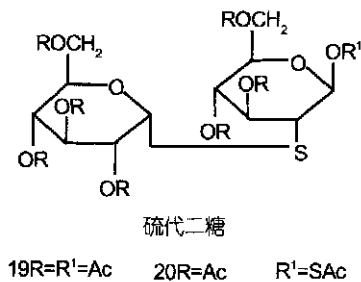
和糖脂中的终端唾液酸从而能够与目标细胞紧密结合。在肽链中的天冬酰胺上连接单糖或寡糖合成的多价唾液酸糖肽能够与流感病毒结合从而抑制了病毒与目标细胞的结合到达治疗的目的。Carlo^[15] 等合成了一系列不同的糖肽链, 发现其中 18c 的抑制活性较



高。

2.7 硫代糖苷

硫代糖苷由于具有抗酶水解作用而被用于研究酶的活性和作用机理。研究发现硫代二糖可以作为糖苷酶的抑制剂而具有有效的抗 HIV 病毒活性。Robert 等^[16]合成了 9 种硫代二糖并进行了生物活性测试。所有的硫代二糖在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 剂量给药下无毒,其中 19, 20 能够抑制 HIV 病毒诱导产生的细胞调亡和病毒复制。



3 结语

从上面的简述中可以看到经过化学修饰的糖类化合物能增强其生物活性,降低毒副作用,能够在体内通过抗病毒,参与细胞间信号传导,抑制、干扰或阻断病毒复制,抑制酶的活性等多种生化途径发挥药效。我国有世界上最大规模的海藻化学工业,生产有

褐藻胶、卡拉胶、琼胶等有一定活性的生物多糖,但对产品的深加工还远远不够,因此对海洋糖类进行设计改性,采用降解、接枝修饰和结构衍变等手段,获得有重要开发价值的海洋新药,必能促进海藻化学工业的蓬勃发展。

参考文献

- 1 管华诗,耿美玉,王长云. 21 世纪中国的海洋药物. 中国海洋药物,2000(4):44-47
- 2 宋金明. 中国海洋天然活性物质开发新技术 21 世纪发展战略. 海洋科学,2001,25(4):50-52
- 3 Jacques E, Alfred G, Hannelore R. New acyclic analogues of lipid A. Carbohydrate Res, 1994,251: 251-267
- 4 Nobuhiro K, Tadatoshi Y, Akira O, et al. Structure-activity relationships in the induction of single-strand breakage in plasmid pBR322 DNA by amino sugars and derivatives. Carbohydrate Res,1994,257: 285-291
- 5 Yasushi T, Naoki K, Mn S C, et al. Synthesis and antitumor activity of the daunomycinone derivatives modified at G3' or G4'. Carbohydrate Res,1998,307: 217-232
- 6 Ken N, Yasushi T, Tsutmu T. Synthesis and antitumor activity of daunomycinone and adria mycinone. Carbohydrate Res,1999,316: 47-57

(下转第 72 页)

(上接第 31 页)

- 7 Ken N, Yasushi T, Seiichiro O, et al. Synthesis and antitumor activity of daunorubicin and doxorubicin. *Carbohydrate Res*, 1999, 320: 8-18
- 8 Huang B G, Mroslav B. Synthesis and in vitro antitumor activity of some amino-deoxy 7-hexofuranosylpyrrol[2,3-d]pyrimidines. *Carbohydrate Res*, 1998, 308: 319-328
- 9 Madmir I G, Inna N K, Pavel A L, et al. New glycolipids (Chitooligosaccharide derivatives) possessing immunostimulating and antitumor activities. *Carbohydrate Res*, 1994, 260: 73-82
- 10 Richard WF, Neelu Kaila. Synthesis of the C₁D₁ disaccharide of aureolic acid. *Carbohydrate Res*, 1993, 239: 71-83
- 11 Barbara D, Hissao O, Shaopei C, et al. Synthesis of multivalent β -Lactosyl cluster as potential tumor metastasis inhibitors. *Carbohydrate Res*, 1993, 245: 175-192
- 12 Xingyuan M, Biao Y, Yongzheng H, et al. Synthesis of glycosides bearing the disaccharide of CS W1 or its 1 \rightarrow 4-linked analogue and their antitumor activities, *Carbohydrate Res*, 2000, 329: 495-505
- 13 Kaname K, Naoya I, Nahoko T, et al. Synthesis of Sulfated Alkyl Maltose and laminar oligosaccharides with potent inhibitory effects on AIDS virus infection, *Carbohydrate Res*, 1994, 260: 51-61
- 14 Kaname K, Hideki N, Naoki Y, et al. Synthesis of sulfated oligosaccharide glycosides having high anti-HIV activity and the relationship between activity and chemical structure, *Carbohydrate Res*, 1999, 315: 234-242
- 15 Carlo U, Soerge K, James C P. Chemical and enzymatic synthesis of multivalent sialoglycopeptides. *Carbohydrate Res*, 1994, 251: 285-301
- 16 Robert NC, Joyce D F, David A D, et al. α -(1 \rightarrow 2)-, α -(1 \rightarrow 3)-, and α -(1 \rightarrow 6)-linked thioglycosidic disaccharides: syntheses and anti-HIV testing of thiokojibiose octaacetate, thionigerose, and thioisomaltose. *Carbohydrate Res*, 1994, 262: 245-255

(本文编辑:张培新)