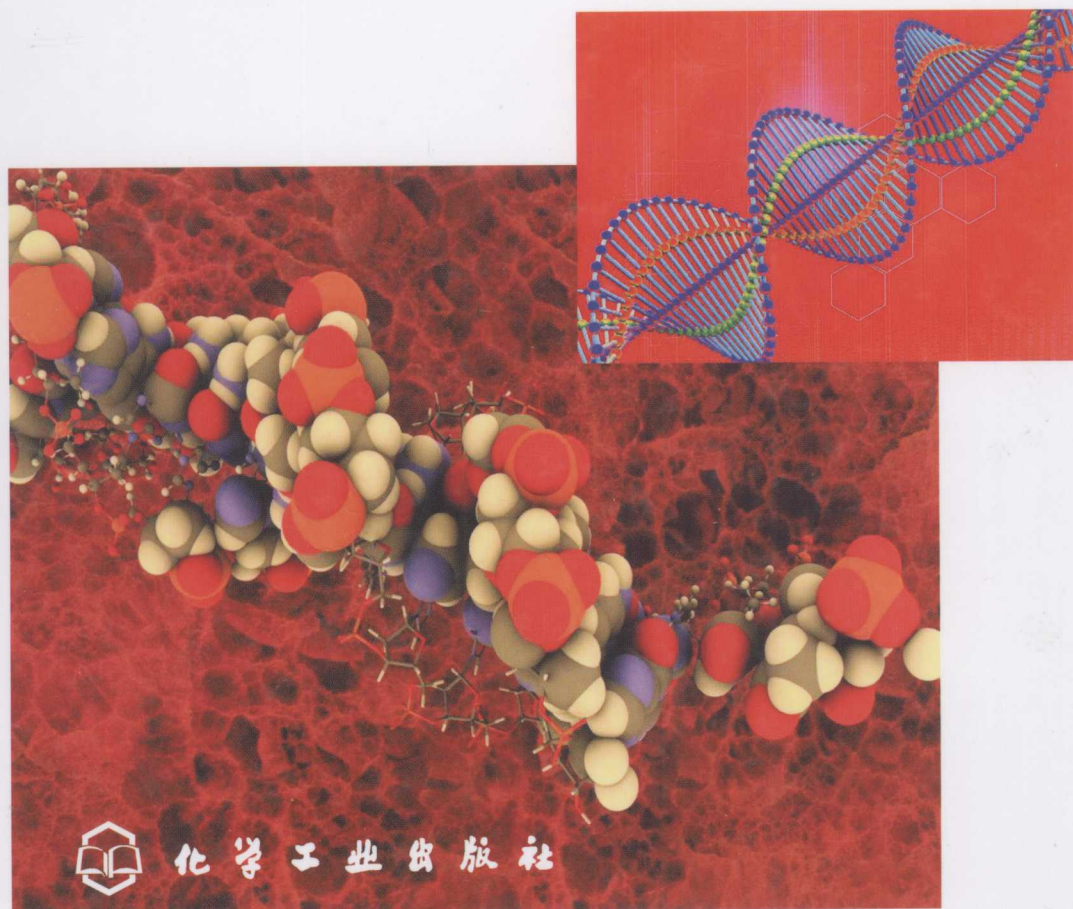


工业生物技术 中文系列

天然产物生物转化

Biotransformation of Natural Products

金凤燮 等著



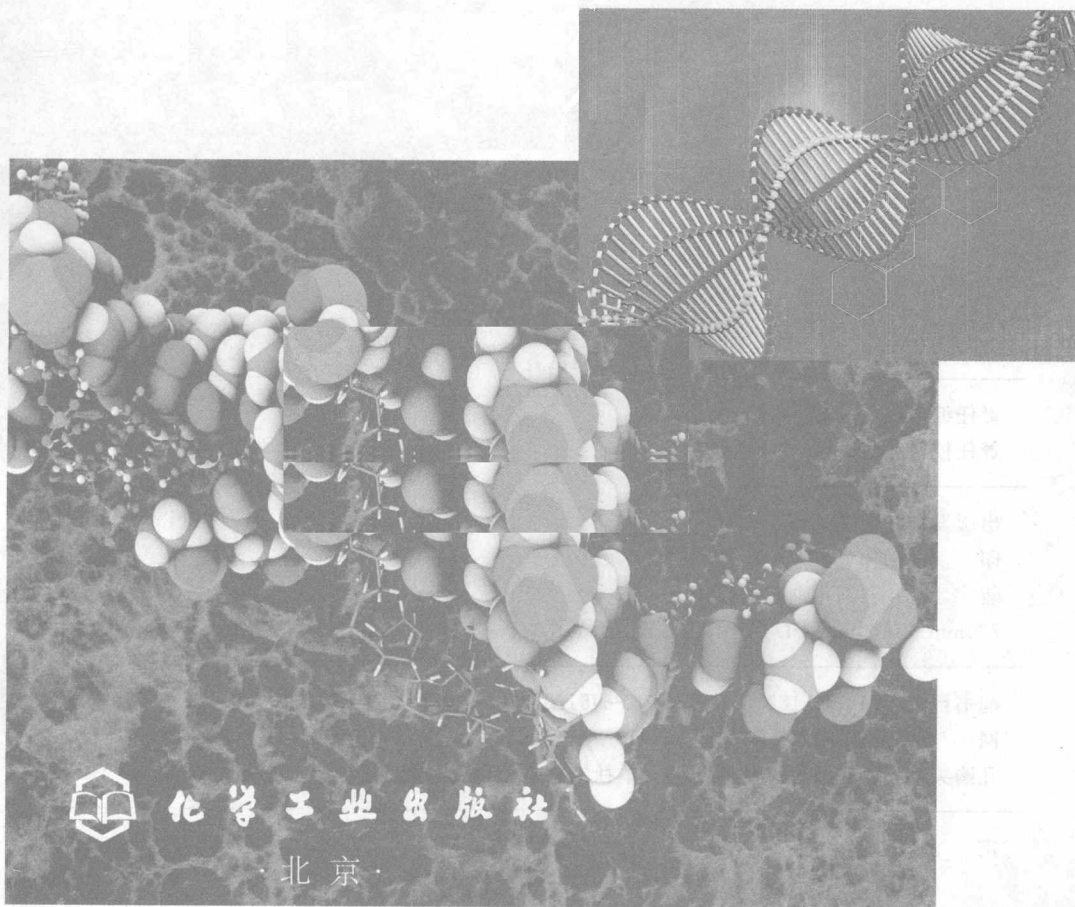
化学工业出版社

工业生物技术 中文系列

天然产物生物转化

Biotransformation of Natural Products

金凤燮 等著



化学工业出版社

北京

图书在版编目 (CIP) 数据

天然产物生物转化/金凤燮等著. —北京: 化学工业出版社, 2009.2

ISBN 978-7-122-04386-3

I. 天… II. 金… III. 天然有机化合物-生物工程
IV. 0629

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 200214 号

责任编辑: 赵玉清

文字编辑: 向 东

责任校对: 蒋 宇

装帧设计: 张 辉

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 化学工业出版社印刷厂

装 订: 三河市前程装订厂

720mm×1000mm 1/16 印张 21 字数 433 千字 2009 年 3 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888(传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 48.00 元

版权所有 违者必究

前 言

天然产物 (Natural products) 主要指植物的活性成分, 也可以说中草药 (植物药) 的活性成分。在我国, 使用中草药的历史已有几千年, 中草药不仅是中华民族文化的结晶, 同时也对中华民族健康与国家的繁荣昌盛作出不可磨灭的贡献。目前我国可用于中草药的植物超过 11100 种, 已广泛地用于医疗、公众营养食品和保健食品, 同时在功能化妆品和日用化学制品, 如牙膏、色素、墨水等也得到了广泛的应用。

天然产物是中草药的主要有效成分, 主要包括配糖体的苷类与皂苷 (包括三萜和甾醇类皂苷) 类; 还有苯丙素与黄酮类、醌类、木脂素与鞣质、低萜类及生物碱类等; 其中黄酮类、醌类、香豆素、木脂素和低萜类等与糖结合, 往往以苷类形式存在。

然而, 天然产物作为中草药有效成分不一定是活性最高且最佳的结构。传统的中草药与化学药物不同, 化学药物口服后直接吸收、起药效, 但中草药口服后, 其很多活性成分 (天然产物) 被肠道菌和消化系统的酶转化为其他结构, 被吸收后进入体内起药效, 这就是传统中药的奥妙所在。但是这种体内转化往往受到人体个体差异和多条件的约束; 如果利用生物转化方法在体外将天然产物转化成易吸收、药效高的结构, 将对创新药、中医药、保健食品和化妆品等意义重大。

特异酶改造传统中药得到高活性中药或高活性稀有成分, 不仅是生物学、医学、药学、精细化工、食品和农业资源交叉领域的课题, 也是目前中药、创新药物、食品和化妆品等行业的现代化和国际化的重要的科学技术问题。

功能食品: 温饱时代的营养 (第一功能) 和色香味为基础的食品 (第二功能), 已发展成为调节生理机能的功能食品 (第三功能)。目前功能食品发展很迅速, 我国生产的品种接近万种, 成为新的国民经济增长点。但是和中药一样, 如果这些功能食品简单加入中草药, 功能不一定效果很好; 为了提高生理功能, 功能食品需要将中草药组分转化为易吸收、活性更高的生物转化天然产物。

化妆品: 原来以皮肤清洁、美观为目的的化妆品, 已进入皮肤修复、抗衰老、抗皱纹、抗色斑等功能化妆品。我国化妆品销售迅速扩大, 也是国民经济新的增长点。如今加入中药的功能化妆品也正在兴起。为了提高化妆品的生理功效, 功能化妆品需要天然活性物质的生物转化; 因为中草药提取成分中真正促进皮肤细胞胶原蛋白合成、透明质胶酸合成、抑制色素合成的成分含量很低, 需要生物转化改

变其结构提高活性。

因此，天然活性物质，包括中草药的主要有效成分糖体的皂苷类和黄酮类、蒽醌类、香豆素、低萜类苷类的苷类生物转化，改变基团，提高其活性；对中草药、创新药物、功能食品、功能化妆品以及牙膏等日用品，意义重大。

笔者所领导的团队十几年来以中草药的皂苷和苷类为主，研究了天然产物的特异酶，包括其酶微生物发酵、酶学、酶的催化、产物分离等相关天然产物、中草药成分的生物转化。

《天然产物生物转化》一书，不仅介绍了笔者课题组的研究结果，又介绍了相关基本知识：包括中草药的天然活性物质的分类、命名法，国内外天然活性物质生物转化研究进展，相关转化天然活性物质的酶学基础，以及天然活性物质特异酶的微生物筛选与发酵产酶等的基本知识。但是天然产物生物转化正在发展中，加上笔者研究的仅仅几十种中草药成分的生物转化，本书难免会有很多不当之处，望广大读者批评指正。

金凤燮

2008年10月于大连工业大学

Biotransformation of Natural Products

Introduction

Natural products are physiological active materials of plant, usually be considered as the physiological active materials of Zhongcaoyao (Chinese traditional medicines). Zhongcaoyao has been used in China and in the oriental countries for over thousands years. In the thousands history of the China developing tenor, the Chinese traditional medicines have made great contribution to Chinese health and China's thriving and prosperous. The herbs used in Chinese traditional medicines are over 11100 kinds, the herbs can be used in medical, health foods, cosmetics, and in the commodity such as dentifrice, coloring matters and ink.

The natural products or the active materials of Zhongcaoyao are including glycosides, saponins (including steroidal saponin and triterpenoidal saponin), phenylpropanoids, simple phenylpropanoids such as coumarins, lignans and flavonoids, thioquinones; and alkaloids and terpenoids. The phenylpropanoids, simple phenylpropanoids such as coumarins, Lignans and flavonoids, thioquinones. Alkaloids and terpenoids sometime combined with the glycoside sugar to glycosides.

However, the natural products of the herbs are not optimal and active structures for the human bodies; after orally taking, the natural products of Chinese traditional medicines were changed into other active structure by the digestive system enzymes or intestinal microorganisms, and were absorbed and the pharmacological effect was acted in the human body; but the change of natural products of Zhongcaoyao in the human body was very small, it was controlled by the human body circadian state. If this change in vivo was finished in vitro, *i. e.*, the natural product structure of Zhongcaoyao was changed to more active structure by enzymes or microorganisms in vitro, these are very usable for the development of new medicines, health foods and cosmetics. Therefore, the aim of this project about the natural products of Chinese traditional medicines is to produce second-materials of more active structure by the special enzymes, it is an important problem across biology, pharmacology and medicine, fine chemicals, food and agricultural resource field.; it is also important problem relating Zhongcaoyao modernization and internationalization.

For example, the food needs nutrition (the first function of food) and food color, fragrant and savor (second function), but modern food needs physiological

function (third function) . To increasing the food physiological effect, ther natural products or the herb was added to the modern health food. The health food authorizing by China government was near ten thousand kinds; the health food manufacture is become a new economy increase in China.

The cosmetics also need natural product biotransformation. The cosmetics are beused in skin washing, cleaning, skin protecting and make skin beauty; but, the modern cosmetics also need the function such as skin anti-aging, speckle removing, anti-melanin and rehab skin. To increase these cosmetic physiological functions, the natural products from the herbs commonly were added into cosmetics; these need the biotransformation of natural products to more active materials.

Therefore, the biotransformation of natural products including glycosides, saponins (including steriode saponin and triterpenoide saponin), phenylpropanoids, simple phenylpropanoids such as coumarins, lignans and flavonoids, th-roquinones; and alkaloids and terpenoids, to more active materials is very useful for the development of the Chinese traditional medicines, new plant medicines, health food and function cosmetics.

The author and his colleagues have studied the biotransformation of natural products for more than 10 years, mainly saponins and glycosides, from Chinese traditional medicines for herbs including the special enzymes on the natrual products, the special enzyme microorganism and enzyme fermentation, the special enzymology and enzyme properties, enzyme reaction on the natural products, separation of the enzyme reaction products and these applications.

The publish of *Biotransformation of Natural Products* is to introduce the studies of author team on the natural product biotransformation including the special enzyme microorganism and enzyme fermentation, the special enzyme purification and characterization, enzyme reaction, and separation of the enzyme reaction products and these applications; also to introduce the essence knowledge such as the classification and nomenclature on the natural products from Zhongcaoyao or herbs, the progress on the natural product biotransformation, the enzymology of natural product biotransformation, and the fermentation on the special enzyme of the natural products including related microorganism.

The biotransformation technology on the natural productsis in process of fast developing; and author team studied natural products only in over ten kinds herbs, so, there maybe have some mistakes in this book. I sincerely hope your criticism and point out the mistakes so that they can be corrected them.

Prof. Dr. Fengxie Jin, Oct, 2008, In Dalian Polytechbic University, P. R. China

目 录

绪论	1
----	---

一、天然产物生物转化的概念	1
---------------	---

二、天然产物生物转化的意义	3
---------------	---

参考文献	5
------	---

第一篇 天然产物生物转化的基础知识

引言	6
----	---

第一章 天然产物	6
----------	---

第一节 天然产物的分类	6
-------------	---

一、皂苷、配糖体类	6
-----------	---

二、苯丙素类与黄酮类	11
------------	----

三、醌类化合物	15
---------	----

四、生物碱类	16
--------	----

五、鞣质类	20
-------	----

六、萜类及挥发油类	20
-----------	----

第二节 天然产物的命名	22
-------------	----

一、糖类符号与其命名	23
------------	----

二、皂苷类的非糖体部分的命名	27
----------------	----

三、苷类物质的命名实例	30
-------------	----

参考文献	32
------	----

第二章 天然产物生物转化研究进展	33
------------------	----

第一节 食品工业中的天然产物生物转化	33
--------------------	----

一、小分子苷元的苷类酶	33
-------------	----

二、植物甜味剂苷类的转化酶	34
三、大豆皂苷和异黄酮转化酶	37
第二节 中草药皂苷、苷类等的生物转化	37
一、苷类物质在体内、肠道里的代谢转化	38
二、皂苷的生物转化	41
参考文献	42

第三章 天然产物相关酶学

第一节 酶的基本知识	45
一、酶的国际系统分类法及编号	45
二、酶的活力单位、比活力	48
三、酶反应所需的辅酶与辅基（维生素）及金属离子	49
第二节 天然产物生物转化相关酶	50
一、天然产物——配糖体（苷类）的糖苷酶类	50
二、其他相关酶类	52
三、天然产物生物转化的酶反应和反应器	52
参考文献	53

第四章 天然产物酶的微生物筛选与产酶发酵

第一节 特异的天然产物酶的菌种筛选	54
一、微生物分类与名称	54
二、微生物的筛选与分类鉴定的基本方法	55
三、一般产酶菌的筛选	56
四、难培养菌（新菌）的筛选	59
第二节 天然产物特异酶的产酶发酵	65
一、微生物的营养	65
二、微生物的发酵	66
三、产酶发酵实例	67
参考文献	68

第二篇 皂苷类生物转化

引言	70
一、皂苷的分类	70

二、皂苷的理化性质	71
-----------------	----

第五章 人参皂苷的生物转化	74
----------------------------	-----------

第一节 人参植物	74
一、人参种类	75
二、人参的植物形态和生长环境	76
第二节 人参的化学成分及人参皂苷	77
一、人参的化学成分	77
二、人参皂苷结构	78
三、人参皂苷的分布	82
四、人参皂苷的性质	88
五、人参皂苷的生理活性	89
六、人参皂苷分析检测	95
七、人参皂苷的分离提取	97
参考文献	100
第三节 人参皂苷生物转化与特异的人参皂苷酶	101
一、人参皂苷的化学转化	101
二、人参皂苷的生物转化	102
三、特异的人参皂苷糖苷酶	102
四、发酵产人参皂苷糖苷酶	107
参考文献	108
第四节 人参皂苷的生物转化实例	109
一、酶催化制备微量人参皂苷 ^[2]	110
二、制备 Rh ₂ 、C-K 实例	110
三、酶转化制备的皂苷的确认	111
参考文献	113

第六章 白头翁皂苷生物转化	114
----------------------------	------------

第一节 白头翁植物	114
一、白头翁植物的形态	114
二、白头翁植物的分布	115
第二节 白头翁的活性成分与命名	116
一、白头翁的活性成分	116
二、白头翁皂苷的药理作用	117

三、白头翁皂苷的提取分离	119
四、白头翁皂苷的鉴定	121
第三节 白头翁皂苷酶与定向催化反应、生物转化实践	123
一、白头翁皂苷的分离提纯	124
二、白头翁皂苷酶的分离提纯	124
三、白头翁皂苷的酶转化实践	125
参考文献	128

第七章 柴胡皂苷生物转化 131

第一节 柴胡植物形态及资源分布	131
一、植物形态与药材形态	131
二、生长习性 & 资源分布	132
三、柴胡功效	133
四、常见的柴胡伪品	133
第二节 柴胡植物的化学成分及柴胡皂苷的药理作用	133
一、柴胡植物中的皂苷类成分及其化学结构	133
二、柴胡植物中的挥发油及甾醇类成分	139
三、柴胡植物中的黄酮类成分	139
四、柴胡植物中的其他成分	139
五、柴胡皂苷的药理作用	139
第三节 柴胡皂苷酶及其催化反应	141
一、柴胡皂苷的提取	142
二、柴胡皂苷的生物转化	142
三、从柴胡皂苷酶转化制备低糖皂苷实践	143
参考文献	145

第八章 朱砂根皂苷生物转化 147

第一节 朱砂根植物及其分布	147
一、植物形态与药材形态	147
二、资源分布	149
第二节 朱砂根植物中的化学成分及其药理作用	149
一、苯醌类	149
二、苯酚类	149
三、香豆精类	150

四、黄酮类	150
五、甾醇和三萜类	150
六、主要成分皂苷类	152
第三节 朱砂根皂苷酶与定向催化反应、生物转化实践	152
一、朱砂根总皂苷的制备	153
二、朱砂根皂苷的酶转化	153
三、朱砂根皂苷酶转化实践	154
参考文献	155
第九章 甘草皂苷生物转化	157
第一节 甘草植物的形态、生境及资源概况	157
第二节 甘草植物的药理作用	157
第三节 甘草植物中的化学成分及其皂苷的化学结构	157
第四节 甘草皂苷的应用及局限性	159
第五节 甘草皂苷的结构与生物活性间的关系	160
第六节 甘草皂苷结构改造的研究进展	160
第七节 甘草皂苷葡萄糖醛酸苷酶及其催化反应	162
参考文献	164
第十章 黄芪皂苷生物转化	167
第一节 黄芪植物及其生长环境和分类	167
一、黄芪的植物形态和生长环境	167
二、黄芪植物的分类	167
第二节 黄芪植物中的化学成分及其皂苷的化学结构	168
一、黄芪植物中的多糖	168
二、黄芪植物中的黄酮类化合物	169
三、黄芪植物中的皂苷类化合物及其化学结构	169
四、不同产地黄芪植物中黄芪总皂苷含量及黄芪甲苷含量	171
第三节 黄芪皂苷糖苷酶及其催化反应	171
参考文献	175
第十一章 薯蓣等甾体皂苷生物转化	177
第一节 甾体皂苷及其分布	177

一、甾体皂苷元的结构特点	178
二、甾体皂苷的结构分类	178
三、甾体皂苷的理化性质	180
四、甾体皂苷的提取与分离	181
五、波谱特征	181
第二节 穿山龙植物与其化学成分	182
一、穿山龙植物(穿龙薯蓣)	182
二、穿山龙生药鉴别	184
三、穿山龙化学成分	184
四、穿山龙薯蓣皂苷的药理作用	185
第三节 薯蓣皂苷酶及其定向催化反应	188
一、薯蓣皂苷酸解成薯蓣皂苷元(皂素)	188
二、特异的淀粉糖化酶对薯蓣皂苷的水解	189
三、笔者实验室研究的薯蓣皂苷糖苷酶	190
四、薯蓣皂苷转化实践	191
参考文献	192
第十二章 大豆皂苷、茶皂苷的生物转化	195
第一节 大豆皂苷	196
一、大豆皂苷的化学结构	196
二、大豆皂苷的组织分布	198
三、大豆皂苷的生理活性及应用	199
四、大豆发酵食品与营养、生理作用	199
第二节 大豆皂苷的生物转化	200
一、大豆皂苷的提取与分析	200
二、大豆皂苷酶	203
三、大酱发酵中的大豆皂苷的变化	203
参考文献	206
第三节 纳豆发酵过程中大豆皂苷、异黄酮和纳豆激酶的变化	210
一、纳豆激酶	210
二、纳豆发酵中纳豆激酶和大豆皂苷、异黄酮的变化	212
参考文献	213
第四节 茶皂苷的生物转化	213
一、茶植物	213
二、茶皂苷分类与命名	214

三、茶皂苷的提取和纯化·····	217
四、茶皂苷的生物转化·····	217
参考文献·····	218

第三篇 非皂苷的苷类生物转化

引言·····	220
参考文献·····	222

第十三章 大豆异黄酮的生物转化····· 223

第一节 大豆异黄酮概述·····	224
一、大豆异黄酮的分布、结构与理化性质·····	224
二、大豆异黄酮的吸收与代谢·····	227
三、大豆异黄酮的生理活性·····	227
第二节 大豆异黄酮的提取、分离纯化和检测方法·····	230
一、大豆异黄酮的提取·····	230
二、大豆异黄酮的分离纯化·····	230
三、大豆异黄酮的定性和定量检测·····	231
第三节 生物转化反应类型与大豆异黄酮的生物转化·····	234
一、生物转化反应类型·····	234
二、大豆异黄酮的生物转化过程·····	235
第四节 大豆异黄酮的转化实践·····	236
一、大豆异黄酮的提取·····	236
二、大豆异黄酮糖基水解酶的制备·····	237
三、大豆异黄酮苷元的制备·····	238
四、酶转化产物的分离纯化·····	239
五、酶转化产物、大豆异黄酮苷元的生理活性·····	239
参考文献·····	241

第十四章 芦丁黄酮苷的生物转化····· 244

第一节 含芦丁植物及分布·····	244
第二节 芦丁的药理作用·····	245
第三节 芦丁的理化性质及其化学结构·····	245

第四节	异槲皮苷及其植物来源分布·····	246
第五节	芦丁、异槲皮苷的结构与生物活性间的关系·····	247
第六节	芦丁的糖基结构改造研究进展·····	248
第七节	芦丁鼠李糖苷酶及其催化反应·····	249
参考文献	·····	254
第十五章	淫羊藿黄酮苷的生物转化 ·····	258
第一节	淫羊藿植物及分布·····	258
第二节	淫羊藿的药效作用·····	260
第三节	淫羊藿的化学成分·····	260
第四节	淫羊藿黄酮苷的化学结构·····	260
第五节	淫羊藿黄酮苷类化合物的药理作用·····	266
第六节	淫羊藿黄酮苷糖苷酶及其催化反应·····	266
参考文献	·····	270
第十六章	黄芩苷的生物转化 ·····	273
第一节	黄芩属植物的化学成分·····	273
第二节	黄芩的药理作用·····	276
第三节	黄芩总黄酮的分析·····	278
第四节	黄芩总黄酮的提取和分离·····	279
第五节	黄芩苷- β -D-葡萄糖苷酸酶·····	281
第六节	黄芩苷的生物转化实践·····	282
参考文献	·····	284
第十七章	虎杖苷的生物转化 ·····	286
第一节	虎杖的化学成分·····	286
第二节	虎杖主要有效成分的药理作用·····	287
第三节	虎杖有效成分的分析·····	289
第四节	虎杖有效成分的提取和分离·····	290
第五节	虎杖苷- β -D-葡萄糖苷酶·····	291
第六节	虎杖苷的生物转化实践·····	292
参考文献	·····	294

第十八章 亚麻木脂素的生物转化	295
第一节 亚麻木脂素的性质、结构和功能.....	295
第二节 亚麻木脂素的体内代谢.....	296
第三节 亚麻木脂素的分析.....	296
第四节 亚麻木脂素的提取与分离.....	298
第五节 亚麻木脂素 SDG- β -D-葡萄糖苷酶	299
第六节 亚麻木脂素 SDG 的生物转化	300
参考文献.....	300
中文索引	302
英文索引	310

绪 论

我国 1982 年至 1994 年对中药资源调查结果表明,中草药有 12807 种,其中植物药 11146 种,动物药 1581 种,矿物药 80 种^[1]。其中只部分用于药,很多种可用于食品或者可用于保健食品,也可用于化妆品、日用化学制品如牙膏,甚至色素、墨水等。因此,中草药不仅用于治疗,也广泛地用于公众营养食品和保健食品,也广泛地应用于功能化妆品和日化产品,是中华民族灿烂文化的结晶,为中华民族的生存、健康与繁荣昌盛作出不可磨灭的贡献。

在我国加入 WTO 和经济及社会活动日益国际化的今天,中药以其丰富的资源、独特的疗效、毒副作用少等特点,引起世界各国的关注;这给我国中药的发展提供了难得的机遇。然而,目前中草药还有很多待于研究的问题,如中药中主要疗效物质基础及代谢作用有待于解决,更主要的问题在于中药在体内起药效的有效成分含量很低,与不起药效的成分一起口服,造成药物服用量大,影响其国际化和产品的技术升级。

植物或者中草药的主要有效成分有:配糖体的苷类与皂苷(包括三萜和甾醇类皂苷)类,苯丙素与黄酮类、醌类、木脂素与鞣质、低萜类及生物碱类等;其中很大部分与糖结合,以苷类(Glycosides)形式存在。中草药中已弄清的中药成分不一定是活性最高且最佳的成分。中药成分往往口服后,经过消化系统酶和肠道菌的作用,转化成另一种结构,进入血液起药效;但是体内的这种转化,往往受到人的个体条件的影响,而影响药效^[2]。如果这种体内的天然产物变成高活性的次生产物的转化过程在体外实现,将对创新药、中医药、公众营养食品和保健食品、功能化妆品和日化产品等意义很大。

本书的天然产物生物转化,就是要以生物转化法改造中草药的天然活性成分基团,制备高活性的次生产物。

一、天然产物生物转化的概念

天然产物生物转化(Biotransformation of natural products):就是用微生物、生物细胞和特异的酶处理中草药的活性成分,制备高活性的次生成分(稀有成分),或者制备高活性成分含量高的中草药。

为了说明天然产物——中草药成分的生物转化意义,以苷类(配糖体 Glycosides)为例说明:苷类(配糖体 Glycosides)的皂苷(Saponins)和苷是地球上多数植物含有的生理活性物质,是几百种中草药主要有效成分之一。苷和皂苷是具有