

# 硫酸酯化多糖生物活性及其构效关系研究进展

闫亚美<sup>1</sup>, 冉林武<sup>2</sup>, 刘兰英<sup>1</sup>, 李晓莺<sup>1</sup>

(1. 宁夏枸杞工程技术研究中心, 宁夏银川 750002; 2. 河南科技大学动物科技学院, 河南洛阳 730900)

**摘要** 综述了硫酸酯化多糖的生物活性及其构效关系的研究进展, 为活性硫酸酯化多糖的目的性筛选提供理论指导。

**关键词** 硫酸酯化多糖; 生物活性; 构效关系

**中图分类号** Q539 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2009)24-11374-02

## Progress in Sulfated Polysaccharides Biological Activity and Structure-activity Relationship

YAN Ya-mei et al (Ningxia Wolfberry Engineering and Technology Research Center, Yinchuan, Ningxia 750002)

**Abstract** Structure-activity Relationship and biological activity of sulfated polysaccharides were reviewed, and the study provided theoretical guidance for objective screening of sulfated polysaccharides.

**Key words** Sulfated polysaccharides; Biological activity; Structure-activity relationship

硫酸酯化多糖(sulfated polysaccharides SPS)也称多糖硫酸酯(polysaccharidesulfate PSS),是多糖大分子链中单糖分子上的羟基被硫酸根所取代而形成的天然及半合成的酸性多糖,为聚阴离子化合物。除已发现的抗凝血作用外,近年来不断发现硫酸酯化多糖具有多种生物活性,如增强机体免疫功能、抗肿瘤、抗病毒,特别是抗 HIV 活性等,使其成为研究最多的一类天然或化学修饰多糖之一。

硫酸酯化多糖的化学结构是其生物活性的基础。多糖的构效关系是指多糖一级结构和高级结构与其生物活性的关系,是目前糖化学和糖生物学共同关注的焦点问题。笔者对硫酸酯化多糖的生物活性及其构效关系的研究作一概述,以期对活性硫酸酯化多糖的目的性筛选提供理论指导。

## 1 硫酸酯化多糖的生物活性

**1.1 抗病毒作用** 1981年,德国人将木聚糖硫酸酯化,使之成为治疗艾滋病毒的药物,申请专利(1989),并临床试用<sup>[1]</sup>。随后研究者们通过硫酸酯化修饰,从那些本身不具有抗病毒活性的多糖得到具有抗艾滋病毒(HIV)、乙肝病毒等病毒活性的多糖<sup>[2-3]</sup>。如已在临床上应用的抗肿瘤药物香菇多糖不具有抗 HIV 作用,硫酸酯化后则具有显著的抗 HIV 活性<sup>[4]</sup>;德国研制出治疗艾滋病的木聚糖硫酸酯,临床上已试用,获得良好的效果,属于 $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-连接的吡喃葡聚糖的硫酸酯化产碱杆菌多糖,被认为是最具潜在和实际抗逆转录病毒活性的多糖制剂之一<sup>[5]</sup>;专家预测,硫酸酯化多糖很有可能成为继 HIV 逆转录酶抑制剂(RTIs)、蛋白酶抑制剂(Pis)、和融合酶抑制剂(INIs)之后的又一类潜存的新型抗 HIV 药物<sup>[6]</sup>。

**1.2 抗凝血作用** 抗凝血活性是目前研究表明硫酸酯化多糖所具有的又一重要活性之一,也是硫酸酯化多糖生物活性中研究较透彻的方面。其主要机制在于通过结合抗凝血酶,诱导其改变构型而激活抗凝血作用。当归多糖、海藻酸钠、纤维素、甲壳素、葡聚糖、凝结多糖、昆布多糖等天然多糖经硫酸酯化后均具有显著的抗凝血性能。肝素是最早临床应用的天然抗凝剂,新近研究的低分子肝素(LMWH)具有分子

量小、口服易吸收、抗血栓作用强、抗凝血活性低、体内半衰期长、生物利用度高等特点,有望成为安全、高效的抗血栓类新药<sup>[7]</sup>。糖酐酯(右旋糖酐硫酸酯钠)和藻酸双酯钠都是临床上应用的新药,由于它的降血脂和抗凝血作用,临床上用于高血脂症和动脉粥样硬化症等。

**1.3 其他活性作用** 一些多糖通过硫酸酯化得到了增强机体免疫功能、抗肿瘤、抗氧化等用途更为广泛的多糖衍生物,从而受到极大关注。如硫酸酯化茯苓多糖的抗肿瘤活性;当归多糖及其硫酸酯对脾细胞增殖具有促进作用,且与剂量有良好的相关性<sup>[8]</sup>;硫酸酯化的虎奶菇多糖、玉米芯多糖具有较强的抗氧化作用等<sup>[9-10]</sup>。研究表明,多糖硫酸酯类物质的抗氧化性可能是其抗 HIV、抗肿瘤的重要机制之一<sup>[11]</sup>。总之,硫酸酯化多糖能够赋予或增强天然多糖的活性,硫酸酯化修饰因此成为目前多糖结构修饰中研究最多且效果突出的一种修饰手段。

## 2 硫酸酯化多糖的构效关系

**2.1 硫酸根聚阴离子作用与生物活性的关系** 硫酸酯化多糖中的硫酸根在多糖活性中起着重要作用。对大多数硫酸酯化多糖,若将硫酸根去除,则其活性(尤其是抗病毒活性)消失。硫酸根赋予硫酸酯化多糖的抗病毒活性在一定程度上源于其聚阴离子特性,一方面,硫酸根聚阴离子具有强负电荷,能与病毒分子结合而阻断病毒对细胞的吸附,从而抑制病毒的反向转录酶(RT);另一方面,硫酸根聚阴离子与受体细胞表面的正电荷分子结合,干扰病毒对受体细胞的吸附,消除病毒引起的细胞病变。Rider 等选取肝素为研究对象,以羧基取代硫酸基进行试验,结果发现,羧基取代后的肝素,抗 HIV 活性降低<sup>[12]</sup>。这说明硫酸酯化多糖的抗病毒活性并不简单地依赖于负电荷密度,其特殊的 O—硫酸基可能对活性影响更大。此外,多糖经硫酸酯化后,SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>易与蛋白质的特定结构域结合,由此改变其构像并影响其功能<sup>[13]</sup>。

**2.2 硫酸酯化多糖立体结构与生物活性的关系** 除硫酸根聚阴离子特性外,引入硫酸基后所引起的多糖立体结构的变化也是硫酸酯化多糖产生生物学活性的重要原因。白芨多糖经过硫酸酯化修饰后,硫酸基不仅改变了多糖的一级结构,还使多糖带有大量的负电荷,从而使糖链的空间构象变得舒展,暴露出较多的羟基,造成极性增大,增加了多糖的溶

**基金项目** 宁夏自然科学基金资助项目(NZ0851)。

**作者简介** 闫亚美(1982-),女,陕西定边人,硕士,研究实习员,从事枸杞深加工方面的研究。

**收稿日期** 2009-04-20

解度和降低了粘度,从而为其与白芨多糖生物学活性的区别提供了物质基础<sup>[14]</sup>。硫酸酯化多糖的抗病毒活性与糖链空间结构有关,多糖硫酸酯化后,糖链柔性降低,因而表现出抗病毒活性<sup>[15]</sup>。多糖单元上的羟基被硫酸基取代后,糖环构象可能扭曲或转变,且硫酸基间的排斥作用导致卷曲构象呈伸展和刚性状态。当然,也并不是所有多糖硫酸酯化后都能产生抗病毒活性,有些多糖硫酸酯化后反而使其原有活性消失,如裂褶多糖和某些真菌多糖经硫酸酯化后不但没有抗病毒活性,而且还失去了其原有的抗肿瘤活性。据报道,这可能与多糖本身的立体结构有关<sup>[16]</sup>。对于多糖引入硫酸根后空间构象如何变化,从而影响其生物活性,还缺乏深入系统的研究。

**2.3 硫酸根取代度与生物活性的关系** 尽管硫酸根与硫酸多糖的抗病毒活性密切相关,但并非硫酸根越多活性越强,分子中硫酸根过多会产生抗凝血等副作用。一些硫酸多糖因硫酸基过多而显示一定的毒性,经过脱去部分硫酸基(称多糖的脱硫修饰),可降低其毒性。对λ-卡拉胶进行了脱硫修饰,脱硫后的λ-卡拉胶抗凝血的毒副作用降低,而活性保持不变<sup>[17]</sup>。一般认为,在平均每单位糖残基含1.5~2.0个硫酸根为最佳,抗HIV活性最强的硫酸酯化香菇多糖组分为每个葡萄糖单元含1.7个硫酸根<sup>[18]</sup>。

**2.4 分子量与生物活性的关系** 陈景耀等<sup>[14]</sup>研究表明,白芨多糖酯化抗氧化活性显著提高可能与酯化过程中多糖部分降解、相对分子质量变小、相对分子质量分布变窄,均一度提高有关。此外,对于分子量较大的多糖,硫酸酯化后,由于分子量过大而限制了产物抗病毒活性的发挥<sup>[12]</sup>。

**3 小结**

硫酸酯化多糖种类繁多,结构具有复杂性和多样性,且结构又与生物活性密切相关。不同的结构特征是否与其作用位点及作用的靶细胞有关还需进一步探讨。目前得到公认的是,多糖的高级构象对其活性可能更具有决定意义;在每一大类多糖中,各种多糖具体的作用机制、活性表现也存在差异,限于研究水平,目前还未完全了解。但随着多糖分子修饰方法、分析手段的完善和技术水平的提高,将为多糖构效关系研究提供技术资料,也为药物筛选提供各种结构类型的硫酸酯化多糖候选化合物。

**参考文献**

[1] 徐文清. 硫酸酯化多糖研究的新进展[J]. 天津药学, 2002, 14(6): 1-4.

[6] 冯俊涛, 石勇强, 张兴. 56种植物抑菌活性筛选试验[J]. 西北农林大学学报: 自然科学版, 2001, 29(2): 65-68.

[7] 于平儒, 邵红军, 冯俊涛. 等. 62种植物样品对菌丝活性的测定[J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2001, 29(6): 65-69.

[8] 余鑫平, 冯俊涛, 刘晓明. 等. 小花假泽兰茎叶中杀菌活性成分的研究[J]. 西北植物学报, 2006, 26(5): 1001-1006.

[9] 于平儒, 蒋继宏. 28种植物样品提取物离体抑菌作用测定[J]. 徐州师范大学学报: 自然科学版, 2003, 21(4): 43-45.

[10] 吴新安, 花日茂, 岳永德. 等. 植物源抗菌、杀菌活性物质研究进展(综述)[J]. 安徽农业大学学报, 2002, 29(3): 245-249.

[11] 李锋, 张春雷, 李光明. 油菜硫苷组分含量及抑菌活性研究[J]. 武汉植物学研究, 2006, 24(4): 351-356.

[12] 傅南雁. 抗菌肽研究进展[J]. 生命的化学, 1998, 18(2): 25-28.

[13] 胡建军, 刘利林, 黄金奎. 等. 植物提取物体外抑菌试验的研究[J]. 塔

[2] CHEN C Y, HUANG X H, ZHOU J Y, et al. Sulfation of polysaccharides isolated from *Indocalamus tessellatus* and their anticytopathic effect on human immunodeficiency virus type 1 [J]. Acta Pharm Sin, 1998, 33(4): 264-268.

[3] TIAN G Y, LI S T, SONG M L, et al. Synthesis of Achyranthes bidentata polysaccharide sulfate and its antiviral activity [J]. Acta Pharm Sin, 1995, 30(2): 107-111.

[4] YOSHIDA H D, CHANG R S, YOSHIDA T, et al. Sulfation of the immunomodulation polylectin [J]. Biochem Pharmacol, 1988, 37(15): 2887-2891.

[5] NISHIMURA S I, KAI H, SHINADA K, et al. Regioselective syntheses of sulfated polysaccharides: specific anti-HIV-1 activity of novel chitin sulfate [J]. Carbohydr Res, 1998, 306: 427-434.

[6] 陈灵然, 胡庭俊. 硫酸多糖抗病毒作用研究进展[J]. 动物医学进展, 2005, 26(4): 54-57.

[7] 冯仁田, 王福清. 低分子量肝素的作用机制及其临床研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 1998, 19(5): 217-219.

[8] 杨铁虹, 贾敏, 商澎. 等. 当归多糖硫酸酯的合成及其对脾细胞增殖的作用[J]. 第四军医大学学报, 2001(5): 432-435.

[9] 邓成华, 杨祥良, 王雁. 等. 硫酸酯化及羧甲基化虎奶多糖的抗病毒作用[J]. 中国地方病学杂志, 2000, 19(4): 251-253.

[10] 赵锐, 梁铁彪, 孟繁军. 玉米芯硫酸酯化多糖对荷瘤小鼠血浆 Cu·Zn-SOD 及 MDA 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(2): 153-155.

[11] LACEY C J, MURPHY M E, SANDERSON M J, et al. Antioxidant micronutrients and HIV infection [J]. Internet Journal Study of AIDS, 1996(7): 485-489.

[12] RIDER C C, COOMBE D R, HOARRP H A, et al. Anti-HIV1 activity of chemically modified heparins: correlation between binding to the V3 loop of gp120 and inhibition of cellular HI-V1 infection invitro [J]. Biochemistry, 1994, 33(22): 6974-6980.

[13] 刘占峰, 孙汉文. 多糖的化学修饰研究进展[J]. 河北大学学报: 自然科学版, 2005, 25(1): 104-105.

[14] 陈景耀, 张卫明, 王习达. 等. 白芨多糖硫酸酯化及生物学活性的比较研究[J]. 食品科学, 2007, 28(7): 27-29.

[15] YALPANI M. Polysaccharides - syntheses modifications and structure property relations [M]. New York: Elsevier Amsterdam, 1988: 444-453.

[16] KOJIMA T, TABATA K, HIRATA A. Biological activity of sulfated schizophyllan [J]. Agr Biol Chem, 1986, 506: 1635-1636.

[17] 吴立根, 毛文君. 衍生化多糖的生物活性研究进展[J]. 海洋科学, 2002, 26(5): 23-25.

[18] YOSHIDA O, NAKASHIMA H, YOSHIDA T, et al. Sulfation of the immunomodulating Polysaccharide lentina: a novel strategy for antivirals to human immunodeficiency virus (HIV) [J]. Biochem Pharm, 1998, 37(7): 2887-2889.

[19] 聂凌鸿, 宁正祥. 活性多糖的构效关系[J]. 林产化学与工业, 2003, 23(4): 89-94.

[20] 李瑞, 钟耀广, 刘长江. 香菇多糖生物活性的应用与研究进展[J]. 现代农业科技, 2008(23): 116-117.

[21] 李艳辉, 王琦. 真菌多糖的生物活性与构效关系研究评介[J]. 吉林农业大学学报, 2002, 24(2): 70-74.

[22] YANG H, TIAN R, CHEN H L. A preliminary study on biological activity of Wikstroemia chamaedaphne meissn [J]. Agricultural Science & Technology, 2009, 10(1): 149-152.

[23] 王奇丽, 白志明. 苜蓿中的生物活性成分及其研究进展[J]. 现代农业科技, 2008(22): 223-225.

(上接第 11350 页)

里木农垦大学学报, 2004, 16(2): 5-8.

[14] KIM A BROGDEN. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitor in bacteria [J]. Nature, 2005, 3(3): 238-250.

[15] 王学海, 刘振伟, 史秀娟. 等. 姜瘟病拮抗菌筛选研究初报[J]. 现代农业科技, 2006(2S): 26-27.

[16] 郝彩琴. 植物源农用抑菌活性成分研究综述[J]. 河北农业科学, 2008, 12(11): 62-65.

[17] HU X Q, ZHANG H B, SU X F. Screening of soil antagonistic bacteria for watermelon fusarium wilt [J]. Agricultural Science & Technology, 2008, 9(6): 132-135.

[18] 张立新, 宋江华, 刘慧平. 2株内生拮抗细菌对灰霉病菌的抑菌活性研究[J]. 河北农业科学, 2008, 12(12): 16-17.

[19] 徐宜宏, 纪明山, 张玉芬. 等. 植物源杀菌剂的研究进展[J]. 世界农药, 2006, 28(2): 41-44.