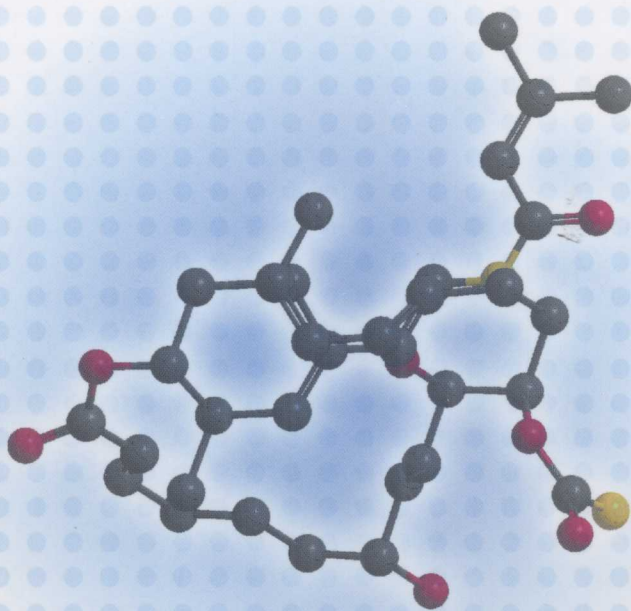




Modern Chemistry of Natural Products

现代天然产物化学

王锋鹏 主编



科学出版社

www.sciencep.com

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

现代天然产物化学

王锋鹏 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书由总论(发展史、理论与方法学)和各论(成分、组合生物合成)两大部分组成。总论包括绪论、生物合成和立体化学,重点讨论天然产物化学的产生与发展及其对天然药物发现的影响以及研究现状与发展趋势,生物合成的原理与途径和立体化学。各论中归纳讨论各主要类型天然产物,一般包括概述、生物合成、结构分类/生源关系及其分布、立体化学、化学性质与反应。部分章节重点举例叙述结构修饰与构效关系和化学全合成研究。随着重组 DNA 技术的发展以及生物合成基因的鉴定及其再组合、配对技术的应用,组合生物合成必将成为新结构或新类型化合物的重要来源之一。鉴于此,最后一章围绕着天然产物的组合生物合成,就其基本概念、策略、常用技术及其在聚酮(聚肽)类等天然产物方面的应用,进行归纳讨论。

本书可供天然有机化学、药物化学、中草药化学、植物化学、有机化学等相关专业科研、教学人员参考,也可作为研究生教材使用。

图书在版编目(CIP)数据

现代天然产物化学/王锋鹏主编. —北京:科学出版社, 2009

ISBN 978-7-03-021827-8

I. 现… II. 王… III. 天然有机化合物 IV. O629

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 062065 号

责任编辑:黄 海 卜 新/责任校对:包志虹 张怡君

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社编务公司排版制作

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 3 月第 一 版 开本: A4(890×1240)

2009 年 3 月第一次印刷 印张: 71 1/2

印数: 1—2 500 字数: 2 380 000

定价: 198.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

序

自从 1806 年德国学者赛图纳(F. W. Sertürner)从鸦片中分出吗啡碱以来,天然产物化学的发展已历经 200 余年。其间大约一个半世纪的研究几乎都集中于分离、纯化与化学法阐明结构。无疑,20 世纪 40~80 年代是天然产物化学的重要发展时期。近 20 年来,随着分离方法和现代波谱技术的革命性发展,天然产物化学的研究取得了长足的进步。目前,天然产物的提取分离与结构研究业已常规化、普及化。但是,新的研究领域诸如分子生物学和基因组学等的出现与发展使天然产物化学的研究内容得到了空前的丰富与扩展。天然产物化学正处于一个新的发展时期。所以,无论是继续在化学、生物学研究及发现新的药物和生物诱导剂方面,还是在揭示生命本质等方面,天然产物化学都将扮演越来越重要的角色。

我国天然产物化学研究始于 20 世纪 20 年代,经过数十年几代人的努力,已取得显著进步。分离与结构研究的总体水平与国外相近。但是,天然产物的合成水平仍然落后于发达国家,而新技术、新方法以及新的前沿研究领域仍处于“赶”的状态。正是考虑到天然产物化学的发展现状与趋势,由王锋鹏教授主编的《现代天然产物化学》将其指导思想集中于比较全面地总结天然产物化学的发展史,研究现状与发展趋势,生物合成,立体化学,结构分类、生源关系与分布,化学性质与反应以及组合生物合成等。该书搜集了大量重要的参考文献,以生源为纲,统领全书,用归纳的笔法,比较系统地总结天然产物化学的理论与知识。这是成功而富于特色之举。类似的专著迄今较少。

该书从开始撰写到最终完稿,历经十多年,其间几易提纲与书稿,反复修改,颇费心力。这充分反映了该书主编对天然产物化学发展的一些思考。全书结构严谨,逻辑性强,语言精练,达到了预期的既有“森林”又有“参天大树”的目的。此外,编著者都有多年从事天然产物化学教学与科研的丰富经历。所以,我相信该书对已具备基本的天然产物化学理论与知识的科研与教学工作者以及天然有机化学、天然药物化学和合成药物化学专业的研究生都是一本很值得推荐的参考书。

中国科学院院士

梁晓天

2008 年 1 月

前 言

人类对色、香、味的好奇，疾病的治疗以及文明的不断发展都是天然产物化学最根本的起源，而有机化学的产生及其现代方法学的建立，又为天然产物化学的发展奠定了坚实的基础。天然产物化学是一门以有机化学、分析化学和生物合成为基础，同时又包括生物学、医学和药理学等部分内容的综合性学科。目前，它研究的主要对象是来源于植物、动物、霉菌、细菌、微生物和海洋生物的天然产物。研究涉及许多学科，主要有农人文学科、植物/化学分类、化学(分析化学、有机化学、物理有机化学等)、分子生物学与酶学、遗传工程以及海洋和陆生生态学、信息学等。研究内容主要包括提取分离、结构测定、结构修饰、化学性质及其反应、半合成、全合成、生物活性成分的作用及其机制、新资源的开发与生物合成及其基因工程等。研究的任务和目的是通过天然产物化学成分及其在生物体内的形成过程、生物活性的研究，来发明、发现、制造有用的化合物、生物活性成分或药物。

20世纪70年代以来，色谱技术、生物技术、手性技术、信息技术等许多高新技术，尤其是分子生物学、分子药理学、分子病理学、微电子技术以及基因组学、蛋白质组学和糖组学的出现与发展，将天然产物化学的研究推向新的高潮，也使经典的天然产物化学处于一个“脱胎换骨”的新时期。

在天然产物化学中，生源(生物合成)是纲；结构分类、生源关系及其分布、结构特征、性质、合成是目；活性体现应用性；“范例”是代表，甚至是里程碑。其中，生物合成是连接现在与未来的桥梁，是重要的理论支撑。因为若不从生源或生物合成上观察结构的复杂性、多样性，就难以从本质理解，也无法从经典(提取分离、结构测定、反应与合成)走向“现代”(生物技术的引入等)。随着现代分离和波谱技术的迅速发展及普及，所谓“老三段”(提取、分离和结构测定)的研究越来越常规化、普及化。在这方面，国内也有一些较好的专著可作参考，如《中草药成分化学》(林启寿，1977)、《天然产物化学》(第1、2版)(徐任生，1993，2004)以及《天然药物化学研究》(方起程，2006)等。美籍日裔著名学者K. Nakanishi(中西香尔)等在天然产物化学发展的不同历史时期主编过三套天然产物化学专著：第一套——*Natural Products Chemistry* (1974~1975)突出“老三段”；第二套——*Natural Products Chemistry* (1984)侧重生源和全合成；第三套——*Comprehensive Natural Products Chemistry* (与D. H. R. Barton、O. Meth-Cohn合作，共9卷，1999)几乎全是生物合成和分子生物学技术的应用，其他均不涉及，看似片面，实则很有权威性、参考性和导向性。

Nakanishi等编著的三套天然产物化学专著充分反映了天然产物化学研究的过去、现在和未来，也成为这个研究领域的学者不可或缺的重要参考书之一。

就理论与知识、共性与个性、系统与部分比较而言，我们认为现阶段加强的应是前者。在写法上也不同，前者重在归纳总结，后者则偏于收集、分类。一般来说，前难后易。

正是基于以上认识，本书尽力遵循的指导原则是：不求面面俱到，但求具备共性与系统性。坚持既有“森林”，又有“参天大树”。在材料取舍上，繁简适当，简明扼要。在写法上，要有一定的自由度。

本书由总论(发展史与基本理论)和各论(成分、组合生物合成)两大部分组成，共计6篇19章。在结构上，强调各类成分之间的本质联系，以生源和代谢顺序为据，从一次代谢产物(糖、氨基酸、多肽)到二次代谢产物(苯丙素、黄酮类、萜类与甾体以及生物碱等)，

由简单到复杂,循序渐进,便于学习、理解和掌握。在各成分的分类上,以生源结合化学分类为主。尽量不用来源分类,如鸦片生物碱等。天然产物化学的核心是结构,其本质反映结构与理化性质、光谱学以及生物活性等的相关性。总论包括绪论(第一章)、天然有机产物的分类(第二章)、天然产物的生物合成(第三章)和立体化学(第四章),重点讨论天然产物化学的产生与发展及其对天然药物发现的影响、天然产物的研究现状与发展趋势、天然产物的生物合成(原理与途径)和立体化学。在各论中,第五至十八章讨论各主要类型天然产物,一般包括概述、生物合成、结构分类/生源关系及其分布、立体化学、化学性质与反应。部分章节包括但不突出结构修饰与构效关系及合成。同时,本书不包括提取、分离和结构测定。由于已有不少海洋天然产物化学方面的专著,故不单列成章,其部分内容并入相关章节。另外,就结构的复杂程度、系统成熟的构效关系以及丰富的化学反应、理化性质、结构修饰、半合成和成药性而言,抗生素本应包括在本书中,但考虑较多权威专著已作讨论,加之篇幅限制,本书也不予讨论。在各论中,困难而费力的是从整体和规律性反映各类天然产物成分的化学。Nakanishi认为,精通分子生物学对天然产物化学家将会越来越重要。随着重组DNA技术的进展以及生物合成基因的鉴定及其再组合、配对技术的应用,组合生物合成必将成为新结构或新类型化合物的重要来源之一。这预示着一个新的巨大的化学多样性库的诞生。鉴于此,第十九章围绕着天然产物的组合生物合成,就其基本概念、策略、常用技术及其在重要的聚酮(聚肽)类等天然产物的组合生物合成方面的应用进行归纳讨论。生物转化和生物催化也是天然产物化学重要的研究内容,但由于已有专著,如《生物合成药理学》(褚志义,2000)和《天然产物化学进展》(于德泉等,2005)等,故本书不予讨论。一言以蔽之,本书强调理论性、系统性,侧重生物合成、结构分类/生源关系及其分布、立体化学和化学反应等方面。显然,此类天然产物化学专著尚不多见。本书主要供已具备基本的天然产物化学理论与知识的科研和教学工作者以及天然有机化学、天然药物化学、合成药物化学、植物化学和中药化学专业的研究生参考和应用。

本书涉及的理论较深,范围较广。本书由四川大学华西药学院王锋鹏教授(第一至七、十一、十三、十五、十七、十八章)、陈巧鸿教授(第八、九章)、黄静教授(第十章)、余蓉教授(第十九章)和中国药科大学中药学院梁敬钰教授(第十二章)、中国科学院昆明植物研究所陈纪军研究员(第十四章)、沈阳药科大学邱峰教授(第十六章)负责撰写完成。由于编者学识有限,可能存在不少缺点和错误,敬希读者批评指正。

在本书编写期间,自始至终承蒙我的恩师梁晓天院士关心、鼓励,审阅全部总论和大部分各论内容,并撰写序。于德泉院士、姚新生院士、周俊院士、方起程研究员、谢晶曦研究员、陈东林副教授、肖月慧女士以及四川大学华西药学院天然药物系全体同事给予热情帮助、关怀。在此,一并深表感谢!

本书出版得到国家科学技术学术著作出版基金委员会的资助,科学出版社黄海先生给予大力支持,在此表示诚挚的感谢!

王锋鹏

2008年1月于成都华西坝

目 录

序
前言

第一篇 总 论

第一章 绪论	王锋鹏
第一节 天然产物化学的产生与发展	3
一、民族药物与天然产物化学的萌发期	3
二、有机化学与天然产物化学的早、中期发展及其现代方法学的建立与发展	5
三、天然产物结构和生物合成研究的历史回顾	7
四、天然产物的合成研究简要概述	12
第二节 天然产物化学与天然药物	15
一、天然产物化学对天然药物发现的影响	15
二、我国天然药物化学的研究概况	22
第三节 天然产物化学的研究现状及其发展趋势	28
一、研究现状	28
二、发展趋势	30
参考文献	31
第二章 天然有机产物的分类	王锋鹏
第一节 化学结构分类法	32
第二节 生理活性分类法	32
第三节 来源分类法	33
第四节 生源分类法	33
第五节 生源结合化学分类法	34
参考文献	35
第三章 天然产物的生物合成	王锋鹏
第一节 概述	36
一、基本概念	36
二、发展简史	37
三、天然产物生物合成的主要“构件”	40
第二节 天然产物生物合成的原理	43
第三节 天然产物生物合成的途径	48
一、乙酸-丙二酸途径	48
二、莽草酸途径	49
三、异戊烯途径	51
四、氨基酸途径	53
五、复合途径	56
参考文献	58
第四章 立体化学	王锋鹏
第一节 基本概念	60

一、分类	60
二、立体异构	60
三、手性与分子的对称性	64
四、异位性和原手性	66
第二节 构型与构象的表示	70
一、构型的表示	70
二、构象的表示	76
第三节 构象与构象分析	78
一、概述	78
二、各种不同化合物的构象	78
三、构象分析的基本原理	85
四、构象分析的应用	86
第四节 端基效应与 gauche 效应	92
一、端基效应	92
二、gauche 效应	92
参考文献	95

第二篇 脂肪酸、糖和苷、氨基酸和多肽

第五章 脂肪酸	王锋鹏
第一节 脂肪酸和油脂	99
第二节 二十碳烯酸的阶式代谢产物	101
一、前列腺素类	103
二、凝血素类	106
三、白三烯类	106
四、 ω -脂肪酸	107
第三节 与脂肪酸有关的化合物	108
一、炔类化合物	109
二、烯类化合物	111
参考文献	111
第六章 糖和苷	王锋鹏
第一节 糖	112
一、概述	112
二、单糖的立体化学	118
三、单糖的化学性质与反应	124
四、糖的合成及其在天然产物合成中的应用	141
第二节 苷	159
一、分类与命名	159
二、苷键的裂解	160
三、苷键的形成	163
参考文献	183
第七章 氨基酸和多肽	王锋鹏
第一节 氨基酸	188
一、立体化学	188
二、分类	189
第二节 植物环肽	191

一、分类及其分布	191
二、性质	194
三、合成	195
四、天然产活性多肽	203
参考文献	207

第三篇 碳环芳香化合物

第八章 苯丙素	陈巧鸿
第一节 概述	211
第二节 苯丙烯类	212
一、生物合成	212
二、分类及其分布	213
三、生物活性	214
第三节 α -吡喃酮类	214
一、分类、生源关系与分布	214
二、结构修饰与构效关系	220
三、生物活性与药用价值	221
第四节 木脂素与新木脂素	223
一、生物合成	223
二、分类、生源关系与分布	225
三、立体化学	231
四、理化性质与化学反应	233
五、结构修饰与构效关系	237
六、生物活性与药用价值	239
参考文献	240
第九章 醌	陈巧鸿
第一节 概述	243
第二节 苯醌	243
一、生物合成	243
二、分类与分布	244
三、生物活性	245
第三节 萘醌	245
一、生物合成	245
二、分类与分布	247
三、生物活性	247
第四节 蒽醌	248
一、生物合成	248
二、分类、生源关系与分布	249
三、生物活性与药用价值	253
参考文献	254
第十章 黄酮	黄 静
第一节 概述	255
第二节 生物合成及生源关系	255
第三节 结构分类与分布	258
一、黄酮类	258

二、异黄酮类	278
三、查尔酮类	290
四、橙酮类	300
五、花青素类	302
六、黄烷类	302
第四节 生物活性与药用价值	310
一、抗肿瘤活性	310
二、抗炎镇痛作用	311
三、免疫调节作用	311
四、雌激素样作用	311
五、抑菌抗病毒活性	312
六、抗氧化抗衰老作用	313
七、抗辐射作用	313
参考文献	313

第四篇 萜类与甾体

第十一章 单萜	王锋鹏
第一节 概述	317
第二节 生物合成的基本原理	319
一、环合反应	319
二、次级转化	320
第三节 主要类型单萜的生物合成	324
一、非环单萜	324
二、盖烷单萜	324
三、苧烷单萜	325
四、薹烷单萜	325
五、蒎烷单萜	326
六、莰烷与葑烷单萜	326
七、环烯醚萜烷	326
八、海藻卤代单萜	327
九、异常单萜	328
第四节 分类、生源关系与分布	329
一、非环单萜	329
二、单环单萜	330
三、双环单萜	337
第五节 命名	340
一、非环单萜	341
二、二甲基环己烷类单萜	342
三、 <i>p</i> -盖烷单萜	342
四、环烯醚萜烷	342
五、单萜酚类	343
六、菊花烷单萜	344
七、苧烷单萜	344
八、薹烷单萜	345
九、蒎烷单萜	346

十、莰烷、异莰烷与葑烷单萜	347
第六节 立体化学	348
一、非环单萜	348
二、 <i>p</i> -盖烷单萜	349
三、苧烷单萜	352
四、薷烷单萜	354
五、蒎烷单萜	356
六、莰烷、异莰烷与葑烷单萜	357
第七节 化学性质与反应	358
一、 <i>p</i> -盖烷单萜	359
二、环烯醚萜类	374
三、苧烷单萜	378
四、薷烷单萜	380
五、蒎烷单萜	384
六、莰烷、异莰烷和葑烷单萜	387
参考文献	396
第十二章 倍半萜	梁敬钰
第一节 概述	402
第二节 生物合成的基本原理	402
第三节 主要类型的生物合成	404
一、环合金合欢烯类、重排环金合欢烷类与二聚体类倍半萜	404
二、吉马烷类、桉烷类、愈创木烷类、榄烷类、艾里莫酚烷类与缬草烷类	404
三、双吉马烷类、橄榄烷类、土青木香烷类和香木兰烷类	404
四、蛇麻烷类和丁香烷类	405
五、没药烷类、杜松烷类、檀香烷类、松香烷类、单端孢烷类、月桂烷类、花侧柏烷类、 菖蒲烷类、斧柏烷类与恰米烷类	406
六、苜蓿烷类与胡椒烷类	408
七、长叶松烷类	408
第四节 分类、生源关系与分布	408
一、非环倍半萜	408
二、来源于吉马烷的倍半萜	413
三、来源于双环吉马烷的倍半萜	416
四、来源于蛇麻烷的倍半萜	417
五、来源于没药烷的倍半萜	418
六、来源于顺式吉马烷的倍半萜	421
七、来源于顺式蛇麻烷的倍半萜	422
第五节 结构修饰与构效关系	423
一、青蒿素	423
二、棉酚	426
第六节 生物活性和药用价值	427
一、植物生长调节剂	427
二、昆虫保幼激素	428
三、抗菌作用	428
四、驱虫杀虫作用	428
五、神经系统作用	429

参考文献	429
第十三章 二萜	王锋鹏
第一节 概述	433
第二节 生物合成的基本原理	435
一、环合反应	436
二、次级修饰	442
第三节 主要类型二萜的生物合成	442
一、半日花烷类二萜	442
二、克罗烷类二萜	442
三、海松烷类、松香烷类、玫瑰烷类与卡萨烷类二萜	443
四、银杏内酯类二萜	446
五、贝叶烷类、贝壳杉烷类、阿替生烷类与特船隆帕烷类二萜	447
六、赤霉烷类二萜	449
七、吉姆烷类与西松烷类二萜	452
八、紫杉烷类二萜	452
九、克梭孢菌烷类二萜	454
第四节 分类、生源关系与分布	454
一、非环二萜	455
二、单环二萜	456
三、双环二萜	456
四、三环二萜	462
五、四环二萜	468
六、大环二萜	476
第五节 编号与命名	490
一、编号	490
二、命名	491
第六节 化学性质与反应	493
一、半日花烷类二萜	493
二、异海松烷类二萜	509
三、松香烷类二萜	513
四、罗汉松烷类二萜	521
五、贝壳杉烷类二萜	525
六、赤霉烷类二萜	540
七、紫杉烷类二萜	553
第七节 结构修饰与构效关系	577
一、鞘蕊花素	577
二、紫杉醇	577
第八节 化学合成	581
一、银杏内酯 B	581
二、紫杉醇	586
第九节 生物活性与药用价值	596
参考文献	599
第十四章 三萜及其苷	陈纪军
第一节 概述	608
第二节 生源关系	608

第三节 结构分类与分布	612
一、非环或单环三萜	613
二、双环三萜	615
三、三环三萜	616
四、四环三萜	619
五、五环三萜	630
六、降三萜	644
第四节 生物活性与药用价值	650
一、抗肿瘤作用	650
二、免疫调节作用	650
三、抗病毒作用	651
四、对心脑血管的作用	651
五、抗菌抗炎作用	652
六、降血糖作用	652
七、抗渗出抗水肿作用	653
八、保肝作用	653
九、其他作用	653
参考文献	653
第十五章 多萜-胡萝卜素类	王锋鹏
第一节 概述	662
第二节 生物合成的基本原理	663
一、八氢番茄红素的形成	663
二、去饱和化	664
三、环合	665
四、次级修饰	666
第三节 分类、生源关系与分布	668
一、降胡萝卜素类($<C_{40}$)	668
二、胡萝卜素类(C_{40})	669
三、高胡萝卜素类($>C_{40}$)	671
第四节 命名	671
第五节 生物活性及其应用	673
一、 β -胡萝卜素	674
二、叶黄素	674
三、番茄红素	674
四、虾青素	675
参考文献	675
第十六章 甾体	邱峰
第一节 概述	676
第二节 生物合成	677
第三节 分类、分布与生物活性	683
一、雌甾烷类甾体	683
二、雄甾烷类甾体	685
三、孕甾烷类(C_{21})甾体及其苷	687
四、强心苷类(C_{23} - C_{24})甾体	692
五、胆烷类(C_{24})甾体	703

六、胆甾类(C ₂₇)甾体及其苷	704
七、螺甾烷类(C ₂₇)甾体及其苷	707
八、麦角甾烷类(C ₂₈)甾体	711
九、麦角甾内酯类(C ₂₈)甾体	714
十、豆甾烷类(C ₂₉)甾体	718
十一、昆虫变态激素(C ₂₇₋₂₉)	722
参考文献	725

第五篇 天然含氮有机化合物

第十七章 生物碱	王锋鹏
第一节 概述	733
一、生物碱的发展简史	733
二、生物碱的经典分类、定义、命名与编号	735
三、生物碱在植物体中的积累和储藏	736
四、生物碱在植物界的分布	736
五、生物碱的存在形式	737
第二节 生物合成的基本原理	738
一、环合反应	738
二、C—N 键的裂解	745
三、C—C 键的裂解	746
四、氨基化	746
第三节 分类、生源关系与分布	750
一、来源于鸟氨酸的生物碱	751
二、来源于赖氨酸的生物碱	757
三、来源于邻氨基苯甲酸的生物碱	762
四、来源于苯丙氨酸和酪氨酸的生物碱	763
五、来源于色氨酸的生物碱	783
六、来源于萜类的生物碱	800
七、来源于甾体的生物碱	816
第四节 立体化学	820
一、一叶萩碱类生物碱	820
二、喹诺里西丁类生物碱	822
三、四氢异喹啉类生物碱	829
四、秋水仙碱类生物碱	838
五、吲哚类生物碱	840
六、二萜生物碱	853
七、甾体生物碱	856
第五节 生物碱的化学性质和反应	857
一、碱性	857
二、成盐	862
三、季铵盐的反应	866
四、涉及氮原子的氧化	869
五、氮氧化物的反应	873
六、跨环效应与酰基迁移	889
七、C—N 键的裂解反应	895

八、涉及氮原子的异构化	905
九、四氢异喹啉类生物碱的重要反应	908
十、吲哚类生物碱的重要反应	922
十一、二萜生物碱的重要反应	938
十二、甾体生物碱的重要反应	960
第六节 化学合成	974
一、石松碱	974
二、三尖杉酯碱	980
三、土的宁	983
四、喜树碱	989
第七节 生物活性与药用价值	995
参考文献	995
第十八章 非生物碱含氮化合物	王锋鹏
第一节 概述	1010
第二节 主要类型及其来源	1010
一、毒蕈碱类	1010
二、辣椒素类	1012
三、咪唑类	1013
四、噁唑类与异噁唑类	1014
五、埃博霉素类	1015
六、氮杂糖类	1016
七、嘌呤类	1018
八、其他	1022
第三节 生物活性与药用价值	1023
一、辣椒素	1023
二、埃博霉素类	1023
三、嘌呤类	1025
参考文献	1029

第六篇 天然产物的组合生物合成

第十九章 组合生物合成的原理和应用	余 蓉
第一节 概述	1035
第二节 组合生物合成的基本程序	1036
一、组合生物合成的基因操作	1036
二、组合生物合成的表达体系	1042
三、克隆生物合成的功能基因簇	1046
第三节 组合生物合成的策略	1051
一、靶向基因失活	1051
二、单基因表达	1051
三、基因簇的表达	1054
四、合成起始单位变异	1055
五、酶亚基的重组装	1055
第四节 组合生物合成中常用的生物技术	1060
一、抗性基因作为探针	1061
二、“反向遗传学”法	1061

三、突变株互补法	1062
四、转座子中断克隆	1062
五、同源基因作为探针	1063
六、PCR 扩增	1064
七、异源表达克隆	1064
八、高通量基因组扫描法	1065
九、基因组全序列测定克隆	1065
第五节 聚酮类、聚肽类、聚酮-聚肽缀合化合物及其后修饰	1066
一、聚酮类化合物	1066
二、聚肽类化合物	1076
三、聚酮-聚肽缀合化合物	1078
四、聚酮类、聚肽类、聚酮-聚肽缀合化合物后修饰	1079
第六节 组合生物合成在天然产物中的应用	1080
一、聚酮类化合物	1080
二、非核糖体多肽	1089
三、糖苷类抗生素	1091
四、变换酶底物的特异性	1093
五、蛋白质工程技术合成新化合物	1098
参考文献	1104
缩写表	1107
中文索引	1109
西文索引	1115

第一篇 总 论