

续前

本章目录

第1节 概述

第2节 海洋天然产物的结构类型

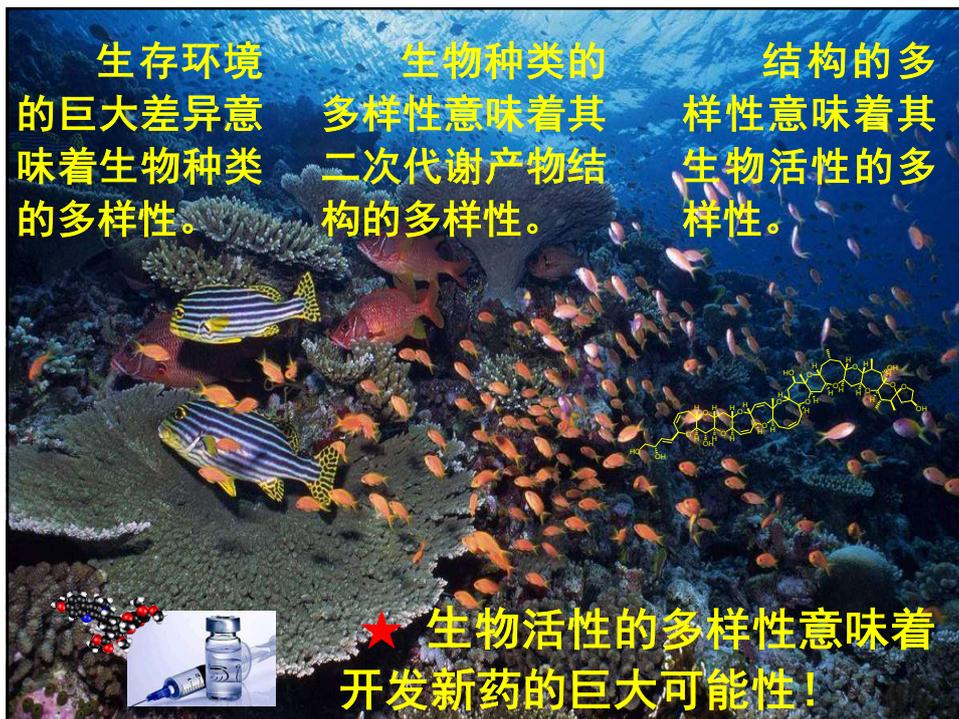
👉 第3节 海洋药物的生物活性

第4节 海洋药物研究实例



1





生存环境的巨大差异意味着生物种类的多样性。

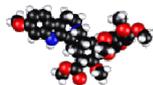
生物种类的多样性意味着其二次代谢产物结构的多样性。

结构的多样性意味着其生物活性的多样性。

★ 生物活性的多样性意味着开发新药的巨大可能性！

海洋生物活性成分：

指海洋生物体内存在的会影响生命行为的二次代谢产物。



▲ 由于海洋环境的特殊性，这些活性成分都在海洋生物体内含量极少但是活性极强！

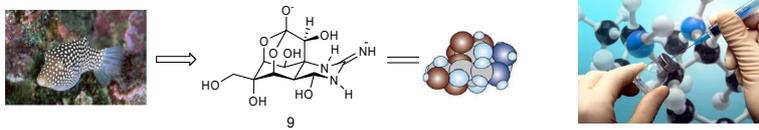
海洋生物活性成分可应用范围如海洋药物、生物信息物质、生物功能材料等领域。



4

海洋药物的主要生物活性包括：

- 抗肿瘤活性
- 神经系统活性
- 心脑血管活性
- 抗病毒活性
- 抗菌活性
- 其他



5

自学：阅读教材p350-351：

《表10-1 已上市和处于临床研究中的主要海洋药物》



课外阅读:

· 专 论 ·

天然药物化学史话：来自海洋的药物

王思明, 王于方, 李勇, 刘江, 李力更, 张曼丽, 史清文*.

天然药物化学史话：来自海洋的药物

[J]. 中草药, 2016, 47(10):1629-1642.



Abstract: Unlike terrestrial organisms, marine organisms have to adapt to extreme marine environmental conditions, and to acclimatize to these conditions, marine organisms possess unique characteristics that differentiate from terrestrial organisms in many aspects, such as metabolism. And this led to marine organisms often produce unique secondary metabolites that have not been observed in terrestrial organisms. Diversity of marine natural products has played a fundamental role in biomedical research and drug development during the last decades, either directly as drugs or as leading compounds that were further optimized by medicinal chemists. From these efforts, 10 approved drugs and dozens current clinical trial agents have been discovered, either as natural products or molecules inspired from the natural product structure. This paper summarized the new drugs developed from marine organisms. This is one of the series papers about "historical story on natural medicinal chemistry".

Key-words: natural medicinal chemistry; marine natural product; drug development; leading compound; new drug research and development

海洋约占地球表面积的 71.2%，达 3.6 亿平方公里，占地球总生物圈 (biosphere) 体积中的 95%，是迄今所知最大的生命栖息地。海洋生物占自然界 36 个动物门类中的 35 个，其中 13 个门类是海洋生物特有的。海洋中存在的海洋生物估计超过 1 000 万种。海洋生物总占地球总生物量 (biomass) 的 87%。生命起源于海洋，从海洋中出现最原始的生命到现在已有 40 多亿年的历史。与对陆生植物的研

究相比，人们对海洋生物的认识还相当有限，从最初单细胞生物开始，在几十亿年的生命演化过程中即造出了丰富多彩海洋生物世界，加之海洋生物物的生存环境与陆生生物迥然不同，如高压、高盐度、寡营养、低温但相对温度 (火山口附近有高温、低温地区还有超低温)、有限的光照和有限的氧气量等。这些生存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

作者单位：河北医科大学药学院

收稿日期: 2016-04-10
基金项目: 河北省自然科学基金(132010801)、河北省重点基础研究项目(16012740D)、河北医科大学教育科学研究重点项目(2015)-16、2014)-21)
*通信作者: 王思明 (1960—), 女, 河北石家庄人, 药师。
*通信作者: 史清文 (1960—), 女, 河北石家庄人, 主任药师。
E-mail: 136020127@163.com; 13629654; E-mail: shiqingwen@hbm.edu.cn

本章目录

第1节 概 述

第2节 海洋天然产物的结构类型

第3节 海洋药物的生物活性

第4节 海洋药物研究实例



8

天然药物化学教研室 李力更 教授

4

第4节 海洋药物研究实例 (略)

Examples



目前已从海洋生物中分离鉴定出超过三万个海洋天然产物，这些丰富多彩的海洋次生代谢产物已经成为研制开发新药的基础。

其中已有五十余种生物活性显著的海洋天然产物进入了 I 期和 II 临床或临床前研究，有望成为人类目前亟需的药物。



10



目前我国对陆生植物天然产物研究水平已与国际水平接近，但对海洋天然产物的研究与国际水平还有相当大的差距。

差 距

- 对结构复杂的大分子如聚醚、大环内酯、超级碳链化合物等的研究基本没有涉及。
- 主要集中在海洋小分子化合物的研究方面。
- 研究单位也只有寥寥少数几家。



11

海洋天然产物与陆生天然产物相比所具有的更加复杂多样、新颖奇特的结构以及多元化的生物活性和机制远远超出科学家们的想像。

- 海洋天然产物新颖奇特的化学结构赋予了它们强烈而特异的生物活性，特别是对肿瘤、神经、心血管等严重疾病的特殊效应更加令人振奋。

随着科技的飞速发展和人类对药物的巨大需求，
以及对海洋研究与开发的逐渐重视，我们相信：

占地球表面积 71.2% 即 3.6 亿平
方公里、生物总量占地球总生物量
87% 即生物总种类达 30 多门 50 余
万种的海洋，必将为人类健康的发展
做出更大贡献！

自 学



推荐参考书:



《海洋天然产物》

主编：林文翰
化学工业出版社，2006

《海洋天然产物的分离纯化与结构鉴定》

主编：邓松之
化学工业出版社，2007



--本章完--

课外阅读:

史清文, 霍长虹, 李力更, 张嫚丽.
海洋天然产物化学研究的历史回顾
[J]. 中草药, 2009, 40(11): 1687-1695.

海洋天然产物化学研究的历史回顾

史清文, 霍长虹, 李力更, 张嫚丽
(河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 石家庄 050017)

摘 要: 近年来海洋天然产物越来越引起科学家的注意, 辽阔的海洋中存在着众多超出想象的具有新颖的化学物。在自然界中, 海洋天然产物已成为非常重要的高等植物的重要组成, 获得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; 海洋生物; 历史回顾
中图分类号: R282.77 文献标识码: A 文章编号: 1025-2875(2009)11-1687-09

History retrospection on chemistry research of marine natural products
SHI Qing-wen, HUO Chang-bong, LI Li-geng, ZHANG Man-li
(Department of Medicinal Natural Products Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences,

products chemists in recent

史清文, 霍长虹, 李力更, 张嫚丽
天然药物化学教研室, 石家庄 050017
张嫚丽, 硕士研究生, 研究方向: 天然药物化学

作者单位: 河北医科大学药学院



• 1688 • 中草药 Chinese Traditional and Herbal Drugs 第40卷第11期 2009年11月

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, 从海洋中起源最原始的生命开始, 到现在已有 40 多亿年的历史。从最初的原型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千姿百态的生物世界, 成为数量最丰富, 保存最完整, 最富新源开发潜力的宝库。海洋的总面积占地球总面积的 71.2%, 达 3.6 亿 km², 生物总种数达 30 多万 16 余万种, 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天然药物资源的新空间。

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, 人们使用海洋生物体, 在生物和药物之间建立了联系。20 世纪

1922 年日本学者从生活在浅海视野中的保虫素类 *Lambdeteris Asterozoa* *Marcoseller* 体内分离到具有杀虫作用的物质, 命名为沙蚕毒素 (neurotoxin, 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, 开发成了一系列抗肿瘤药物: 柔红霉素 (doxorubicin)、蒽环类 (anthracycline)、喜树碱 (camptothecin) 和替尼泊苷 (teniposide)。



图 1 沙蚕毒素的结构
Fig. 1 Structure of neurotoxin I

课外阅读:

王思明, 王于方, 李勇, 刘江, 李力更, 张曼丽, 史清文*.

天然药物化学史话: 来自海洋的药物

[J]. 中草药, 2016, 47(10):1629-1642.

中草药 China Traditional and Herbal Drugs 第47卷 第10期 2016年5月 · 1629 ·

· 专 论 ·

天然药物化学史话: 来自海洋的药物

王思明^{1,2}, 王于方², 李勇¹, 刘江¹, 李力更², 张曼丽², 史清文^{2*}

1. 河北医科大学附属医院 药剂科, 河北 石家庄 050021
2. 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: 海洋独特的环境造就了海洋生物多样性和海洋生物次生代谢产物的多样性, 海洋天然产物新源的化学结构和独特性及其化学

Abstract: Unlike terrestrial organisms, marine organisms have to adapt to extreme marine environmental conditions, and to acclimatize to these conditions, marine organisms possess unique characteristics that differentiate from terrestrial organisms in many aspects, such as metabolism. And this led to marine organisms often produce unique secondary metabolites that have not been observed in terrestrial organisms. Diversity of marine natural products has played a fundamental role in biomedical research and drug development during the last decades, either directly as drugs or as leading compounds that were further optimized by medicinal chemists. From these efforts, 10 approved drugs and dozens current clinical trial agents have been discovered, either as natural products or molecules inspired from the natural product structure. This paper summarized the new drugs developed from marine organisms. This is one of the series papers about "historical story on natural medicinal chemistry".

Key words: natural medicinal chemistry; marine natural product; drug development; leading compound; new drug research and development

海洋约占地球表面积的 71.2%, 达 3.6 亿平方公里, 占地球总生物圈 (biosphere) 体积中的 95%, 是迄今所知最大的生命栖息地。海洋生物占自然界 36 个动物门类中的 35 个, 其中 13 个门类是海洋生物特有的。海洋中存在的海洋生物估计超过 1 000 万种。海洋生物总量占地球总生物量 (biomass) 的 57%。生命起源于海洋, 从海洋中出现最原始的生命到现在已有 40 多亿年的历史, 与陆生植物的研

究相比, 人们对海洋生物的认识还相当有限, 从最初单细胞生物开始, 在几十亿年的生命演化过程中创出了丰富多彩海洋生物世界, 加之海洋生物生存环境与陆生生物迥然不同, 如高压、高盐度、寡营养、低温低相对物质、火山口附近有高温、低地地区还有超低温, 有限的光照和有限的氧含量等, 这些生存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

收稿日期: 2015-06-10
基金项目: 河北省自然科学基金(152260801)、河北省重点基础研究专项(1596794D)、河北医科大学医药科学研究所课题(201516-10, 20149-21)
作者简介: 王思明 (1968—), 女, 河北石家庄人, 药师。
*通信作者: 史清文 (1968—), 女, 河北石家庄人, 主任药师。
E-mail: 1360321279@163.com; 1360321279@163.com; E-mail: shiqingwen@hnmu.edu.cn

作者单位: 河北医科大学药学院



推荐参考书:



《海洋药物的研究与开发》

主编: 张朝辉 人民卫生出版社, 2003

《海洋药物导论》

主编: 易杨华 上海科学技术出版社, 2004

《海洋生物活性天然产物手册》

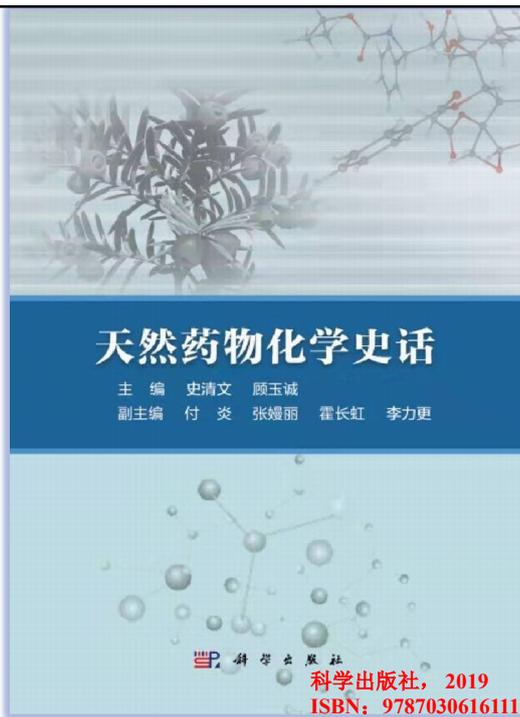
主编: 林永成 化学工业出版社, 2006

---本节完---

课外阅读:



作者单位: 河北医科大学药学院



课外阅读:

史清文*, 李力更, 霍长虹, 张嫚丽, 王于方.
**天然药物化学学科的发展
 以及与相关学科的关系**
 [J]. 中草药, 2011, 42(8):1457-1463.



作者单位: 河北医科大学药学院

中草药 Chinese Traditional and Herbal Drugs 第42卷 第8期 2011年8月 1457-1463

· 专 论 ·

天然药物化学学科的发展以及与相关学科的关系

史清文*, 李力更, 霍长虹, 张嫚丽, 王于方
 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: 天然药物不论是历史还是现在都为人类的健康发展做出了重要贡献。天然药物化学是运用现代科学理论与技术研究天然药物的化学组成、理化性质、生物活性、作用机制、质量控制以及与其相关学科的关系进行系统研究的一门学科。本文总结了天然药物化学学科的发展历史, 探讨了天然药物化学学科的发展现状, 以及天然药物化学学科与相关学科的关系, 为天然药物化学学科的发展提供参考。

关键词: 天然药物化学; 发展; 相关学科

中图分类号: R283.1; R283.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2688(2011)08-1457-06

收稿日期: 2011-06-15

基金项目: 国家自然科学基金(81073009)

通信作者: 史清文 (1964—), 男, 河北涿州人, 教授, 硕士生导师。Tel: (0311)86255634 E-mail: shiqingwen@hbtcm.edu.cn

22

· 专 论 ·

天然药物化学史话：天然产物研究与诺贝尔奖

付炎, 王于方, 李力更*, 张嫫丽, 史清文*

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: 天然产物化学是相对活跃的相关领域, 天然产物化学研究者在诺贝尔化学奖获得者中始终占有相当比例。简要介绍在天然产物研究领域做出重要贡献的诺贝尔奖科学家, 以介绍诺贝尔化学奖获得者为主, 纪念他们的伟大功绩并激励后学。

关键词: 天然产物化学; 诺贝尔奖; 科学家

*通信作者: 李力更 (1963—), 男, 河北石家庄人, 教授, 主要从事天然产物中活性成分的研究。Tel: 0311-86226034 E-mail: lili@phbmu.edu.cn
史清文 (1964—), 男, 河北沧州人, 教授, 博士生导师, 主要从事天然产物中活性成分的研究。
Tel: 0311-86226278 E-mail: shiqingwen@phbmu.edu.cn

· 专 论 ·

天然药物化学史话：天然产物研究与诺贝尔奖

付炎, 王于方, 李力更*, 张嫫丽, 史清文*

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: 天然产物化学是相对活跃的相关领域, 天然产物化学研究者在诺贝尔化学奖获得者中始终占有相当比例。简要介绍在天然产物研究领域做出重要贡献的诺贝尔奖科学家, 以介绍诺贝尔化学奖获得者为主, 纪念他们的伟大功绩并激励后学。

关键词: 天然产物化学; 诺贝尔奖; 科学家

*通信作者: 李力更 (1963—), 男, 河北石家庄人, 教授, 主要从事天然产物中活性成分的研究。Tel: 0311-86226034 E-mail: lili@phbmu.edu.cn
史清文 (1964—), 男, 河北沧州人, 教授, 博士生导师, 主要从事天然产物中活性成分的研究。
Tel: 0311-86226278 E-mail: shiqingwen@phbmu.edu.cn

付炎, 王于方, 李力更*, 张嫫丽, 史清文*.

天然药物化学史话：天然产物研究与诺贝尔奖

[J]. 中草药, 2016, 47(17):3749-3765.



作者单位：河北医科大学药学院

课外阅读:



河北医科大学
HEBEI MEDICAL UNIVERSITY

课件

Molecules that Changed the World

改变世界的分子



史清文 教授

河北医科大学药学院

明德博學
行方智圓



网 址:

<https://pharmacy.hebmu.edu.cn/trywhx/a/2020/09/14/6F58EEF6B14A4FA0857AEDABC27EDD49.html>

特别提醒:

老师挑选三位学生在最后一节课中上讲台介绍三个重要海洋天然产物。

- ◆ 老师提前指定几个重要的海洋天然产物。
- ◆ 重点做结构、生物活性简介。
- ◆ 提前查阅文献、做好PPT。
- ◆ 每人介绍时间~10分钟。



29



请第一位同学给大家介绍有关
Ecteinascidin-743 的知识。



请第二位同学给大家介绍有关 **岩沙海葵毒素 (Palytoxin)** 的知识。



请第三位同学给大家介绍 **河豚毒素 (Tertodotoxin)** 的知识。



本章目录

第1节 概述

第2节 海洋天然产物的结构类型

第3节 海洋药物的生物活性

第4节 海洋药物研究实例



33

目标要求

1. 了解海洋天然产物化学的发展概况。
2. 掌握海洋天然产物主要结构类型及特点。
3. 了解海洋天然产物主要活性特点。
4. 了解研究海洋天然产物的意义。



34

本章重点

1. 研究海洋天然产物的意义。
2. 主要海洋天然产物的结构类型、特点。



35



本章习题

1. 海洋生物生存环境的特点主要有哪些？
2. 海洋生物主要有哪些类型？
3. 海洋药物主要有哪些特点？
4. 海洋天然产物主要结构类型有哪些（至少写出3大类）？
(注：必须包括大环内酯类、聚醚类)
5. 海洋聚醚类化合物的结构特点是什么？

36



本章习题

6. 海洋大环内酯类化合物的结构特点是什么？
7. 岩沙海葵毒素（Palytoxin, PTX）属于哪一大类海洋天然产物？有什么结构特点？
8. 河豚毒素（Tertodotoxin, TDX）属于哪一大类海洋天然产物？有什么结构特点？
9. 写出海洋C₁₅乙酸原类化合物的定义以及结构特点。
10. 海洋毒素一般指哪类海洋天然产物？

37



课外作业

利用网络数据库查阅有关以下代表性海洋天然产物的更多知识介绍：

短裸甲藻毒素（Brevetoxins）/刺尾鱼毒素（Maitotoxin）/岩沙海葵毒素（Palytoxin）/大田软海绵酸（Okadaic acid）/扇贝毒素（Pectenotoxin）/脱氢膜海鞘素（Dehydrodidemnin B）/芋螺毒素（Conotoxins）/苔藓虫素（Bryostains）/海鞘素（Ecteinascidin-743）/西加毒素（Ciguatoxin）/河豚毒素（Tertodotoxin）/石房蛤毒素类（Saxitoxins）/头孢菌素C（Cephalosporin C）。

38

