

· 综述 ·

海洋鞘类脂糖苷的研究进展[△]

彭学东 邓松之** 肖定军

(中国科学院 广州化学研究所, 广东, 广州 510650)

摘 要:海洋鞘类脂糖苷化合物主要来自海绵、海星类海洋生物。总结近 20 年来海洋生物中鞘类脂糖苷(Glycosphingolipids, GSLs)化合物的研究进展, 阐明鞘类脂糖苷化合物化学结构与生物活性的关系。

关键词:鞘类脂糖苷; 海绵; 海星; 生物活性

中图分类号:R917.792 R9-13 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-3461(2003)01-0040-05

Research advances of Glycosphingolipids

PENG Xue-dong, DENG Song-zhi, XIAO Ding-jun

(Guangzhou Institute of Chemistry, Academia sinica, Guangzhou 510650, China)

Abstract: Marine Glycosphingolipids(GSLs) compounds mainly come from marine organisms of marine sponge and starfish. The advances of study on GSLs compounds in recent two decades were reviewed. The relationship between chemical structure and biological functions of GSLs compounds was also described.

Key words: Glycosphingolipid; marine sponge; starfish; biological activity

苷类化合物包括鞘类脂糖苷、甾体糖苷、糖脂、蒽类糖苷、甘油糖苷等。鞘类脂糖苷化合物是存在于人体、动物、植物和真菌中一类含量很低的内源性生物活性物质。该类化合物由神经酰胺和碳水化合物两部分构成。神经酰胺是由长链脂肪酸(Fatty Acid, FA)与鞘胺醇(Sphingosine or sphingosinol, 又称长链碱 Long chain Base, LCB)的氨基经脱水而形成的一类酰胺类化合物。碳水化合物部分可含 1~40 个以上的单糖, 它以配糖键与神经胺相连。鞘类脂糖苷传统分为鞘类脂糖苷、神经节苷脂和硫苷脂^[1]。

与其它源泉相比, 海洋生物中含鞘类脂糖苷的比较少而且含量甚微。但是, 由于海洋特殊的生态环境, 使得海洋生物中所含鞘类脂糖苷结构新颖而且生物活性较强。这也正是海洋天然产物研究往往能对其它领域产

生重要影响的原因。目前, 研究得比较多的是海绵和海星中的鞘类脂糖苷。下面我们将略述近 20 年来海洋鞘类脂糖苷的化学结构与其生物活性的关系。

1 海洋生物中的鞘类脂糖苷研究进展

1.1 海绵中鞘类脂糖苷的研究进展

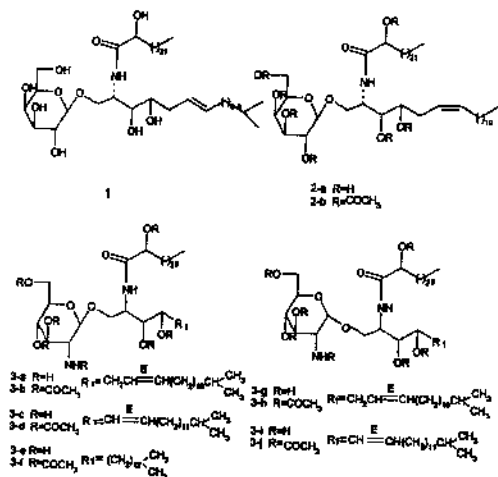
1986 年, Mamoru Endo 等从海绵 *Chondropsis* sp. 中分离出一种新的神经酰胺(I), 这种化合物抑制 histidine 脱羧酶($IC_{50} = 2.8 \times 10^{-4} \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)。同时, 以 $5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量, 它对麻痹小鼠有降血压活性^[2]。这是首次从海绵中分离出鞘类脂糖苷化合物。

1989 年, S. Hirsch 等从采集于红海的海绵 *Jaliclon* sp. 和 *Amphimedon viridis* 中分

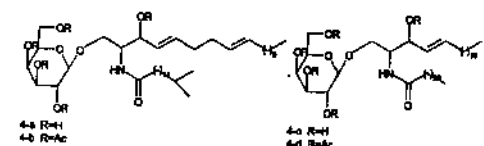
[△] 国家自然科学基金重点项目(项目编号:29932030)

* 通讯联系人

离出了 Halicerebrosides (II) 和 Aphicerebrosides (III)。Amphicerebrosides 和 *C. albicans* 有低的抗真菌性,而 Halicerebrosides 以 $20\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 存在就对白血病细胞 P₃₈₈ 有 84% 的细胞毒性^[3]。



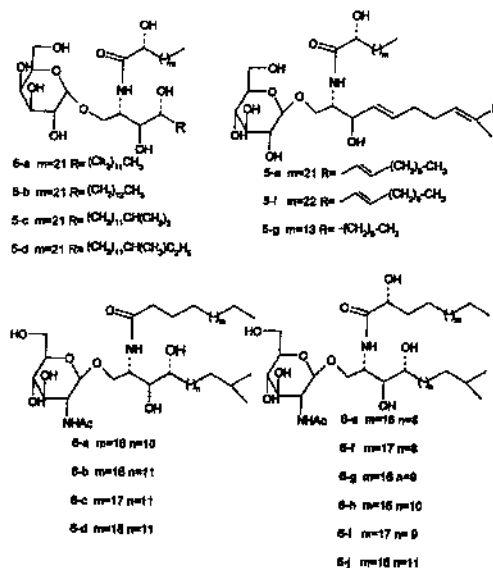
1992 年, D. Nagle 等从 1 种温水海绵 *Halichondria panicea* 中分离出 1 种新颖的鞘类脂糖苷(IV), 这种化合物含 1 个异脂肪酸^[4]。后来, 又从 *Halichondria panicea* 中发现了半乳糖神经酰胺 galactosylceramides。



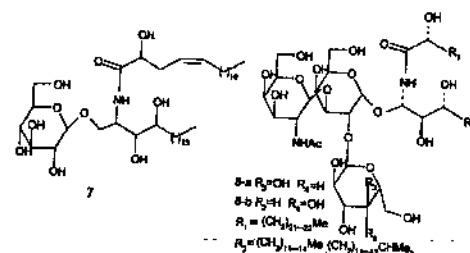
1993 年, Natori 等从海绵 *Agelas mauritanus* 中发现了一类新的鞘类脂糖苷 Agelasphins(V), 这类有 α -半乳糖神经酰胺乃是首次从天然物种中分离出, 有抗肿瘤活性^[5]。1994 年, 该实验室又从这种海绵中分离出一系列新的鞘类脂糖苷 Agelasphins (V)^[6]。这些化合物在活体试验中显示出抗 B₁₆ 肿瘤活性。同时发现, 它们中极性较小部分有更强的抗肿瘤活性。而在 1996 年, Motoki 等又发现这类化合物还有刺激性免疫活性^[7]。

1995 年, Hong-yu Li 等从海绵 *Halichondria cylindrata* 中分离出来 Haliclin-

drosides(VI) 系列鞘类脂糖苷^[8]。



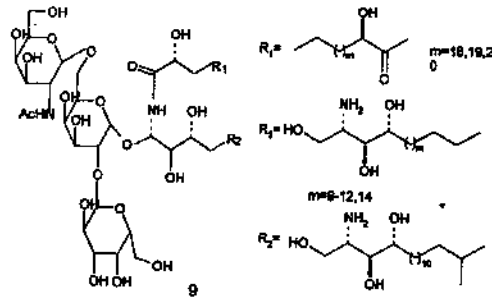
1998 年, 中科院广州化学邓松之等从海绵 *Iotrochota ridley* 中分离出 1 种新的鞘类脂糖苷 Iotroridoside-A(VII), 这种鞘类脂糖苷在生活体实验中对老鼠白血病细胞 L₁₂₁₀ 有强的细胞毒性 ED₅₀ = 0.08mg · L⁻¹^[9]。这是我国研究人员首次对海洋鞘类脂糖苷的研究。



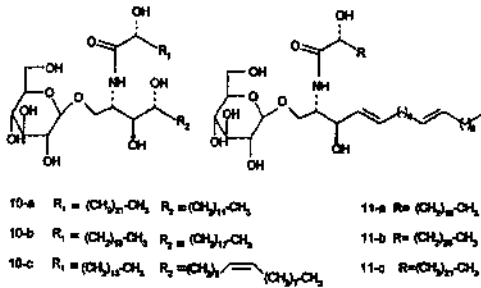
上述海洋鞘类脂糖苷都只含单糖, 而多糖鞘类脂糖苷在海绵中也有发现。1994 年, Valeria 等从海绵 *Axinella* sp. 中分离出 1 种新的三糖鞘类脂糖苷 axicereamibes (VIII)^[10]。1996 年, 他们从海绵 *Agelas dipar* 中分离出新的三糖鞘类脂糖苷 (IX)^[11]。这类化合物 α -乳糖基与神经酰胺直接相连, 有刺激性免疫活性, 其活性受糖基化位置影响。

1.2 海星中的鞘类脂糖苷

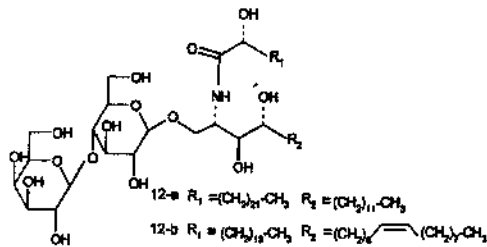
海星是另一类含鞘类脂糖苷较多的海洋生物, 日本学者 Higuchi 等对海星中有活性



的鞘类脂糖苷做了一系列研究。最早在 1987 年就有人从海星 *Acanthaster planci* 中分离出一类以混合物形式存在的植物糖脂醇 1-O-β-D-吡喃葡萄糖神经酰胺(X)。其后, 又于 1988 年从这种海星中分离出鞘类糖苷 acanthocerebrosides A(XI)^[12]。



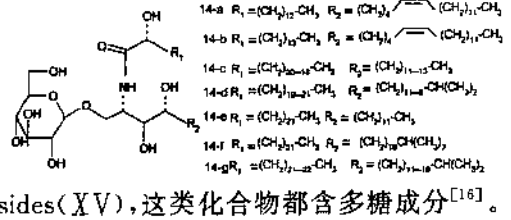
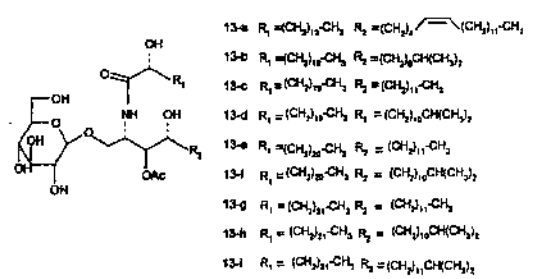
同年,在 *Acanthaster planci* 中发现二糖鞘类脂糖苷 Acanthalactosides(XII)^[13]。



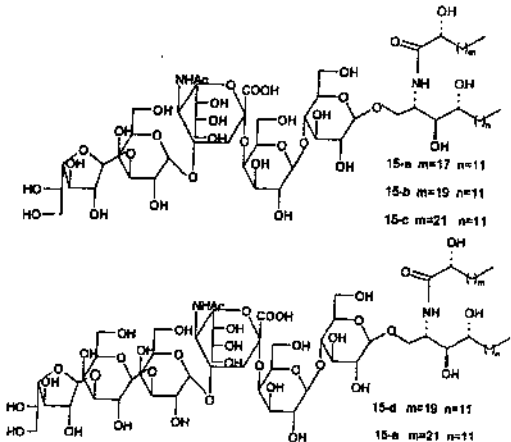
1989 年,该实验室从海星 *Asterina pectinifera* 的氯仿/甲醇提取的非水溶性脂部分发现了鞘类脂糖苷 acanthocerebroside B(XIII)^[14]。

1990 年,他们又从海星 *Astropecten latespinosus* 中分离出一类新的鞘类脂糖苷 Astrocerebrosides(XIV)^[15]和 1 个已知鞘类脂糖苷 acanthocerebroside A(XI)。

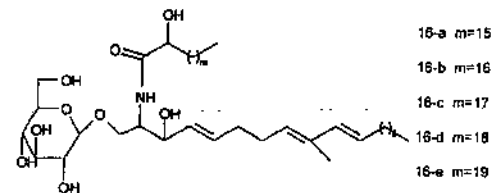
同年,他们又从海星 *Acanthaster planci* 中分离出一系列新鞘类糖苷 acanthagenglio-



sides(XV),这类化合物都含多糖成分^[16]。



1994 年, Jin 等从一类新的海星 *Ophidiaster ophidiamus* 中分离出鞘类脂糖苷 Ophidiocerebrosides(XVI)^[17]。这类化合物在非活体实验中对白血病细胞 L₁₂₁₀ 有强的细胞毒性。



2 海洋鞘类脂糖苷的化学结构研究进展

海洋鞘类脂糖苷种类繁多,通常每类鞘类脂糖苷又含一系列同系物。而且其主要构成部分神经酰胺和碳水化合物往往本身结构就十分复杂。加之,众多鞘类脂糖苷结构非

常相似,所以其同系物也很难分离,目前有很多报道都以混合物形式。所以,海洋鞘类脂糖苷的化学结构鉴定是该研究领域的 1 个难点。

2.1 糖基的研究

从以上总结可知,海洋鞘类脂糖苷的糖基一般有 3 种:葡萄糖、半乳糖和氨基糖。其区别可用碳谱化学位移或水解后与已知糖比较的方法,酸解(10% HCl in CH₃OH, 4h)鞘类脂糖苷,所得化合物酯化纯化,然后通过¹³C NMR 谱的偶合常数可得到其连接构型^[18]。

1996 年, Costantion 用 COSY 和 HO-HAHA 联用确定了 triglycosylceramide(10) 的 3 个糖基单元和其吡喃糖结构。通过偶合常数和 ROESY 数据确定了糖基的连接方式^[11]。

2.2 经酰胺部分的研究

1LCB 和 FA 碳链长度和支链方式的确定

LCB 和 FA 的碳链长度可用 EIMS 的碎片确定来确定。或将鞘类脂糖苷水解后,水解产物以 EIMS 方式确定长度^[18]。2001 年,邓松之等把鞘类脂糖苷酸解(1 mol · L⁻¹ HCl in 82% MeOH),产物过硅胶柱色谱得甲酯醇结构,通过 EI 和¹H NMR 确定其链长和支链方式^[9]。

2.3 LCB 和 FA 双键位置确定

LCB 双键位置首先通过生源和¹³C-NMR 来预测,进而经 2D NMR 来确定。若 2D NMR 也不能确定,可将鞘类脂糖苷甲醇解,然后测水解产物 LCB 和 FA 的 EIMS,从而确定其双键位置^[18]。也有文献报道[3]用化学应用的方法,称用臭氧化-三苯基磷分解的方法,臭氧化-NaBH₄ 还原方法和 OsO₄ 氧化后用 NaHSO₃ 还原方法得到一些片段,通过分析这些片段来确定双键位置。

2.4 双键顺反异构和含羧基碳的手性中心的确定

式: J=7~12Hz, 反式 J=13~18Hz) 及烯丙位两个碳的化学位移(反式: δ=32~33 顺式: δ=27~28) 来断定。1994 年, Jin 等用 NOE 和¹³C NMR 确定了 Ophidiacerebroside (16) 的顺反情况^[17]。LCB 羟基的手性中心现有通常由与已知化合物的碳谱比较的方法来定。

3 海洋鞘类脂糖苷的生物活性与结构的关系

自然界中的鞘类脂糖苷功能很多,而海洋鞘类脂糖苷更以其独特的来源和新颖的结构有极强生物活性。这种包括碳水化合物和神经酰胺结构的两亲化合物可以键合各种同系物载体,这可以解释许多重要的生物过程。它们能与抗体、卵磷毒素和其它蛋白质反应^[19]。鞘类脂糖苷还是广为人知的微生物和有毒蛋白质的束缚体,重要病原体的接受体。鞘类脂糖苷在抗 HIV 感染方面似乎也有潜力,最有可能成为免疫调节剂分子^[20]。目前,已发现的海洋鞘类脂糖苷主要有抗肿瘤、白血病细胞毒性和抗菌活性。

4 展望

海洋鞘类脂糖苷研究最有挑战的工作就是解析各种复杂碳水化合物的独特结构和了解并解释它们的复杂的生物功能。而目前的两大阻碍是烦琐的纯化过程和缺乏高效的分析技术。所幸,目前各种 MS 和 NMR 技术飞快发展,有人提出用 MS/MS (tandem mass spectrometer^[21]) 方法。这种连用方法 1 个分离成分而另一个有选择性的记录。另 1 种很在前景的方法的 ESI-MS/MS, 这种方法已应用于一些鞘类脂糖苷结构的研究^[22]。近来高场 NMR 仪器的发展使分析一些复杂分子系统的化学键和结构成为可能。这种方法对样品无损伤而且能提供包括配糖键在内的许多结构特征信息^[23]。

可以合成碳水化合物和糖脂的酶已被克隆出来,遗传控制和基因淘汰动物已被用于研究包括鞘类脂糖苷单糖在内的许多分子成分的生物功能。另一方面,遗传模型对研究鞘类脂糖苷治愈疾病和促进新的治疗方法的发展都很重要。

从生态环境角度来说,化学方法和生物技术的联合更是未来海洋糖鞘酯研究的必然趋势。因为,由于天然产物研究对天然物种大量采集,许多环境科学家认为这是使物种生物多样性趋减原因之一。为解决这一问题,可以用科学方法提出有活性成分分子模型,而以生物方法得到大量产物,达到天然产物研究对环境友好的目的。

参考文献

- [1] Halina MP. Polyglycosylceramides, Poly-acetyllactosamine-Containing Glycosphingolipids, Methods of Analysis, Structure, and Presumable Biological Functions[J]. *Chem Rev.* 2000,100,4663.
- [2] Mamoru E. Pharmacologically active substances from southern Pacific, marine invertebrate [J]. *Pure Appl Chem*, 1986,58(3),387.
- [3] Hirsch S, Kashman Y. New glycosphingolipids from the marine organisms[J]. *Tetrahedron*, 1989,45(12),3897.
- [4] Daleg N. New glycosphingolipids from the marine sponge halichondria panicea[J]. *J Nat Prod*, 1992,55(7),1013.
- [5] Natoried T. Agelasphins, novel α -galactosylceramides from the marine agelas mauritanus[J]. *Tetrahedron Letters*, 1993,34(35),5591.
- [6] Natori T. Agelasphins, novel antitumor and immunostimulatory cerebrosides from the marine agelas mauritanus[J]. *Tetrahedron*, 1994,150(9),2771.
- [7] Motoki K. Atitumor activities of α - β -monogalactosylceramids and four diastereomers of an α -galactosylceramide. [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1995,140,705.
- [8] Hong-yu Li. Halicylindrosides, Antifungal and Cytotoxic Cerebrosides from the Marine Sponge Halichondria cylindrata[J]. *Tetrahedron*, 1995,51(8),2773.
- [9] Song-zhi Deng. Iotroridoside-A, a novel Cytotoxic Glycosphingolipid from the Marine Sponge Iotrochota ridley [J]. *中国化学*, 2001,19(4),362. 中国发明专利,专利号: ZL99116047.9.
- [10] Costantino V. Axiceramide A and B, two novel tri- α -glycosylceramides from the marine sponge Axinella sp [J]. *Liebigs Ann Chem*, 1994,(12),1181.
- [11] Costantino V. Glycolipids from Sponge. IV. Immunomodulating Glycosyl Ceramides from the Marine Sponge Agelas dispar[J]. *Tetrahedron*, 1996,52(5),1573.
- [12] Kawano Y, Higuchi R. Isolation and Structure of Six New Cerebrosides[J]. *Liebigs Ann Chem*, 1988,1,19.
- [13] Kawano Y, Higuchi R. Isolation and Structure of New Ceramide Lactosides[J]. *Liebigs Ann Chem*, 1998,12,1181.
- [14] Higuchi R, Natori T. Isolation and Characterization of Acanthacerebrosid B and Structure Elucidation of Related, Nearly Homogeneous Cerebrosides[J]. *Liebigs Ann Chem*, 1990,1,51.
- [15] Higuchi R, Kagoshima M. Structures of Three New Cerebrosides, Astrocerebroside A, B, and C and of Related Nearly Homogeneous Cerebrosides[J]. *Liebigs Ann Chem*, 1990,7,659.
- [16] Kawano Y, Higuchi R. Isolation and Structure of Five New Gangliosides[J]. *Liebigs Ann Chem*, 1990,1,43.
- [17] Wenzao J. Ophidiacerebrosides, Cytotoxic Glycosphingolipids Containing a Novel Sphingosine from a Sea Star[J]. *J Org Chem*, 1994,59,144.
- [18] 陈雪松,陈迪华,刘珂. 甾体化合物的研究概况[J]. *天然产物研究与开发*, 2001,13(2),63.
- [19] Yates AJ, Rampersaud A. Sphingolipids as receptor modulators, an overview[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998,57,845.
- [20] Liu XH, Lingwood CA, Ray P. Recruitment of renal tubular epithelial cells expressing Verotoxin-1(Stx1) receptors in HIV-1 transgenic mice with renal disease [J]. *Kidney Int*, 1999,55,554.
- [21] Proctor BL. Recent developments in mass spectrometry for the analysis of complex mixtures[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1983,23,171.
- [22] Levery SB, Toledo MS. Structure elucidation of Sphingolipids from the Mycopathogen Paracoccidioides brasiliensis: An Immunodominant β -Galactofuranose Residue Is Carried by a Novel Glycosylinositol Phosphorylceramide Antigen[J]. *Biochemistry*, 1998,37,8764.
- [23] Dabrowski J. Structure elucidation of the blood group B like and blood group I active octaantennary ceramide tetracontasaccharide from rabbit erythrocyte membrane by two-dimensional proton NMR spectroscopy at 600 MHz[J]. *Biochemistry*, 1988,27,5149.

(收稿日期:2002-04-05)