

新颖天然产物发现/结构修饰、生物合成及开发应用课题组



一、研究团队简介

研究团队由谭桂山教授担任负责人，成员包括徐康平副教授、于霞副教授、厉宇红老师以及在站博士后1人和在读博士、硕士研究生20余人，在中药和天然药物药效物质基础、新颖天然产物发现和结构优化、内生菌生物合成研究、创新药物研发及天然大健康产品关键核心技术与产业化示范等领域取得突出成绩。

团队成员长期从事中药和天然药物的教学与科研工作，承担本科生和研究生多门专业和专业基础课的理论和实验教学任务（天然药物化学、波谱解析、药用植物学、生药学、高等波谱解析、天然产物结构化学、天然药物化学选论等），指导本科生毕业专题20余人，已培养硕士研究生38人、博士研究生6人，已出站博士后3人。指导本科大学生创新训练计划、自由探索计划和研究生科研创新项目、优秀博硕士学位论文扶植项目等20余项。

先后承担国家自然科学基金、教育部高等学校博士学科点专项科研基金、湖南省战略性新兴产业科技攻关项目、海南省重点研发计划、湖南省自然科学基金、湖南省科技计划及重点项目、海南省社会发展科技专项、湖南省科技厅科研基金重点项目、湖南省中医药科研计划及重点项目、湖南省长沙市科技局科技计划重大专项等30余项，引进各类科研经费700余万元。发表学术论文170余篇，其中ESI收录70余

篇，CSCD收录40余篇；申请专利10余项，授权7项；获得湖南省自然科学奖二等奖、湖南省科学技术进步三等奖，教育部提名二等奖，校级教学成果二等奖等多项。



谭桂山 教授
博士研究生导师
博士后合作导师



徐康平 副教授
博士研究生导师



于霞 副教授
硕士研究生导师



厉宇红 老师
实验师


二、研究方向

- (一) 基于恶性肿瘤、神经退行性疾病、心脑血管疾病及代谢性疾病等重大疑难疾病的分子靶标，围绕生物学-化学新药研究的新模式及生物仿生学特征，快速分离与发现中药和天然药物中新颖先导化合物，从分子水平阐明作用机制。
- (二) 卷柏科、石松科低等植物特有次生代谢物结构多样性、生物学功能及其与植物进化的关联性研究。
- (三) 特征天然产物数据库构建及计算机辅助成药性评价研究。
- (四) 微生物来源重要次生代谢产物的生物合成研究，高效生物酶催化法和生物转化工程菌的构建。
- (五) 天然大健康产品关键核心技术研究与产业化示范。


三、研究成果

研究团队自2001年以来，探索研究了卷柏科和石松科植物化学成分多样性与中药主治功能的内在联系，自卷柏属植物中率先发现Selaginellins、Selagintriflavonoids、Macrocycliflavonoid、Apigenin peroxide、Uncinatic acids等新颖多酚类成分及防治神经退行性疾病的生物活性。探明和发现中药卷柏广谱抗癌有效部位以及数个新FLA类候选化合物，从分子水平探明其可能的抗肿瘤作用机制，有望开发为治疗非小细胞肺癌的新型抗肿瘤药物；阐明S-lignins、以芹菜素为母核的特异多酚类成分与卷柏属植物进化的关联作用，为低等植物的进化、卷柏科与石松科植物化学分类学以及


亲缘关系研究提供了新的化学依据；建立中药卷柏双黄酮、炔酚类成分的特征指纹图谱以及特征性、高专属性的定量与定性方法，为其《中华人民共和国药典》质量标准的提高与完善提供了实验依据。



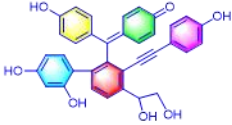
Selaginella sibirica



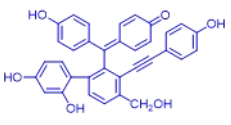
Selaginella pulvinata



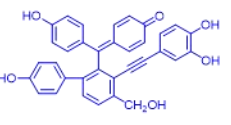
Selaginella picta



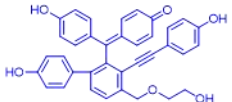
Selaginellin C



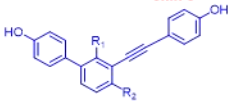
Selaginellin I




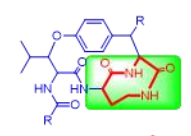
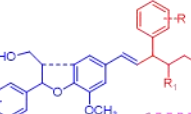
Selaginellin J



Selaginellin M




Selaginellin K $R_1=CHO$ $R_2=OH$
Selaginellin L $R_1=CH_3$ $R_2=OH$
Selaginellin P $R_1=OH$ $R_2=CH_3$
Selaginellin Q $R_1=OH$ $R_2=H$

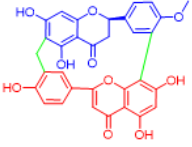




Submitted

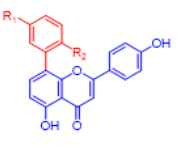
1. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2015, 17(8): 819-822.
2. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2011, 13(4): 356-360.
3. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2011, 13(2): 93-96.
4. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2011, 13(11): 1051-1055.
5. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2009, 11(12): 1001-1004.



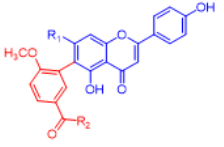
Selaginella uncinata



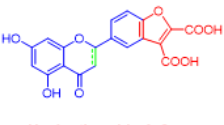
Selacyclicbiflavone A



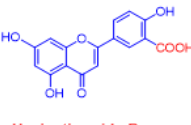
Unciflavones A-F



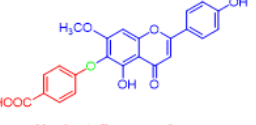
Uncinataflavones




Uncinatic acids A,C



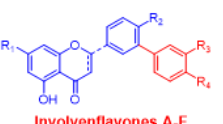
Uncinatic acids B



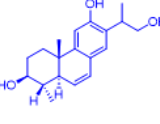
Uncinataflavones A



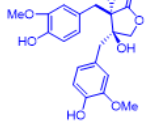
Selaginella involvens



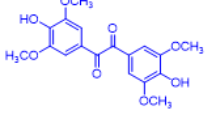
Involveflavones A-F



1



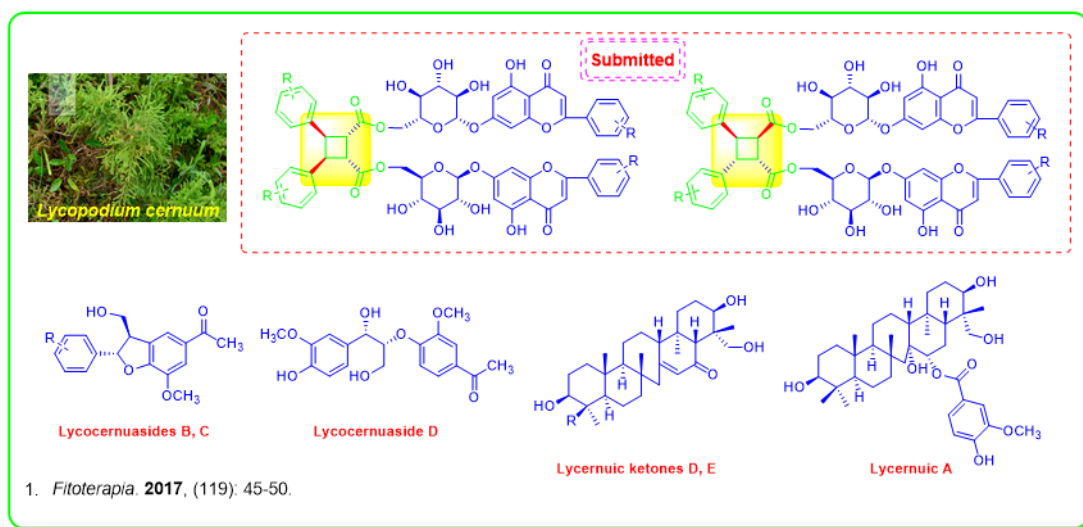
2



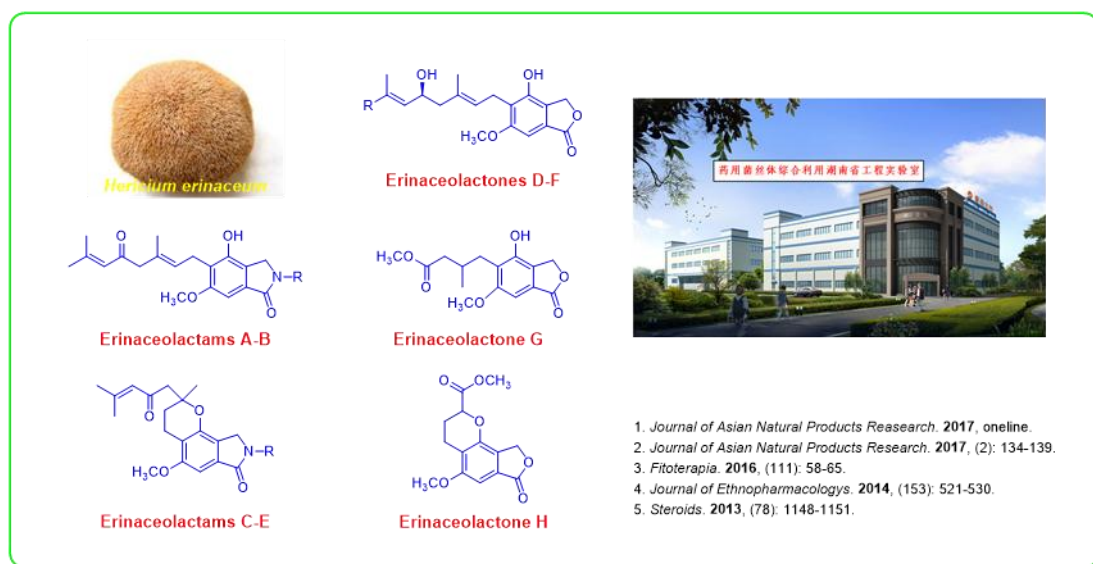
3

1. *Chinese Chemical Letters*. 2017, oneline.
2. *Tetrahedron Letters*. 2016, (57): 892-894.
3. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2016, 18(3): 248-252.
4. *Fitoterapia*. 2015, (105): 254-259.
5. *Fitoterapia*. 2014, (99): 328-329.
6. *Chinese Chemical Letters*. 2014, 25(05): 805-808.
7. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2013, 15(4): 408-412.
8. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2013, 15(1): 84-88.

从亲缘相近的石松科伸筋草、小伸筋草和扁枝石松等植物中发现治疗类风湿关节炎的主要化学活性成分Truxinates和新木脂素类成分，并初步探明其在二次代谢产物与卷柏科植物的亲缘关系。

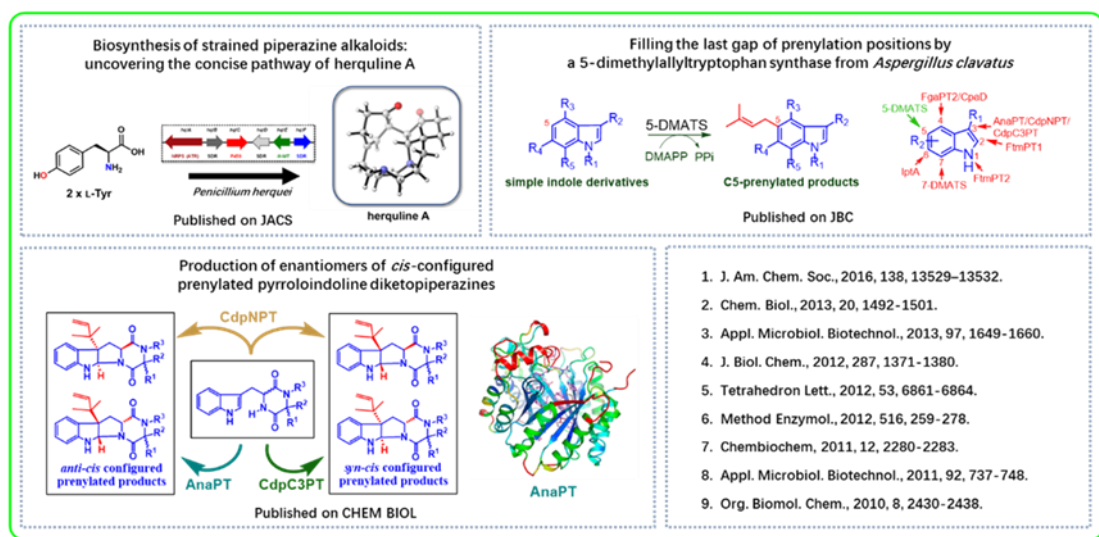


运用生物活性导向技术，探明了猴头菌菌丝体治疗胃溃疡、消化道恶性肿瘤的有效物质，该项目先后获得湖南省战略新兴产业重大专项和长沙市重大专项资助，与湖南新汇制药有限公司联合建设了《药用菌丝体综合利用湖南省工程实验室》，完成1个6类中药新药研制工作，1个5类中药新药的研究正在进行。



龙脑樟、青钱柳、蓝莓及茅岩莓等综合利用开发与产业化也在有序推进，部分开发产品已经投放市场。

于霞副教授长期从事天然产物的生物合成和生物催化研究，研究成果发表于《JACS》等国际知名期刊。目前着力于卷柏科和石松科等药用植物内生菌的生物合成研究。



1、主要承担课题

1.1 在研项目

- [1] 卷柏属植物COX-2抑制剂先导物的发现及抗肺癌作用机制研究（2014.01- 2017.12），国家自然科学基金（面上），编号：31370370，73万。
- [2] 创新组分中药舒脂康胶囊的研制（2016.01-2017.12），海南省重点研发计划科技合作专项，编号：ZDYF2016223，30+30万。
- [3] 龙脑樟综合开发利用产业链构建的核心技术与示范（2015.01-2017.12），湖南省战略性新兴产业科技攻关与重大科技成果转化项目(重大核心技术类项目), 项目编号:2015GK1053, 300万。
- [4] 张家界蓝莓特色产业开发及产业化（2015.01-2017.12），湖南省县域经济发展技术创新引导专项（优势特色产业培育类项目），项目编号：2015NK2018，100万。
- [5] 基于COX-2靶点的黑顶卷柏抗肿瘤作用研究(2016.01-2018.12)，湖南省自然科学基金项目，项目编号：2016JJ3099，5万。
- [6] 海南石上柏新型抗肿瘤活性成分及其作用机制研究，海口市应用技术与开发经费专项（重点项目），项目编号：2015-039，5+2.5万。
- [7] 基于COX-2靶点的黑顶卷柏抗肿瘤作用研究（2015.09-2018.09），长沙市科技计划（2015年社会发展科技支撑资金），项目编号：kq1606003，5万。

1.2 已完成项目

- [1] 基于拼合原理的没食子酸系列衍生物设计、合成及其高附加值药用辅料开发，湖南省科技计划重点项目，项目编号：2014SK2002，15万。
- [2] 以mGluR5为靶点的抗脆性X综合征的化合物合成与生物活性研究（2013.7-2015.12），湖南省科技厅科技计划项目，编号：2013SK5077，5万。

- [3] Selaginellin系列新化合物抗老年性痴呆作用及机制研究(2008.1-2009.12), 湖南省科技厅科技计划项目, 编号: 2008FJ4182, 2万。
- [4] 中药卷柏新型芹菜素类成分及其调血脂作用研究(2009.6-2011.6), 湖南省卫生厅中医药科研计划项目, 编号: 2009059, 2万。
- [5] 天然产物selaginellin D, E及其衍生物的合成和mGluR5拮抗活性研究(2011.1-2013.12), 教育部2010年度高等学校博士学科点专项科研基金, 编号: 20100162110057, 6万。
- [6] 海南卷柏属植物中特征性双黄酮及基于COX-2靶点抗肺癌作用研究(2014.1-2015.12), 编号: SF201419, 海南省科技厅社会发展科技专项项目, 10+10万。
- [7] 以AhR-ARNT新通路为靶点的胡桃楸抗肺癌活性成分研究(2013.1-2014.12), 编号: 2012FJ3073, 湖南省科技厅科技计划项目, 2+2万。
- [8] 生物双向转化新型药用菌丝体的关键技术研究及产业化(2013.1-2015.12), 湖南省战略性新兴产业科技攻关项目, 编号: 2013GK4060, 150万。
- [9] 中药卷柏新型呋喃类成分及抗帕金森病活性与作用机制研究(2010.6-2012.6), 湖南省卫生厅中医药科研计划重点项目, 编号: 2010004, 5万。
- [10] 铁皮石斛抗衰老物质基础及其作用机制研究(2011.7-2013.6), 湖南省卫生厅中医药科研计划项目, 编号: 201153, 1.5万。
- [11] 卷柏属新型呋喃类化学成分及其抗衰老作用机制研究(2009.01-2011.12), 国家自然科学基金(面上), 编号: 30873149, 35万。
- [12] 川东獐牙菜化学成分及其抗动脉粥样硬化活性研究(2003.1-2004.12), 湖南省自然科学基金, 编号: 02JJY2046, 2万。
- [13] 治疗肝癌中药BCB肝靶向脂质体的研究(2006.2-2008.12), 湖南省科技厅科技计划重点项目, 编号: 06sk3001, 15万。
- [14] 川东獐牙菜素A的全合成及抗动脉粥样硬化作用与机制研究(2003.9 - 2006.9). 湖南省卫生厅科研基金重点项目, 编号: A2003-002, 5万。
- [15] 舒脂苷片的研制与初步临床研究(2006.1-2007.12), 湖南省卫生厅中医药科研计划项目, 编号: 6304, 2万。

2、近五年代表性论文

- [1] Li J, Xu PS, Zou ZX, Xu KP*, Tan GS*. Three new compounds from the roots of *Juglans mandshurica* Maxim. *Phytochemistry letters*. (accepted)
- [2] Li J, Xu PS, Tan LH, Zou ZX, Xu KP*, Tan GS*. Neolignans and serratane triterpenoids with inhibitory effects on xanthine oxidase from *Palhinhaea cernua*. *Fitoterapia*. 2017, (119): 45-50.

- [3] Zeng W, Yao C P, Xu P S, Zhang G G, Liu Z Q, Xu K P, Zou Z X*, Tan G S*, A new neolignan from *Selaginella moellendorffii* Hieron, *Natural Product Research*, **2017**, ASAP, DOI: 10.1080/14786419.2017.1297935(online)
- [4] Liu R H, Wang Y K, Weng Y M, Yao C P, Zhang Y, Zhu G Z, He X A, Xu K P*, Tan G S*. Iodine-Mediated One-Pot Synthesis of 2-(Piperazin-1-yl)pyrazine Derivatives from N-Alkyl Piperazines. *SYNLETT*. **2017**, DOI: 10.1055/s-0036-1588701.(online)
- [5] Liu R H, Zhang Y, Xu K P, Tan G S*. Silica-gel-supported Ce(SO₄)₂•4H₂O-mediated cyclization of 2'-amino and 2'-hydroxychalcones under solvent-free conditions. *Synthetic Communications*. **2017**, (47): 1-9.
- [6] Zou Z X, Xu K P, Xu P S, Li X M, Cheng F, Li J, Yu X, Cao D S, Li D, Zeng W, Zhang G G*, Tan G S*. Seladoeflavones A-F, six novel flavonoids from *Selaginella doederleinii*. *Fitoterapia* . **2017**, (116): 66-71.
- [7] Zou Z X, Xu P S, Zhang G G, Cheng F, Chen K, Li J, Zhu W X, Cao D S, Xu K P*, Tan G S*. Selagintriflavonoids with BACE1 inhibitory activity from the fern *Selaginella doederleinii*. *Phytochemistry*. **2017**, (134): 114-121.
- [8] Wang X L, Gao J, Li J, Long H P, Xu P S, Xu K P*, Tan G S*. Three new isobenzofuranone derivatives from the fruiting bodies of *Hericium erinaceum*. *Journal of Asian Natural Products Research*. **2016**, (31): 1-6.
- [9] Zou Z X, Xu P S, Wu C R, Zhu W X, Zou H, Cao X Z, Zhu G Z, He X A, Zhang G G, Hu J Z, Liu S, Zeng W, Xu K P*, Tan G S*. Carboxymethyl flavonoids and a chromone with antimicrobial activity from *Selaginella moellendorffii* Hieron. *Fitoterapia* . **2016**, (111): 124-129.
- [10] Wang X L, Xu K P, Long H P, Zou H, Cao X Z, Zhang K, Hu J Z, He S J, Zhu G Z, He X A, Xu P S*, Tan G S*. New isoindolinones from the fruiting bodies of *Hericium erinaceum*. *Fitoterapia* . **2016**, (111): 58-65.
- [11] Zhu W X, Chen Z, Li Q B, Tan G S*, Hu G Y*. Inhibitors of 11β-Hydroxylase (CYP11B1) for Treating Diseases Related to Excess Cortisol. *Current Medicinal Chemistry*. **2016**, (23): 1-11.
- [12] Zou H, Xu P S, Li R, Zou Z X, Li J, Zhong A G, Hu J Z, Xu K P*, Tan G S*. Selacyclicbiflavone A, an unusual macrocyclic biflavone from *Selaginella uncinata* (Desv.) Spring. *Tetrahedron Letters*. **2016**, (57): 892-894.
- [13] Yu X, Liu F, Zou Y, Tang MC, Hang L, Houk KN, Tang Y: Biosynthesis of Strained Piperazine Alkaloids - Uncovering the Concise Pathway of Herquiline A. *Journal of the American Chemical*

Society. **2016**, 138(41):13529-13532.

- [14] Li R, Xu K P*, Tan G S*. Cyclooxygenase-2 inhibitors in lung cancer treatment: Bench to bed. *European Journal of Pharmacology*. **2015**, (769): 127-133.
- [15] Long H P, Zou H, Li F S, Li J, Luo P, Zou Z X, Hu C P, Xu K P*, Tan G S*. Involvenflavones A-F, six new flavonoids with 3'-aryl substituent from *Selaginella involven*. *Fitoterapia* . **2015**, (105): 254-259.
- [16] Zou H, Xu K P, Li F S, Zou Z X, Liu R, Liu R H, Li J, Tan L H, Tan G S*. Uncinataflavone A-F, six novle flavonoids from *Selaginella uncinata*. *Fitoterapia* . **2014**, (99): 328-329.
- [17] Li G, Yu K, Li F S, Xu K P, Li J, He S J, Cao S S, Tan G S*. Anticancer potential of *Hericium erinaceus* extracts against human gastroin testinal cancers. *Journal of Ethnopharmacologys*. **2014**, (153): 521-530.
- [18] Li G, Li F S, Geng L, Fang X L, Zou H, Xu K P, Li T, Tan G S*. Increased yield of biotransformation of exemestane with β -cyclodextrin complexation technique. *Steroids*. **2013**, (78): 1148-1151.
- [19] Yu X, Zocher G, Xie X, Liebhold M, Schutz S, Stehle T, Li SM: Catalytic mechanism of stereospecific formation of cis-configured prenylated pyrroloindoline diketopiperazines by indole prenyltransferases. *Chemistry & Biology*. **2013**, 20(12):1492-1501.
- [20] Yu X, Liu Y, Xie X, Zheng XD, Li SM: Biochemical characterization of indole prenyltransferases: filling the last gap of prenylation positions by a 5-dimethylallyltryptophan synthase from *Aspergillus clavatus*. *Journal of Biological Chemistry*. **2012**, 287(2):1371-1380.
- [21] Yu X, Yang A, Lin W, Li S-M: Friedel–Crafts alkylation on indolocarbazoles catalyzed by two dimethylallyltryptophan synthases from *Aspergillus*. *Tetrahedron Letters*. **2012**, 53(50):6861-6864.