

## 新闻动态

图片新闻

头条新闻

工作进展

学术活动

科研进展

传媒扫描

推荐视频

视频新闻

## 科研进展

### 昆明植物所在单萜吲哚生物碱研究上取得新进展

文章来源:植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室 | 发布时间: 2020-12-24 | 作者:郁阳 | 浏览次数: | 【打印】 【关闭】

单萜吲哚生物碱 (Monoterpene Indole Alkaloids, MIAs) 具有结构多样、生物活性丰富、成药率高等特点, 一直是天然药物化学研究的热点。迄今已报道MIAs约3000个, 其中应用于临床药物有数十个, 如长春碱类、喜树碱类、奎宁碱类、士的宁碱类、玫瑰树碱类等。中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室云南特色植物资源的利用与开发团队蔡祥海课题组一直致力于云南特色植物资源中MIAs结构的挖掘和新生物功能的探索。近年来, 课题组陆续发现多个新颖骨架的MIAs (*Organic Letters*, 2019, 21, 4554; *Organic Letters*, 2019, 21, 5938) 和具有抗肿瘤活性的二聚MIAs (*Journal of Natural Products*, 2017, 80, 790; *Phytochemistry*, 2018, 152, 125), 此外还发现了具有潜在抑制黄嘌呤氧化酶活性MIAs (*Phytochemistry*, 2019, 166, 50)。而近期蔡祥海课题组在MIAs结构骨架的挖掘以及非细胞毒类的MIAs在神经系统生物功能方面的探索上又取得了新进展。

课题组成员博士研究生吴静在山橙属云南山橙 (*Melodinus yunnanensis*) 果实的研究中发现了一类单萜喹啉型新骨架生物碱Meloyunnanines A、B和C (图1, Hot off the Press. *Natural Product Reports*, 2020, 22), 与云南山橙果实中的主成分scandine相比, 新骨架分子在C<sub>2</sub>与C<sub>19</sub>之间形成新的碳碳键, 构成笼状的六环体系, 其绝对构型通过核磁共振、X-单晶衍射和圆二色光谱等方法予以确定。生源上可由tabersonine经两条不同路径的氧化重排而分别形成此类新化合物和scandine型生物碱。此外, 通过体外小鼠原代培养皮层神经元的神经营养活性筛选试验, 发现化合物scandine N<sub>4</sub>-oxide在10 μM浓度下有较好地促进神经突出生长, 表明其具有潜在的神经保护活性。上述研究成果以“Cage-Monoterpenoid Quinoline Alkaloids with Neurite Growth Promoting Effects from the Fruits of *Melodinus yunnanensis*”为题发表在*Organic Letters* (2020, 22, 7676, DOI: 10.1021/acs.orglett.0c02871).



图1. Meloyunnanines A-C的结构以及可能的生源途径

小胶质细胞为中枢神经系统的免疫细胞, 能持续调节中枢神经系统的稳态。正常状态下, 小胶质细胞具有参与信号传递, 突触修复以及免疫监督的作用。当它受到刺激后(中枢神经发生慢性炎症时), 该细胞被大量激活。小胶质细胞一方面释放炎症介质和一些过氧化物的神经毒性物质, 导致神经坏死; 另一方面, 通

过免疫吞噬清除神经细胞残骸，利于其再生，同时分泌各自细胞因子促进损伤的神经元修复。因此，小胶质细胞活化对中枢神经起到损伤和修复的双重作用，这与阿尔兹海默症（AD）、脑梗死以及神经痛等慢性疾病密切相关。故有效地抑制过激活的小胶质细胞在神经炎症反应中是一重要指标，亦是先导化合物发现的重要靶标。

近期课题组成员郁阳博士从药用狗牙花（*Tabernaemontana bovina*）叶中获得了12个同一类型的二聚MIAs分子（图2），该类分子是由白坚木碱及其衍生物通过C-3和C-14' 单键连接而成。对这类分子生物功能的挖掘研究，课题组采取与上海科技大学赵思蒙博士进行合作研究。进行了体外LPS诱导的小胶质BV<sub>2</sub>细胞活化的抑制活性筛选实验，发现了该类分子中tabernaemontines G具有很好的抑制BV<sub>2</sub>细胞活化活性，进一步机制研究表明tabernaemontines G分子是阻断了P-38信号激活通路来达到抑制BV<sub>2</sub>细胞活化的目的。该结果发现了MIAs具有抑制神经性炎症方面的生物功能，也是天然药物化学界少有的表达该类活性的分子。相关研究成果以“An Aspidosperma-type Alkaloid Dimer from *Tabernaemontana bovina* As a candidate for the Inhibition of Microglial Activation” 为题发表在*Organic Chemistry Frontiers* (2020, 7, 1365)期刊上。

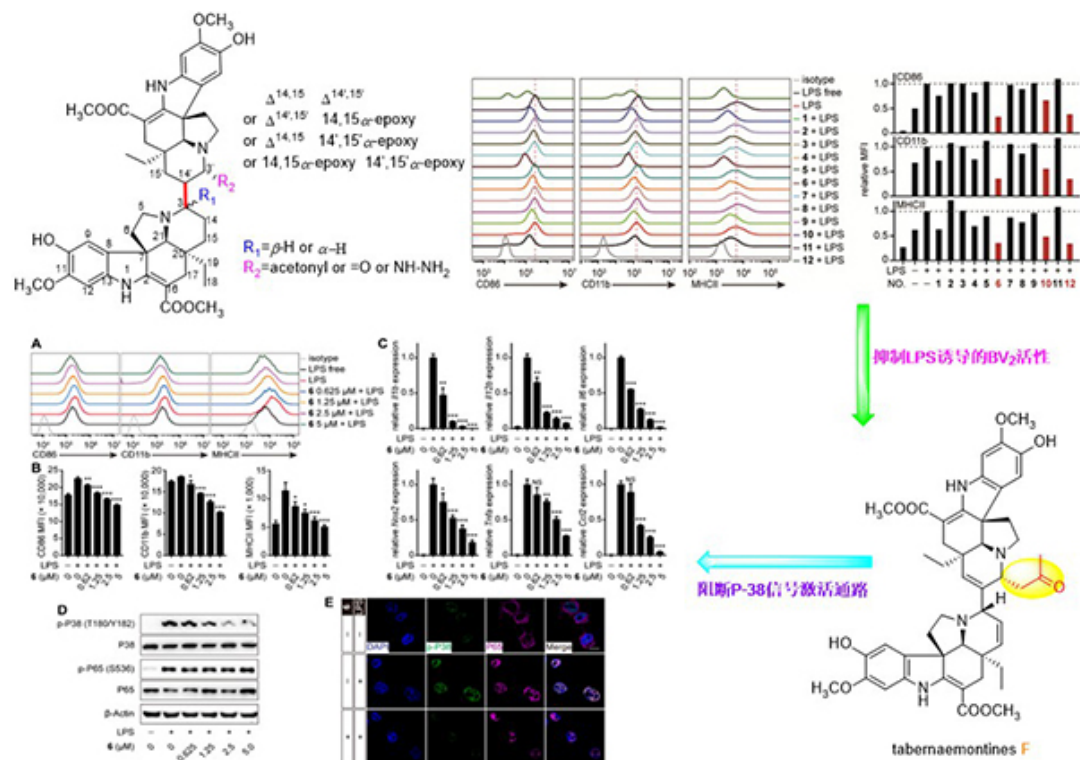


图2: 白坚木碱二聚MIAs及其抑制LPS诱导的小胶质BV<sub>2</sub>细胞活化活性

自然界中对映异构体是普遍存在的，尤其是在萜类化合物中。但MIAs其生源前体色氨酸和裂环马钱子苷为固定的构型，继而为通过该生源途径来确定MIAs骨架构型提供了重要参考。前人研究也发现个别生物碱存在对映异构体的现象，如(±)-voaphylline，(±)-eburnamine，and (±)-cleavamine (±)-coronaridine和(±)-vincadifformine。但上述MIAs对映异构体均在不同植物乃至不同属种发现，是否存在共存的MIAs是该类生物碱中重要的科学问题之一。郁阳博士从药用狗牙花茎中同时发现了两对对映异构体（图3），进一步的生源推测认为该类对映体可能是由secodine前体通过一系列氧化断裂形成了关键的亚胺盐中间体，再通过亲核反应，继而形成了具有多个手性中心和多元环并合的骨架。这种多手性中心的复杂生物碱的对映异构体在自然界较为罕见。值得一提的是，非等比例对映异构体的发现实属不易（图3），这对后续探索“纯”MIAs分子具有重要意义。研究成果以“Discovery of Natural Co-occurring Enantiomers of Monoterpenoid Indole Alkaloids”为题发表在*Chinese Journal of Chemistry* (2020, 38, 10.1002/cjoc.202000574.) 期刊上。

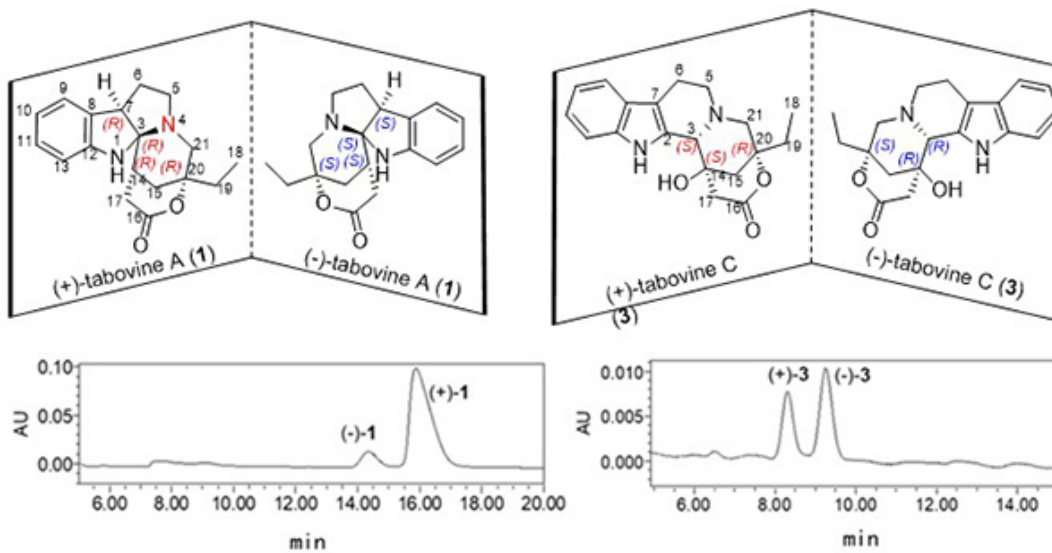


图3：两对对映体MIAs

后期课题组将持续在MIAs的结构骨架以及非细胞毒类的MIAs在神经系统生物功能方面进行探索，以期为该类药物能在成药性方面奠定重要的基础。

以上研究工作得到了国家自然科学基金项目(31872677, 31370377)和云南省应用基础研究重点项目(2016FA030)的资助。

[文章链接1](#)

[文章链接2](#)

[文章链接3](#)

(责任编辑：李雪)



中国科学院  
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

版权所有 Copyright © 2002-2025 中国科学院昆明植物研究所, All Rights Reserved 【滇ICP备05000394号】

地址：中国云南省昆明市蓝黑路132号 邮政编码：650201 [点击这里联系我们](#) [手机版](#)

原木山川 極命草木