海洋抗肿瘤环酯肽 Apratoxin A 研究进展

张伟 刘国运 尹海纹 李英霞*

(复旦大学药学院 上海 201203)

摘要 apratoxin A 具有新颖复杂的化学结构,是近年来发现的高效广谱抗肿瘤海洋天然环酯肽。从化学合成、构效关系、作用机制及生物合成角度,对其研究进展作了小结。

关键词 apratoxin A; 海洋活性肽; 抗肿瘤

Research Progress of Apratoxin A: A Marine Cyclicdepsipeptide with Significant Anti-cancer Activity

Zhang, Wei Liu, Guoyun Yin, Ruwen Li, Yingxia*

(School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203)

Abstract Apratoxin A, a marine natural cyclicdepsipeptide bearing novel and complex structure, showed significant antiproliferative activity against several cancer cell lines. A brief introduction on the research progress of this natural product including total synthesis, structure-activity relationship, pharmacological studies, and biosynthetic pathway was summarized.

Keywords apratoxin A; marine bioactive peptide; anti-cancer

活性天然产物是新药研发的重要源泉^[1]。经过多年的研究,从陆生生物及其次级代谢产物中发现新药或高质量先导化合物的概率越来越低,开发难度也越来越大。自上世纪中叶以来,人们开始将注意力转向海洋这一尚未充分开发的巨大天然资源宝库。经过半个多世纪的不懈努力,海洋药物和海洋天然产物的研究有了长足进展。目前已上市的海洋药物有 cephalosporins(抗菌)、阿糖胞苷 Ara C(抗肿瘤)、阿糖腺苷 Ara A(抗病毒)、齐考诺肽(镇痛)、Yondelis(抗肿瘤)、Adcetris(抗肿瘤)等,除此之外还有几十个候选药物和先导化合物正在进行临床和临床前研究^[2]。多肽类化合物是海洋天然产物中最重要的类型之一。以抗肿瘤活性为例,目前处于临床研究的海洋多肽或其结构修饰物就有十几个。近几十年来涌现了一批如 dolastatin 10, dolastatin 15, didemnin B, kahalalide F, largazole, apratoxin A 等结构新颖的高活性“明星分子”,为抗肿瘤药物研究提供了新的来源和途径。本文在此对 apratoxin A 的研究进展进行综述,并展望此化合物的研究前景。

1 Apratoxin A 简介

2001 年,Moore 研究组^[3]从海洋藻青菌 *Lyngbya majuscula* 中分离到一个具有全新结构的环酯肽类化合物。因样品采集于关岛的阿普拉港(Apra Harbor)附近,该化合物被命名为 apratoxin A。研究者首先借助质谱、一维、二维 NMR 等确定了分子的整体结构(图 1)。然后通过对样品的酸性水解产物进行手性 HPLC 分析,确定所有的氨基酸残基(Pro, *N*-Me-Ile, *N*-Me-Ala, *O*-Me-Tyr)均为 *L*-型。若先进行臭氧氧化再酸性水解,则检测到 *D*-Cys, 据此确定 C(30)位的立体构型为 *S*。C(33)~C(45)为含有 4 个手性中心的脂肪链(3,7-dihydroxy-2,5,8,8-tetramethylnonanoic acid, Dtena),结构较为复杂。研究者首先通过基于耦合常数的构型分析技术,比较碳-氢自旋耦合($^2J_{C,H}$)和氢-氢自旋耦合常数($^3J_{H,H}$),将 Dtena 片段中 4 个手性碳的相对构型确定下来。C(35)位连有一手性羟基,其绝对构型经 Mosher 酯法确定为 *S*, 据此将 Dtena 片段中所有手性碳的绝对构型确定下来。apratoxin

* E-mail: liyx417@fudan.edu.cn

Received October 21, 2013; revised December 4, 2013; published online December 6, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81001392, 81172975), the Project to Enhance the Research Ability of Young Teachers (Fudan University), and the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program, No. 2013AA092903).

国家自然科学基金(No. 81001392, 81172975)、复旦大学青年教师科研能力提升项目和国家高技术研究发展计划(863 计划, No. 2013AA092903)资助项目。

A 具有全新的结构, 为 25 元环酯肽. 它包含了 4 个氨基酸残基, 其中 2 个为 *N*-甲基化修饰, 1 个为 *O*-甲基化修饰. 分子中的噻唑啉可视为 Dtena 片段与 α,β -不饱和的半胱氨酸衍生物环化而成. 虽然含有噻唑啉结构的海洋多肽类化合物并不鲜见, 但这种含有由 α,β -不饱和的半胱氨酸片段构成的手性噻唑啉环的化合物在自然界中还是第一次被分离得到.

图 1 apratoxin A (1) 的结构
Figure 1 Structure of apratoxin A (1)

apratoxin A 显示了极强的抗肿瘤活性. 在体外实验中, 其对 KB 细胞和 LoVo 细胞的 IC_{50} 值分别为 0.52 和 0.36 nmol/L, 是目前已知活性最强的海洋抗肿瘤多肽之一. 在体内实验中, 以 3.0 mg/kg 的剂量静脉注射荷瘤小鼠, T/C 指数为 31%. 不过随之而来的是相近的(32%)致死及体重减轻等严重副作用. 减小剂量, 以 1.5 mg/kg 分别在 第 3、第 4 日静脉注射到荷瘤小鼠体内, T/C 指数为 51%(按 NCI 标准视为无效). 至第 9 日, 发现 21% 的受试动物体重减轻, 需 2 周才能完全恢复. 这说明, 虽然 apratoxin A 在体外体内均显示极好的抗肿瘤活性, 但对正常细胞和肿瘤细胞的选择性很差, 治疗窗口太窄.

2 Apratoxin A 的全合成研究

鉴于 apratoxin A 新颖的结构和极好的抗肿瘤活性, 该化合物一经报道便吸引了有机化学家和药物化学家的高度关注, 几年之内涌现了多篇全合成研究的报

道^[4-9]. apratoxin A 含有可诱导生成 β -转角的脯氨酸单元, 因此目前取得成功的路线均选择在此处关大环; 另外, 分子中还含有对酸碱高度敏感的噻唑啉环及多手性中心的 Dtena 片段, 如何高效构建这两个片段是合成中的关键.

2.1 Forsyth 组全合成

2003 年, Forsyth 小组^[4]抢先完成了 apratoxin A 的全合成. 他们首先通过手性硼烷诱导的不对称烯丙化实现 Dtena 片段中手性羟基的构建(Scheme 1). 此醇与丙烯酸酯化得二烯 4, 然后在 Grubbs 催化下发生分子内的烯烃复分解反应, 继之以底物控制的不对称 Michael 加成引入第二个手性中心. 以 $LiAlH_4$ 对此内酯进行还原开环并以叔丁基二甲基硅基(TBS)保护生成的伯羟基从而得到 6. 6 是有较大空间位阻的二级醇, 要与同样有较大位阻的 Boc-Pro-OH 发生酯化, 一般的方法是难以奏效的. 这里采用了可高效促进大位阻酯键形成的 Yamaguchi 酯化法. 此步反应一石二鸟, 既引入了脯氨酸单元, 又同时实现了 6 中仲羟基的保护. 以 TBAF 裂解伯羟基上的 TBS 保护基并继之以氧化, 得到相应的醛 7. 该化合物与含 α -活泼氢的 8 经由 Paterson 反式 aldol 缩合^[10], 一步完成第三和第四个手性中心[对应天然产物中 C(34), C(35)]的构建. 最后切除手性辅基得含 Dtena 和脯氨酸单元的羧酸片段 10.

从 Boc-Melle-OCH₃ (11)开始(Scheme 2), 经多步多肽合成得到片段 12. 将 12 中的伯羟基转化为巯基并在叠氮磷酸二苯酯(DPPA)作用下与羧酸片段 10 成硫酯得 14. 以 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)脱除 14 中羟基上的 PMB 保护基并继之以 Mitsunobu 取代(反应中心手性碳构型发生翻转), 得到叠氮硫酯 15. 他们^[5]曾尝试将仲羟基上的 TBS 保护基保留至关闭大环后再脱除, 但试过多种反应条件均以失败告终. 如果保留至噻唑啉环形成之后再脱除, 也不能取得成功. 因此他们又在这一步将 TBS 换成了更易脱除的 TES 保护基(16). 叠氮硫酯 16 在 Ph_3P 介导下经由 Staudinger 还原-分子内氮杂

图 2 Apratoxin A 反合成分析
Figure 2 Retrosynthetic analysis of apratoxin A

Scheme 1

Scheme 2

Wittig 反应(S-aW)两步一锅高效构建了噻唑啉^[11]. 这步关键的反应为他们快速完成 apratoxin A 的全合成奠定了良好的基础. 为避免较强的酸性条件对噻唑啉手性的伤害, 他们先将 Boc 转化为硅醚甲酸酯, 然后再在近中性的条件下以 TBAF 将之裂解. 以温和的碱性条件将 C

端甲酯脱除并在 PyAOP 作用下关闭大环. 最后一步以 HF-Py 将 TES 保护基脱除, 最终完成了 apratoxin A 的全合成.

2.2 马大为组全合成

几乎与 Forsyth 同步, 马大为课题组^[12]也开展了

apratoxin A 的全合成工作. 他们构建 Dtena 片段的路线比前者要稍长(Scheme 3), 但反应操作较为简单并具有很好的通用性, 为原料的积累和天然产物类似物的制备奠定了良好的基础. 手性羟基的引入方法很有特色, 使用了当时刚刚发展起来的脯氨酸催化不对称 aldol 缩合反应^[13]. 这种方法虽然收率不是很高, 但光学纯度非常理想, 且纯化也较为容易. 第二个手性中心的构建与 Forsyth 的策略相同, 也是借助了底物控制的不对称 Michael 加成. 第三和第四个手性中心的引入采用了 Oppolzer 手性辅基控制的不对称 aldol 缩合. 该路线也是将脯氨酸单元及早引入, 使之兼具保护基的作用.

在顺利完成 Dtena 片段(脯氨酸单元已引入)的制备后, 接下来是构建噻唑啉结构. 以保护的 *D*-半胱氨酸(34)为原料(Scheme 4), 经 Wittig 反应延长碳链, 得到 α,β -不饱和酯 36. 去除 *N*-端保护基然后与羧酸片段 33 缩合, 得到化合物 37. 接下来噻唑啉环的构建被证明是整条路线中最具挑战性的. 他们先是按 Kelly 组^[14]报道的方法加入 5 equiv. 的 TiCl_4 , 希望一锅实现脱 Trt 保护并环化脱水成噻唑啉, 结果却得到极复杂的混合物且未检测到所需化合物 38. 调整 TiCl_4 的用量至 1.5 equiv. 可以得到 38, 但产率仅有 15%, 并同时分离到 30% 去 Trt 保护基的中间产物 39. 如果先用 TFA 将 Trt 脱除, 然

后再用 1.5 equiv. 的 TiCl_4 处理, 可以 68% 的收率得到 38. 不过该反应仅适用于小量制备, 放量到 100 mg 以上结果很差. 后来他们又在此步尝试过多种 Lewis 酸, 如 PCl_5 , BF_3 等, 但结果均不理想^[7]. 不久之后, Kelly 组^[15]又报道了制备噻唑啉环的新方法. 马大为组尝试了这种方法并取得了成功, 以较高收率得到了噻唑啉化合物 40. 完成了各个片段的制备, 剩余的工作进行的都比较顺利. 去除三肽 41 中 *N*-端 Fmoc 保护基及 40 *C*-端的烯丙酯保护基并缩合, 得到化合物 42; 去除其 *C*-端和 *N*-端的保护基并在 HATU 辅助下将大环关闭. 最后, 使用温和的条件将 C(37)羟基上的乙酰基脱除, 得到目标产物 apratoxin A.

2.3 Doi 组全合成

Doi 小组^[6]完成全合成的时间较晚, 其路线博采了众家之长. 第一个手性中心引入策略与马大为组相同, 均是使用脯氨酸催化下的丙酮与特戊醛的不对称缩合. 第二个手性中心的构建采用了手性配体诱导下的不对称催化氢化, 第三和第四个手性中心的构建与 Forsyth 组相同. 接下来也是借助 Yamaguchi 酯化将脯氨酸单元引入到 Dtena 片段中(Scheme 6).

噻唑啉环的引入与马大为组基本类似(Scheme 7),

Scheme 3

Scheme 4

Scheme 5

Scheme 6

亦采用了 Kelly 新发展的方法^[15]. 不过 Doi 组的路线较为繁琐, 需要进行较多步骤的保护基转化(50 到 51, 乙酯转烯丙酯; 52 到 53, 硅醚转三氯乙酸酯及脯氨酸 N-Boc 转 N-Fmoc 保护).

氨基裸露的三肽片段与羧酸 54 缩合, 以较高收率

得环合前体 55. 依次去除 C-及 N-端保护基并将大环关闭, 顺利得到了目标产物(Scheme 8). 值得一提的是, Doi 组的路线中在最后环合时, C(35)位羟基是游离的, 这与 Forsyth 及马大为的路线有所不同. 这也避免了在最后一步脱除此处保护基可能带来的风险.

Scheme 7

Scheme 8

2.4 其它研究小组的合成工作

除以上 3 个小组完成了全合成外, 还有其它小组也进行了相关研究工作, 如叶涛组^[16]、Gilles 组^[17], 但迄今为止未见他们发表 apratoxin A 全合成的报道. 下面仅简单介绍这两个课题组在制备 Dtena 片段方面的工作.

叶涛小组使用的路线中, 引入 Dtena 片段第一个手性中心的方法与 Forsyth 的策略相同, 都是使用手性硼烷诱导的不对称烯丙化方法(Scheme 9). 之后, 他们使用了含手性辅基的磷酸酯进行 HWE 反应, 然后对得到的烯炔进行不对称加成, 立体选择性地引入第二个手性中心(95% *de*). 第三和第四个手性中心的引入仍是采用手性硼烷控制的不对称 aldol 缩合, 以中等收率和较高的立体选择性(95% *de*)得到高烯丙醇 **60**. 对 **60** 进行保护基操作和官能团转化, 得到羧酸 **61**.

Gilles 组引入第一个手性中心的策略(Scheme 10)与马大为组相同, 仍是使用 List 教授发展起来的脯氨酸催化的不对称 aldol 缩合. 光学纯度令人满意, 但收率不高, 这也是此方法的一个小缺陷. 第二个手性中心的引入很有特色. 首先利用底物控制, 使用硼氢化钠将 β -羟

基酮还原为二醇 **62** (*dr* 值为 95 : 5). 底物中的大位阻叔丁基对立体选择性有重要影响, 同样的条件下若使用异丙基取代的底物, 其 *dr* 值仅为 65 : 35. 不过, 两种情况下生成的非对映异构体都可以通过硅胶柱加以分离. 得到所需的手性二醇后, 先生成环状的亚硫酸酯, 然后氧化为硫酸酯. 以烯丙基溴化镁对此环状硫酸酯进行 S_N2 亲核取代开环, 反应中心立体构型完全翻转, 以 90% 的收率得到烯炔 **65**. 经保护基操作和官能团转化得到醛 **66**. 第三和第四个手性中心的引入与叶涛组的策略完全一样.

3 Apratoxin A 的构效关系研究

从掌握的资料来分析, 在国际上至少有 5 个研究小组进行了 apratoxin A 的全合成研究. 该分子新颖独特的结构是一方面的原因, 其极为引人注目的高活性则是另一方面的原因. 不过, apratoxin A 虽然活性极高, 但选择性不佳、治疗窗口过窄, 因此直接成药几无可能. 对其进行系统的构效关系研究, 发现结构更简单、选择性高且治疗窗口良好的类似物是非常有必要的. 研究人员近年来在此方面做了大量卓有成效的工作. 这些工作可

Scheme 9

Scheme 10

以分为两类：一类是通过天然药物化学的途径，通过比较 apratoxin A 与其它结构相近的天然产物活性差别得出一定的构效关系；另一类是通过有目的的理性设计，从合成药物化学的角度研究其构效关系。

迄今已从自然界中分离到 8 个 apratoxin A 的结构类似物，人工合成的类似物也已有 20 余个(图 3)。通过对比分析，apratoxin A 的构效关系(图 4)也可从中窥得一斑^[18,19]。

脯氨酸单元中五元吡咯环换为六元哌啶环(apratoxin H, **76**)，活性略有下降；代之以 *N*-甲基丙氨酸(apratoxin F, **74**)，活性变化也不大。但如果在后者的基础上，再将 *N*-甲基异亮氨酸替换为 *N*-甲基缬氨酸(arpatoxin G, **75**)，则致活性有 7 倍下降。C(2)处立体构型对活性有重要影响：与 apratoxin A/E 杂合体 **83** 相比，其 C(2)差向异构体 **84** 的活性下降 226 倍之多。

N-甲基异亮氨酸替换为 *N*-甲基丙氨酸(**86**)，活性下降 62 倍；替换为 *N*-甲基缬氨酸(**87**)，活性略有提升；代

之以中等长度脂肪链并连接叠氮(**90**)，活性下降 2 倍。如果异亮氨酸氨基未甲基化(apratoxin B, **70**)，则活性下降 30~40 倍。

O-甲基酪氨酸替换为丙氨酸(**88**)，活性下降 284 倍。酚羟基通过疏水性脂肪连接叠氮基(**93**)，活性提升 2.4 倍；末端叠氮再通过三氮唑连接一个苯环，活性提高 6.3 倍。但若是通过亲水性的低聚乙二醇来连接叠氮(**94**)，则活性下降为原先的 1.8 倍。这说明 *O*-甲基酪氨酸残基处以亲脂性取代基团对活性有利。

将 MoCys 单元中复杂的三取代烯烃换为简单的乙基得 A/E 杂合体 **83**。与 apratoxin A 相比，该化合物不仅活性提升了 5 倍，其选择性也有了很大改善，体内实验时受试动物耐受性大大提高。**83** 的 C(2)位差向异构体(**84**)活性下降非常明显，但其 C(34)位差向异构体(**85**)的活性则与 **83** 相当。

噻唑啉电子等排成噻唑啉(**79**)，活性基本保持不变。但在此基础上再对 Dtena 片段进行修饰(**80~82**)，则活

图3 目前已分离到 apratoxin A 结构类似物(虚线上)与人工合成类似物(虚线下)

Figure 3 Apratoxin A natural (up) and synthetic (down) analogs

性下降非常明显。噻唑啉中硫原子被氧化成亚砷(77), 活性下降约 36 倍。

含 4 个手性中心的 Dtena 是 apratoxin A 中最具特色

同时也是合成难度最大的片段, 对其进行简化是药物化学的重要工作之一。去除所有侧链取代基, 代之以简单的脂肪链(89), 结果发现抗肿瘤活性基本丧失。这说明

表 1 apratoxin A 及其结构类似物的活性[IC₅₀/(nmol·L⁻¹)]
Table 1 *In vitro* activity of apratoxin A and its analogs [IC₅₀/(nmol·L⁻¹)]

Compd.	KB	LoVo	HT29	HeLa	U2OS	HCT116	H-460
1	0.52 ^[3]	0.36 ^[3]	1.4 ^[20]	10 ^[20] /2.2 ^[7] /190 ^[9]	10 ^[20]	5.97 ^[21] /1.21 ^[18]	2.5 ^[19]
70	21.3 ^[22]	10.8 ^[22]					
71	1.0 ^[22]	0.73 ^[22]					
72							2.6 ^[23]
73			21 ^[20]	72 ^[20]	59 ^[20]	184 ^[21]	
74						4.92 ^[21]	2 ^[18]
75							14 ^[18]
76							3.4 ^[19]
77							89.9 ^[19]
78	37.6 ^[22]	85.1 ^[22]	41 ^[20]	121 ^[20]	160 ^[20]		
79				9.7 ^[7] /380 ^[9]			
80				920 ^[7]			
81				>10000 ^[7]			
82				>10000 ^[7]			
83						1.14 ^[21]	
84						258 ^[21]	
85						1.58 ^[21]	
86						373 ^[21]	
87						4.15 ^[21]	
88						1700 ^[21]	
89				28000 ^[9]			
90				450 ^[9]			
91				2100 ^[9]			
92				1700 ^[9]			
93				80 ^[9]			
94				350 ^[9]			
95				30 ^[9]			
34- <i>epi</i> 1				190 ^[9]			
35-OTES 1				34000 ^[9]

图 4 Apratoxin A 的构效关系

Figure 4 Structure-activity relationship of apratoxin A

侧链上的取代基可能与靶标蛋白上的某些位点有重要的结合。从两组化合物活性对比数据(34-*epi* **1** vs **1**, **85** vs **83**)可以看出, C(34)位甲基的立体构型对活性没有影响。C(35)位羟基以 TES 封闭后, 活性急剧下降; 若此羟基消除(**78**), 活性也下降 12~236 倍不等。说明此处的羟基需保留且裸露, 其可能与靶标蛋白形成氢键。通过比较 **71**、**72** 与 **1** 的活性数据可知, C(39)处侧链大体积的疏水基团对活性是有利的。同为噁唑啉类似物的 **80** 与

79 的活性差别也说明了这一点。

不过, 由于样本数量较少(天然产物加合成类似物共计 30 余个), 以上的构效关系总结也是非常粗略的。再者, apratoxin A 的靶蛋白尚未明确, 具体的结合方式也未明了, 因此全面细致的构效关系还有待研究。

4 作用机制研究

apratoxin A 独特的结构和极好的生物活性, 引发了人们对其作用机制研究的强烈兴趣。Luesch 等^[3]在分离到该天然产物初期进行生物活性研究时就发现, 此化合物对微丝网络无影响, 不抑制微管聚合/解聚, 对拓扑异构酶 I 也没有抑制作用。几年之后, Luesch 博士到 Scripps 研究所的 Schultz 教授课题组^[24]做博士后研究, 通过功能基因组学的方法初步揭示了 apratoxin A 的作用机制: apratoxin A 可以抑制 FGFR(成纤维细胞生长因子受体)信号通路的下游效应器 STAT3 的磷酸化和活化。其抗细胞增殖的活性是通过将细胞阻滞于 G1 期并诱导凋亡级联反应来实现的, 而这种作用至少是部分通

过抑制 STAT3 的磷酸化和活化、从而下调 FGFR 信号效应来实现的。

马大为、俞强等^[25]研究了 apratoxin A 抗肿瘤活性的分子机制,发现其靶点可能为热休克蛋白。apratoxin A 通过分子伴侣介导的自噬促进 Hsp90 客户蛋白的降解。具体来说,apratoxin A 可稳定 Hsp90 客户蛋白与 Hsc70/Hsp70 的结合,阻止它们与 Hsp90 蛋白的结合,并通过伴侣分子介导的自噬途径降解 Hsp90 客户蛋白,而非通过蛋白酶体进行降解。

Luesch 等^[26]通过生物化学和蛋白组学方法阐明了 apratoxin A 抗细胞增殖的上游分子事件。他们发现,apratoxin A 通过快速下调白介素-6 信号传导 gp130 来抑制 JAK/STAT 信号通路;也可以阻止肿瘤相关的受体酪氨酸激酶 N-糖基化,促使蛋白酶体降解。apratoxin A 还可以下调 N-糖蛋白合成场所——内质网中的蛋白 PDIs,通过干预蛋白的共翻译转运对肿瘤相关受体分泌途径进行可逆性的抑制。

2011 年 Luesch 等^[21]合成了一系列氨基酸替换后的 apratoxin 类似物,并检测它们对受体酪氨酸激酶和血管内皮生长因子 A (VEGF-A)产生的效应。结果发现,apratoxin 类化合物可以同时下调共翻译转录受体和生长因子配体。他们还发现了 apratoxin A/E 杂合体这一首个具有强抗肿瘤活性而又有选择性的 apratoxin 家族成员,这表明以抑制共翻译转录途径来治疗结肠癌等以异常自分泌环为特征的癌症将会成为一种新的手段。这也说明了通过结构修饰调控 apratoxin 对分泌途径中特定底物的选择性,可能会成为定向治疗癌症的方法。

5 生物合成途径初探

Gerwick 等^[27]首次通过多重置换扩增(MDA)和元基因组库筛选的单细胞基因组方法研究了 apratoxin 类天然产物的生物合成途径。他们发现,生物合成基因簇长度约为 58kb,由 12 个开放阅读框构成,含有 I 型复合多聚乙酰酶/非核糖体肽合酶(PKS/NRPS)结构及以前未见报道的启动/终止结构域。这是首次从藻青菌 *Lyngbya bouillonii* 中分离到完整的生物合成基因簇。该研究结果将有助于推动该家族的化合物用于化学生物学的探针及药物发现。

6 结语与展望

apratoxin A 是近十几年来发现的抗肿瘤活性最强的海洋天然产物之一,吸引了众多科学工作者从合成化学、药物化学、药理学及生物化学等角度对其进行全方位深入细致的研究。虽然 apratoxin A 在体内外实验中表

现出了强烈的抗肿瘤活性,但由于结构过于复杂、对肿瘤细胞选择性差且治疗窗口狭窄,因此直接成药的可能性极小。未来的研究方向是,确定其作用靶点及作用模式,发展高效的制备方法,在保留药效团的基础上简化分子结构并优化其药学性质。

References

- [1] Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.
- [2] Wang, C.-Y.; Shao, C.-L. *Marine Drugs*, Science Press, Beijing, **2011**, pp. 1~10 (in Chinese). (王长云, 邵长伦, 海洋药物学, 科学出版社, 北京, **2011**, pp. 1~10.)
- [3] Luesch, H.; Yoshida, W. Y.; Moore, R. E.; Paul, V. J.; Corbett, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5418.
- [4] Chen, J.; Forsyth, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8734.
- [5] Chen, J.; Forsyth, C. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 12067.
- [6] Doi, T.; Numajiri, Y.; Munakata, A.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 531.
- [7] Ma, D.; Zou, B.; Cai, G.; Hu, X.; Liu, J. O. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7615.
- [8] Numajiri, Y.; Takahashi, T.; Doi, T. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 111.
- [9] Doi, T.; Numajiri, Y.; Takahashi, T.; Takagi, M.; Shin-ya, K. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 180.
- [10] Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis* **1998**, 639.
- [11] Chen, J.; Forsyth, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1281.
- [12] Ma, D. *8th Chinese International Peptide Symposium*, Kunming, **2004** (in Chinese). (马大为, 第八届中国国际多肽学术会议, 昆明, **2004**.)
- [13] List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573.
- [14] Raman, P.; Razavi, H.; Kelly, J. W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3289.
- [15] You, S.; Razavi, H.; Kelly, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 83.
- [16] Xu, Z.; Chen, Z.; Ye, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 355.
- [17] Gilles, A.; Martinez, J.; Cavelier, F. C. R. *Chim.* **2011**, *14*, 437.
- [18] Tidgewell, K.; Engene, N.; Byrum, T.; Media, J.; Doi, T.; Valeriote, F. A.; Gerwick, W. H. *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1458.
- [19] Thornburg, C. C.; Cowley, E. S.; Silorska, J.; Shaala, L. A.; Ishmael, J. E.; Youssef, D. T. A.; McPhail, K. L. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1781.
- [20] Matthew, S.; Schupp, P. J.; Luesch, H. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1113.
- [21] Chen, Q.-Y.; Liu, Y.; Luesch, H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 861.
- [22] Luesch, H.; Yoshida, W. Y.; Moore, R. E.; Paul, V. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1973.
- [23] Gutiérrez, M.; Suyama, T. L.; Engene, N.; Wigner, J. S.; Matinaho, T.; Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1099.
- [24] Luesch, H.; Chanda, S. K.; Raya, R. M.; Dejesus, P. D.; Orth, A. P.; Walker, J. R.; Belmonte, J. C. I.; Schultz, P. G. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 158.
- [25] Shen, S.; Zhang, P.; Lovchik, M. A.; Li, Y.; Tang, L.; Chen, Z.; Zeng, R.; Ma, D.; Yuan, J.; Yu, Q. *J. Cell Biol.* **2009**, *185*, 629.
- [26] Liu, Y.; Law, B. K.; Luesch, H. *Mol. Pharm.* **2009**, *76*, 91.
- [27] Grindberg, R. V.; Ishoe, T.; Brinza, D.; Esquenazi, E.; Coates, R. C.; Liu, W.; Gerwick, L.; Dorrestein, P. C.; Pevzner, P.; Lasken, R.; Gerwick, W. H. *PLoS One* **2011**, *6*, e18565.

(Qin, X.)