

文章编号: 1001-8689(2022)05-0426-09

海洋来源的微管去稳定剂抗肿瘤药物研究进展

徐巍 刘任红 杨金鹏 张新婉 徐秀丽*
(中国地质大学(北京)海洋学院, 北京100083)

摘要: 微管是细胞骨架重要组成成分, 是筛选抗肿瘤药物的重要靶标。海洋生态系统的极端环境使海洋生物具备产生独特化学结构和生理活性天然产物的能力, 为新药发现提供了物质基础。本文主要综述了1972—2021年从海洋生物中分离鉴定的成药性较好的微管去稳定剂抗肿瘤药物的研究进展, 总结了活性化合物来源、构效关系, 临床研究进展, 化学全合成及衍生物的研究情况等, 以期为医药工作者提供新的研究思路, 推进靶向微管海洋抗肿瘤药物的发展。

关键词: 微管; 微管去稳定剂; 抗有丝分裂; 海洋抗肿瘤药物

中图分类号: R979.1 文献标志码: A

Advances in antitumor drugs of microtubule destabilizers from marine-derived organisms

Xu Wei, Liu Ren-hong, Yang Jin-peng, Zhang Xin-wan, and Xu Xiu-li
(School of Ocean Sciences, China University of Geosciences, Beijing 100083)

Abstract Microtubules are important components of the cytoskeleton and regarded as an important target for screening antitumor drugs. The extreme environment of the marine ecosystem enables marine organisms to produce unique chemical structures and physiologically active natural products, providing a material basis for new drug discovery. This paper mainly reviews the research progress in the isolation and identification of antitumor microtubule destabilizer with great medicinal properties from marine organisms from 1972 to 2021, and summarizes the source of active compounds, structure-activity relationship, clinical research progress, and the research status of chemical synthesis and derivatives, it is expected to provide new research ideas for medical researchers and promote the development of marine anti-tumor drugs targeting microtubules.

Key words Microtubule; Microtubule destabilizer; Anti-mitotic; Marine antitumor drugs

收稿日期: 2022-02-16

基金项目: 国家重点研发计划(No. 2018YFC0311000)

作者简介: 徐巍, 男, 生于1995年, 在读硕士研究生, 主要从事海洋微生物活性次生代谢产物研究, E-mail: xuwei1110@163.com

*通讯作者, E-mail: xuxl@cugb.edu.cn



第一作者: 徐巍, 2019年获河北农业大学学士学位, 同年进入中国地质大学(北京)攻读硕士学位, 主要开展海洋微生物活性次生代谢产物研究。



通讯作者: 徐秀丽, 女, 生于1976年, 2004年获中国科学院海洋研究所博士学位, 先后在天津商业大学, 中国地质大学(北京)和澳大利亚昆士兰大学从事天然产物研究, 现任中国地质大学(北京)海洋学院副教授, 硕士研究生导师, 从事海洋生物药用天然产物研究。

微管(microtubules, MTs)由微管蛋白(α -tubulin和 β -tubulin)组成,通常由 α 和 β 微管蛋白以 $\alpha\beta$ -二聚体形式存在,二聚体以首尾顺次相连的方式聚合形成微管蛋白原丝纤维,微管由13根微管蛋白原丝纤维螺旋盘绕形成^[1-2]。微管蛋白是高动态聚合物,既可聚合也可解聚,微管动力学受到pH值、温度、Mg²⁺和Ca²⁺等调节^[3-4]。微管呈网状或束状广泛分布于真核细胞中,是细胞骨架的重要成分,可与其他蛋白共同组装成基粒、纺锤体、纤毛、中心粒、鞭毛、轴突等结构,在维持细胞形态、细胞增殖、物质运输及信号转导等方面起着关键作用,是抗肿瘤药物筛选的重要作用靶点之一^[5]。

肿瘤疾病是长期困扰人类健康的难题,寻找抗肿瘤药物至关重要^[6]。基于微管在细胞迁移、维持细胞形状与极性、分隔细胞质、细胞有丝分裂、纺锤体形成等方面的功能,已有部分微管靶向抗肿瘤药物被批准用于癌症治疗,并已取得重要进展^[7]。直接作用于微管蛋白的抗肿瘤药物可分为两大类:通过阻止微管蛋白聚合来影响微管组装的药物(如长春花碱和秋水仙碱类),称为微管去稳定剂(microtubule destabilizing agent, MDA);促进微管蛋白聚合的药物(如discodermolide和紫杉醇类),称为微管稳定剂(microtubule stabilizing agent, MSA),二者最终都破坏微管组装与去组装之间的动态平衡,使肿瘤细胞的有丝分裂被抑制从而发挥抗肿瘤作用^[8]。

海洋生态系统的高压、高盐、缺氧、低光照以及低温等特点使海洋生物中次级代谢产物的化学多样性非常丰富,独特的化学结构及高效特异的生物活性使得海洋天然产物成为潜在的抗肿瘤药源^[9]。海洋来源的微管稳定剂主要包括作用于紫杉醇结合位点的大环内酯类(-)-dictyostatin、zampanolide和dactylolide;多羟基内酯类discodermolide;糖苷类eleutherobin;以及作用于非紫杉醇结合位点的大环内酯类laulimalide和peloruside A,杂环生物碱类ceratamines A和B^[10]。关于微管蛋白去稳定剂抗肿瘤药物研究很多,但很少有文献进行系统总结。本文综述了1972—2021年自海洋生物中分离鉴定的具有较好成药性的微管稳定剂抗肿瘤药物,总结了活性化合物来源,临床进展,构效关系、和化学合成衍生物的研究。

1 Halichondrin B

1.1 化合物来源及药理特性

Halichondrin B(图1, 1)是1986年自日本海洋海

绵(*Halichondria okadai*)中分离得到的大型聚醚大环内酯类化合物^[11]。Halichondrin B可以抑制微管蛋白聚合,阻滞肿瘤细胞的有丝分裂,作为微管去稳定剂破坏细胞有丝分裂从而抑制肿瘤细胞生长,并作为长春碱与微管蛋白结合的非竞争抑制剂。Halichondrin B具有较强的细胞毒性,美国国家癌症研究所在60种人类肿瘤细胞系中筛选了该化合物的细胞毒性,在小鼠白血病细胞(L1210)模型中显示出非常好的细胞毒活性,IC₅₀值为0.3 nmol/L^[12]。在免疫缺陷小鼠、大鼠的人类肿瘤异种移植模型中表现了对黑色素瘤和骨肉瘤的体内活性^[13]。

1.2 Halichondrin B的全合成及衍生物

Halichondrin B作为具有潜力的抗肿瘤药物其全合成吸引了科研人员的兴趣。1992年,Aicher等^[14]首次完成了halichondrin B和norhalichondrin B(图1, 2)的全合成。之后不断优化部分结构片段的合成方案,在对全合成中间体进行体外细胞生长抑制评价时发现,halichondrin B的生物活性存在于其结构右半部分,即C1-C38部分可能是其具有细胞毒性的关键^[15-16]。Jackson等^[17]于2009第二次报道了norhalichondrin B的全合成,其关键是利用了Achmatowicz氧化/离子加氢作用合成吡喃与串联复分解反应在吡喃合成中的应用。Horita和Yonemitsu等^[18]对halichondrin B合成过程中的中间体亚基组装顺序提供了可行性建议。Nicolaou等^[19]于2021年对传统的全合成方法进行改进,改变环醚结构合成次序,在环醚和合成过程中先合成碳—氧键再合成碳—碳键,为halichondrin B的全合成提供了一条更简单的合成路线。Halichondrin B结构复杂且含量较低,但该化合物全合成的完成为结构简单的类似物的制备提供了基础,合成的类似物保留着与母体化合物同样的药用潜力^[20]。Halichondrin B的衍生物中,开发最成功是eribulin(E7389)(图1, 3),该化合物由卫材公司(Eisai)针对Kishi小组合成的halichondrin B衍生物进行改进而成,在人类肿瘤异种移植无胸腺裸鼠模型上表现了对多种肿瘤的体内活性^[21]。Eribulin在治疗晚期转移性乳腺癌的III期临床试验中大大提高了患者的存活率^[22-23]。2010年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准eribulin用于转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)患者的治疗;2014年欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准eribulin用于至少在一种化疗后已取得进展的晚期转移性乳腺癌患者;2016年FDA批准eribulin用于转移性脂肪瘤的治疗^[24-25]。

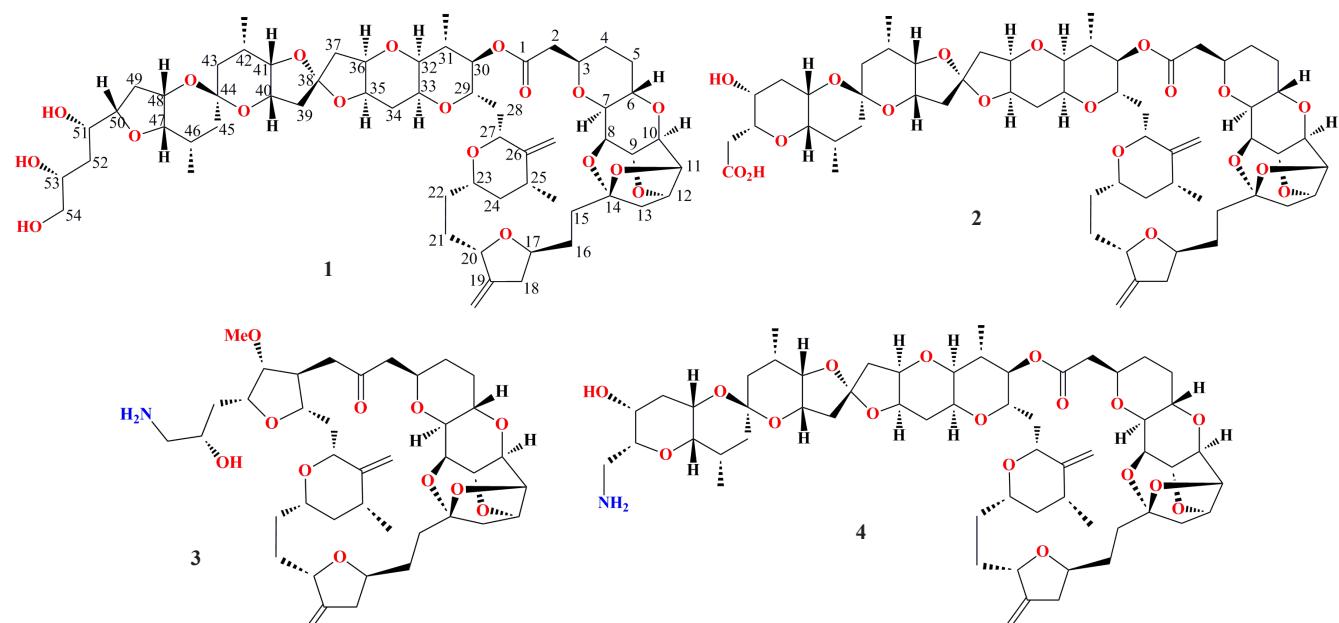


图1 化合物1~4结构式

Fig. 1 The structures of compounds 1~4

最近发现了另一种具有深入研究价值的halichondrin B衍生物。2019年Kawano小组在药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice of Medical Products, GMP)条件下,以>10 g的规模实现了氨基取代的衍生物C52-halichondrin-B amine(E7130)(图1, 4)的全合成,纯度>99.8%。与单克隆抗体西妥昔单抗(cetuximab)或者曲妥珠单抗(trastuzumab)具有协同作用,可改善肿瘤微环境从而提高药物的治疗效果^[26]。

2 Plocabulin (PM060184)

2.1 化合物来源及药理特性

Plocabulin(图2, 5)是2013年自马达加斯加海域海绵(*Lithoplocamia lithistoides*)中分离得到的聚酮类微管去稳定剂,可显著抑制细胞的有丝分裂,其IC₅₀为26.4 nmol/L^[27]。Plocabulin以独特的高亲和力与αβ-微管蛋白二聚体结合,降低微管动力学并破坏肿瘤细胞微管和有丝分裂,从而抑制肿瘤细胞增殖^[28]。在人类一组肿瘤异种移植模型中,plocabulin显示出较强的抗肿瘤活性,同时在P-糖蛋白过表达产生耐药性的肿瘤模型中也表现了很好的抗肿瘤活性。进一步研究表明plocabulin可使细胞分裂阻滞在前中期、诱导半胱天冬酶依赖的细胞凋亡,或者诱导微管网络的混乱和碎片化来抑制有丝分裂^[29]。Plocabulin还会影响内皮细胞的迁移和侵袭能力,导致内皮细胞形态的改变或者破坏血管源血管的形成^[30]。Plocabulin对来源于直肠癌患者(colorectal cancer, CRC)的肿瘤类器官具有非常强的细胞毒性作用^[31]。Elez等^[32]在晚

期实体瘤患者中对plocabulin进行了I期临床研究,并评估了剂量限制性毒性(dose limiting toxicity, DLT)。在胃肠间质瘤(gastrointestinal-stromal-tumor, GIST)小鼠的异种移植模型研究中发现,plocabulin可导致肿瘤组织中血管面积减少,具有显著的体内活性^[33]。Plocabulin已启动了III期临床试验,以评估plocabulin与多烯紫杉醇(docetaxel)联用针对晚期非小细胞肺癌(nonsmall-cell lung cancer, NSCLC)患者的疗效^[34]。

2.2 Plocabulin的化学合成及衍生物

Martín等^[27]于2013年首次完成了plocabulin的全合成,针对plocabulin具有α,β-不饱和δ-内酯、共轭三烯等结构,通过断开C10-C11键得到两个结构片段的收敛策略,经历33步完成了plocabulin的全合成。Wang等^[35]于2021年通过对去除脂肪链,对plocabulin的氨基甲酸酯基团、烯胺单元进一步修饰,设计了一系列类似物(图2, 6~9)并评价了细胞毒活性,结果表明没有脂肪链的类似物仍具有强的细胞毒性,IC₅₀值维持在nmol/L水平;但用羟基取代氨基甲酸酯基团时会导致其类似物活性显著降低。

3 Hemasterlin

3.1 化合物来源及药理特性

Hemasterlin(图3, 10)是1994年自南非海绵(*Hemasterella minor*)中分离得到的,对小鼠淋巴瘤细胞(P388)表现出较强的体外细胞毒性^[36]。随后在巴布亚新几内亚马当海域海绵(*Cymbastella* sp.)中分离得到^[37],对P388的体外细胞毒性的IC₅₀为87 pmol/L,

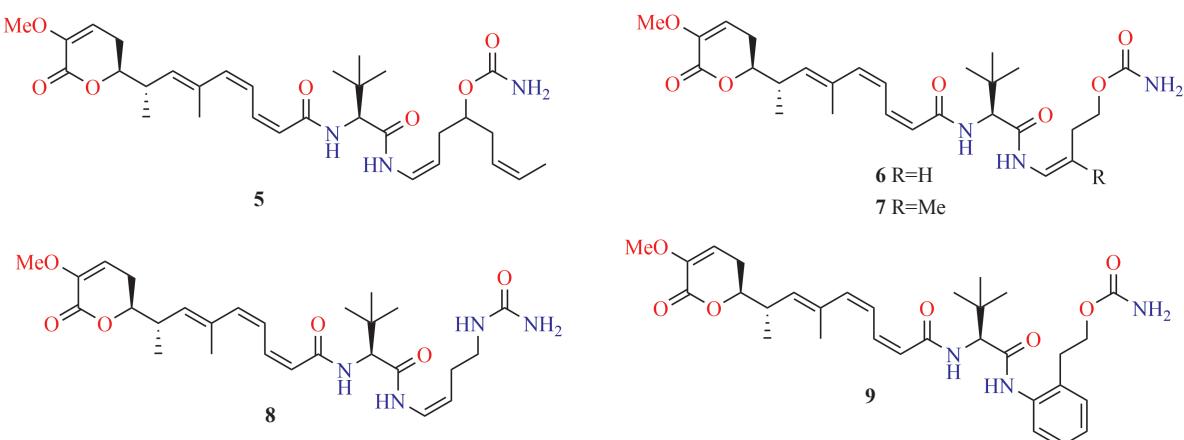


图2 化合物5~9结构式

Fig. 2 The structure of compound 5~9

该化合物在小鼠模型腹腔中注射具有很好的抗白血病活性^[38]。Hemasterlin具有相对简单的三肽结构和较强的体内活性等优点，作为微管去稳定剂与微管蛋白结合，在较低浓度下通过抑制微管组装进而抑制人乳腺癌细胞MCF7的有丝分裂^[39]。

3.2 Hemasterlin的化学合成及衍生物

Andersen等^[40]于1997年首次完成了hemasterlin的全合成，以期解决化合物供应问题并为其他生物学评价提供材料。为了制备更有效的类似物，Andersen等对hemasterlin进行了深入的分析，于2003年合成了一种比hemasterlin活性更强的化合物SPA-110^[41]，Wyeth公司随后将SPA-110更名为taltobulin(图3, 11)^[42-43]。Taltobulin可在微管蛋白亚基界面独特的结合位点与 α -

微管蛋白结合^[44-45]，在纳摩尔浓度下可干扰纺锤体微管动力学，使肿瘤细胞停滞在G2/M期并诱导凋亡。Taltobulin在人肿瘤异种移植模型，如人结直肠腺癌细胞(HCT-15)、人结直肠腺癌上皮细胞(DLD-1)、人乳腺癌细胞(MX-1)、人口腔上皮癌细胞(KB-8-5)中表现出良好的抗肿瘤活性^[42]。Taltobulin对紫杉醇耐药的细胞系表现出强活性，且产生的抗药性同紫杉醇与长春碱等微管去稳定剂的机制不同，其与P-糖蛋白的相互作用较弱，在人异种肿瘤移植模型(包括高表达P-糖蛋白的肿瘤细胞)中具有出色的体内活性^[42, 46]。Wyeth完成了HTI-286的I期临床试验，评估其在人体中的安全性、耐受性和药代动力学并确定可接受的II期临床剂量，HTI-286作为非小细胞肺癌单药治疗的II期临床

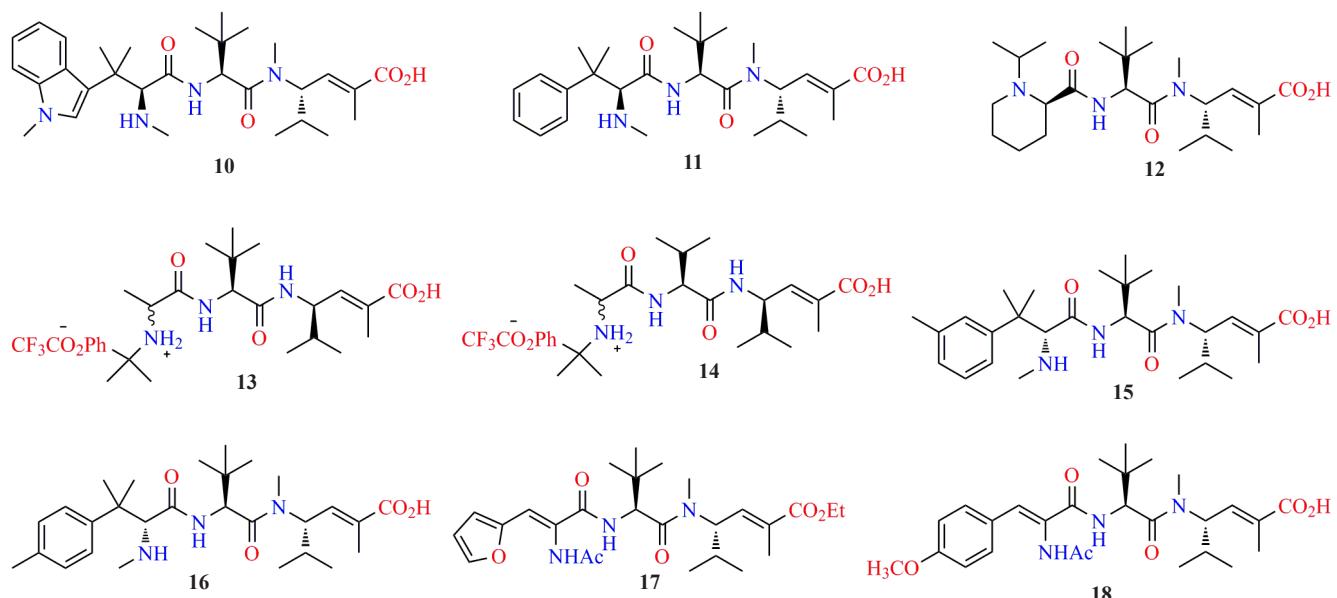


图3 化合物10~18结构式

Fig. 3 The structures of compounds 10~18

试验因剂量限制性毒性等因素被叫停^[38]。Kuznetsov等^[47]于2009年通过在hemiasterlin的氨基末端引入含哌啶的氨基酸合成了一种新型类似物E7974(图3, **12**)，其具有与taltobulin相当的抗有丝分裂活性。Hsu等^[48]于2012年合成了新的hemiasterlin衍生物BF65(图3, **13**)和BF78(图3, **14**)，具有非常好的抑制微管蛋白聚合的活性，体内外活性评价中与秋水仙碱位点的二苯乙烯微管蛋白抑制剂Stilbene 5c有很好的协同作用，在纳摩尔范围内能有效诱导肿瘤细胞死亡。Thi等^[49]于2014年报道了hemiasterlin类似物(图3, **15~18**)的合成和细胞毒性，这些衍生物对人源口腔表皮癌细胞(KB)和肝癌细胞(Hep-G2)具有很强的细胞毒性。

4 Halimide (phenylahistin)

4.1 化合物来源及药理特性

Halimide(图4, **19**)是1998年Fenical等^[50~51]自菲律宾海域绿藻(*Halimeda copiosa*)中分离得到的曲霉(*Aspergillus* sp.)CNC139中分离到的一种小分子环二肽化合物，Fukumoto等^[52~53]从陆生真菌焦曲霉(*Aspergillus ustus*)NSC-F038中也分离得到这个化合物并命名为phenylahistin。Phenylahistin由(+)和(-)两种对映异构体的混合物组成，早期研究表明，(-)-phenylahistin作为微管去稳定剂在β-微管蛋白上的秋水仙素结合位点与微管蛋白结合抑制肿瘤细胞增殖，并使细胞周期阻滞在G2/M期^[54]。(-)-phenylahistin在体内显示出对白血病细胞(P388)与Lewis肺癌细胞的抗肿瘤活性，其抗肿瘤活性显著高于(+)-phenylahistin^[55]。在对phenylahistin进行X-射线单晶分析中发现，二酮哌嗪和咪唑环氢键所形成的伪三环平面结构对其抗微管活性起着重要的因素^[56]。

4.2 Halimide的修饰和衍生物

由于手性对halimide活性有非常重要的影响，为了去掉手性中心并优化该类化合物的生物活性，Nicholson等^[57]于2006年合成了包括plinabulin(图4, **20**)在内的一系列类似物。Plinabulin可有效抑制多种肿瘤细胞系的增殖，并且在多种多药耐药(multi-drug resistant, MDR)肿瘤细胞系中有很好的细胞毒性。Plinabulin不仅具有比秋水仙素和长春碱更强的血管破坏性，还是诱导树突细胞成熟最有效的微管蛋白靶向剂之一，通过激活鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF-H1)促进树突状细胞成熟并释放细胞因子^[58]。为了验证plinabulin在实体肿瘤或淋巴瘤患者的安全性、药代动力学和药效学，Mita等^[59]首次完成了plinabulin的I期临床试验，结果表明该化合物具有较好的安全性。2012年在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者中进行了plinabulin联合多烯紫杉醇(taxol)的I期临床试验^[60]。2015年，万春医药公司(BeyondSpring Pharmaceuticals)启动了plinabulin与多烯紫杉醇联用治疗非小细胞肺癌的III期临床试验^[61]。2020年在晚期非小细胞肺癌患者中进行了plinabulin与非格司亭(pegfilgrastim)疗效与安全性比较的II期临床试验^[62]。2020年Tonra等^[63]发现，化疗引起的中性粒细胞减少症(CIN)增加了癌症患者感染和死亡的风险，而plinabulin可改善微管稳定剂多烯紫杉醇引起的中性粒细胞减少。Plinabulin作为一种有效微管去稳定剂已进入III期临床试验，但其水溶性低、副作用强，因此针对plinabulin的合成与结构优化愈发重要。Yakushiji等^[64]于2012年通过对plinabulin水溶性结构片段的优化合成了一系列类似物(图4, **21~22**)，发

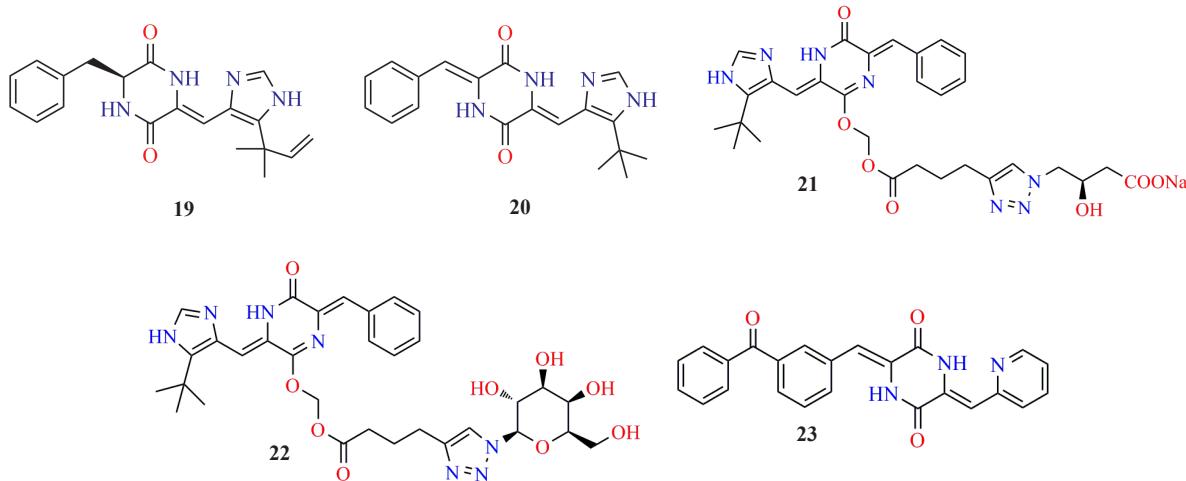


图4 化合物19~23结构式
Fig. 4 The structures of compounds 19~23

现增加水溶性部分碳链的长度可影响其水溶性与半衰期。Hayashi等^[65]自2014年优化了plinabulin的结构, 开发了一种新型plinabulin类似物KPU-300(图4, 23), 其对人结肠癌细胞(HT-29)表现出较强的细胞毒性。2017年, Ding等^[66]针对plinabulin临床产生副作用的结果, 合成了一系列的氘取代和氟取代的plinabulin类似物, 在对人淋巴细胞白血病细胞(Jurkat T)评估中发现, 富含氘的衍生物生物活性更强。为了开发更有效的抗微管和细胞毒性衍生物, Ding等^[67]在2020年总结并分析了plinabulin衍生物的共晶体复合物, 发现新型呋喃-二酮哌嗪类衍生物可被视为开发抗癌药物的潜在核心结构。

5 Dolastatin 10

5.1 化合物来源及药理特性

自1972—1987期间, Pettit等^[68-69]自食藻软体动物长尾背肛海兔(*Dolabella auricularia*)消化腺中分离得到18种线性缩肽结构并命名为dolastatins 1-18, 其中, dolastatin 10(图5, 24)被证明是最有效的抗肿瘤增殖的化合物。其在长春碱位点与β-微管蛋白的氨基酸残基结合, 抑制微管的形成、聚合, 阻碍细胞的有丝分裂, 使细胞停滞在细胞间期。同时是长春碱药物的非竞争抑制剂, 与作用于微管的药物长春碱联用起协同作用^[70-71]。该化合物在纳摩尔浓度下对多种肿瘤细胞系具有抑制活性, 对L1210(小鼠白血病细胞)的IC₅₀值为0.03 nmol/L^[72], 对4种小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)细胞系(NCI-H69、

NCI-H82、NCI-H446和NCI-H510)的IC₅₀值为0.032~0.184 nmol/L^[73]; 人前列腺细胞(DU-145)的IC₅₀值为0.5 nmol/L^[74], 对非霍奇金淋巴瘤细胞同样具有很强的抑制作用^[75]。研究者通过化学合成制备了大量的dolastatin 10, 为其进一步开发和临床评价奠定了基础。同时药代动力学分析表明dolastatin 10药物分布较快, 血浆消除过程较慢, 其浓度随时间的变化与白细胞数目下降密切相关, I期临床实验结果表明该化合物具有很好的开发潜力^[76-77]。自1990年以来, dolastatin 10先后进入I期II期临床试验, 但由于其会造成周围神经突变、骨髓抑制和静脉炎等较强的副作用, dolastatin 10在II期临床中被迫终止^[78]。

5.2 Dolastatin 10结构修饰和衍生物

由于dolastatin 10的毒副作用, 研究者们将目光转向到dolastatin 10衍生物的合成上, 这些衍生物主要针对N端(Dov)与C端(Doe)进行结构修饰。Shnyder等^[79]自2007年利用吡啶基团取代dolastatin 10的C端合成了衍生物auristatin PYE(图5, 25), 该化合物可以抑制微管蛋白的聚合, 且在人结直肠腺癌上皮细胞(DLD-1)和人结肠癌细胞(COLO 205)模型中显示出比dolastatin 10更强的生物活性。Miyazaki等^[80]自1995年开始通过对dolastatin 10亚基的修饰合成了一系列比dolastatin 10活性更强的衍生物, 并分析了各亚基对其功能的影响, 如衍生物soblidotin(TZT-1027)(图5, 26)在小鼠纤维肉瘤(Meth A)和肺血管肿瘤(lung vascular-rich tumor)上表现出很好的体内抗肿瘤活性^[81-82]。

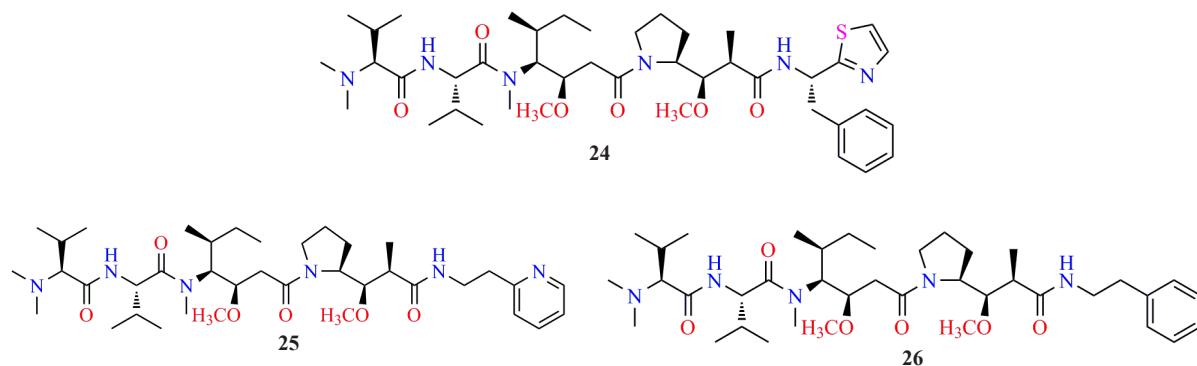


图5 化合物24~26结构式
Fig. 5 The structures of compounds 24~26

6 总结与展望

目前处于临床应用阶段的微管去稳定剂大多是从生物体内中提取的天然提取物, 但仅靠提取分离的方法并不满足临床等应用需求, 因此通过化学方法合成与修饰、简化复杂结构、发现新型类似物是

解决这一难题的途径。研究表明微管靶向药物的抗肿瘤效果优于传统抗肿瘤药物, 且具有较低的神经毒性和血液毒性等不良反应。适应海洋低温、高压、高盐、缺氧等极端环境的海洋生物, 能产生大量化学结构独特、生物活性丰富的次级代谢产物,

这为发现微管靶向抗肿瘤类药物提供了新资源，促进了微管靶向药物的发展。继续研究微管去稳定剂的作用机制、更高效的合成途径、开发新的衍生物，从而开发新的治疗策略以及为肿瘤患者提供更有效的治疗手段将是未来的研究重点，微管靶向抗肿瘤药物也将在未来的癌症治疗中得到越来越广泛的应用。

参 考 文 献

- [1] Cassimeris L U, Walker R A, Pryer N K, et al. Dynamic instability of microtubules[J]. *Bioessays*, 1987, 7(4): 149-154.
- [2] Joshi H C. Microtubule dynamics in living cells[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1998, 10(1): 35-44.
- [3] Nogales E. Structural insight into microtubule function[J]. *Annu Rev Biophys*, 2001, 30(1): 397-420.
- [4] Goodson H V, Jonasson E M. Microtubules and microtubule-associated proteins[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(6): a022608.
- [5] Jordan M A, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(4): 253-265.
- [6] Khalifa S A M, Elias N, Farag M A, et al. Marine natural products: A source of novel anticancer drugs[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(9): 491.
- [7] Giannakakou P, Sackett D, Fojo T. Tubulin/microtubules: Still a promising target for new chemotherapeutic agents[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 182-183.
- [8] Tangutur A D, Kumar D, Krishna K V, et al. Microtubule targeting agents as cancer therapeutics: An overview of molecular hybrids as stabilising and destabilising agents[J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17(22): 2523-2537.
- [9] Rocha-Martin J, Harrington C, Dobson A D W, et al. Emerging strategies and integrated systems microbiology technologies for biodiscovery of marine bioactive compounds[J]. *Mar Drugs*, 2014, 12(6): 3516-3559.
- [10] Cao Y N, Zheng L L, Wang D, et al. Recent advances in microtubule-stabilizing agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 1(143): 806-828.
- [11] Hirata Y, Uemura D. Halichondrins-antitumor polyether macrolides from a marine sponge[J]. *Pure Appl Chem*, 1986, 58(5): 701-710.
- [12] Bai R L, Paull K D, Herald C L, et al. Halichondrin B and homohalichondrin B, marine natural products binding in the vinca domain of tubulin[J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(24): 15882-15889.
- [13] Fodstad O, Breistøl K, Pettit G R, et al. Comparative antitumor activities of halichondrins and vinblastine against human tumor xenografts[J]. *J Exp Ther Oncol*, 1996, 1(2): 119-125.
- [14] Aicher T D, Buszek K R, Fang F G, et al. Total synthesis of halichondrin B and norhalichondrin B[J]. *J Am Chem Soc*, 1992, 114(8): 3162-3164.
- [15] Stamos D P, Chen S S, Kishi Y. New synthetic route to the C.14-C.38 segment of halichondrins[J]. *J Org Chem*, 1997, 62(22): 7552-7553.
- [16] Wang Y, Habgood G J, Christ W J, et al. Structure-activity relationships of halichondrin B analogues: Modifications at C.30-C.38[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10(10): 1029-1032.
- [17] Jackson K L, Henderson J A, Motoyoshi H, et al. A total synthesis of norhalichondrin B[J]. *Angew Chem Int Edit*, 2009, 48(13): 2346-2350.
- [18] Jackson K L, Henderson J A, Phillips A J. The halichondrins and E7389[J]. *Chem Rev*, 2009, 109(7): 3044-3079.
- [19] Nicolaou K C, Pan S Y, Shelke Y, et al. A reverse approach to the total synthesis of halichondrin B[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(24): 9267-9276.
- [20] Towle M J, Salvato K A, Budrow J, et al. *In vitro* and *in vivo* anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(3): 1013-1021.
- [21] Yu M J, Zheng W J, Seletsky B M. From micrograms to grams: Scale-up synthesis of eribulin mesylate[J]. *Nat Prod Rep*, 2014, 44(9): 1158-1164.
- [22] Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study[J]. *Lancet*, 2011, 377(9769): 914-923.
- [23] Kaufman P A, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 594-601.
- [24] Seetharam M, Kolla K R, Chawla S P. Eribulin therapy for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(16): 1531-1545.
- [25] Garrone O, Miraglio E, Vandone A M, et al. Eribulin in advanced breast cancer: Safety, efficacy and new perspectives[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(30): 2759-2769.
- [26] Kawano S, Ito K, Yahata K, et al. A landmark in drug discovery based on complex natural product synthesis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8656.
- [27] Martin M J, Coello L, Fernandez R, et al. Isolation and first total synthesis of PM050489 and PM060184, two new marine anticancer compounds[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(27): 10164-10171.
- [28] Para B, Barasoain I, Pantazopoulou A, et al. New interfacial microtubule inhibitors of marine origin, PM050489/PM060184, with potent antitumor activity and a distinct mechanism[J]. *ACS Chem Biol*, 2013, 8(9): 2084-2094.
- [29] Martínez-Díez M, Guillén-Navarro M J, Pera B, et al.

- PM060184, a new tubulin binding agent with potent antitumor activity including P-glycoprotein over-expressing tumors[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(3): 291-302.
- [30] Galmarini C M, Martin M, Bouchet B P, et al. Plocabulin, a novel tubulin-binding agent, inhibits angiogenesis by modulation of microtubule dynamics in endothelial cells[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 164.
- [31] Costales-Carrera A, Fernández-Barral A, Bustamante-Madrid P, et al. Plocabulin displays strong cytotoxic activity in a personalized colon cancer patient-derived 3D organoid assay[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(11): 648.
- [32] Elez E, Gomez-Roca C, Matos-Pita A S, et al. First-in-human phase I study of the microtubule inhibitor plocabulin in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drug*, 2019, 37(4): 674-683.
- [33] Wang Y, Wozniak A, Wellens J, et al. Plocabulin, a novel tubulin inhibitor, has potent antitumor activity in patient-derived xenograft models of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(11): 100832.
- [34] Mohanlal R W, Lloyd K, Huang L. Plinabulin, a novel small molecule clinical stage IO agent with anti-cancer activity, to prevent chemo-induced neutropenia and immune related AEs[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(5): 126.
- [35] Wang L M, Li X, Cui H, et al. Synthesis of the analogs of plocabulin and their preliminary structure-activity relationship study[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 1(51): 128355.
- [36] Talpir R, Benayahu Y, Kashman Y. Hemimasterlin and geodiamolide TA; two new cytotoxic peptides from the marine sponge *Hemimasterella minor* (kirkpatrick)[J]. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35(25): 4453-4456.
- [37] Coleman J E, Silva D, Kong F M, et al. Cytotoxic peptides from the marine sponge *Cymbastela* sp.[J]. *Tetrahedron*, 1995, 51(39): 10653-10662.
- [38] Andersen R. Sponging off nature for new drug leads[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 139(3): 105-105.
- [39] Anderson H J, Coleman J E, Andersen R J, et al. Cytotoxic peptides hemimasterlin, hemimasterlin A and hemimasterlin B induce mitotic arrest and abnormal spindle formation[J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 1996, 39(3): 223-226.
- [40] Andersen R J, Coleman J E. Total synthesis of (-)-hemimasterlin, a structurally novel tripeptide that exhibits potent cytotoxic activity[J]. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38(3): 317-320.
- [41] Nieman J A, Coleman J E, Wallace D J, et al. Synthesis and antimitotic/cytotoxic activity of hemimasterlin analogues[J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(2): 183-199.
- [42] Loganzo F, Discifani C M, Annable T, et al. HTI-286, a synthetic analogue of the tripeptide hemimasterlin, is a potent antimicrotubule agent that circumvents P-glycoprotein-mediated resistance *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(8): 1838-1845.
- [43] Cragg G M, Kingston D G I, Newman D. Anticancer agents from natural products[M]. Boca Raton: CRC press, 2012: 347-360.
- [44] Nunes M, Kaplan J, Wooters J, et al. Two photoaffinity analogues of the tripeptide, hemimasterlin, exclusively label α -tubulin[J]. *Biochemistry*, 2005, 44(18): 6844-6857.
- [45] Ravi M, Zask A, Rush T S. Structure-based identification of the binding site for the hemimasterlin analogue HTI-286 on tubulin[J]. *Biochemistry*, 2005, 44(48): 15871-15879.
- [46] Loganzo F, Hari M, Annable T, et al. Cells resistant to HTI-286 do not overexpress P-glycoprotein but have reduced drug accumulation and a point mutation in α -tubulin[J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(10): 1319-1327.
- [47] Kuznetsov G, TenDyke K, Towle M J, et al. Tubulin-based antimitotic mechanism of E7974, a novel analogue of the marine sponge natural product hemimasterlin.[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(10): 2852-2860.
- [48] Hsu L C, Durrant D E, Huang C C, et al. Development of hemimasterlin derivatives as potential anticancer agents that inhibit tubulin polymerization and synergize with a stilbene tubulin inhibitor[J]. *Invest New Drug*, 2012, 30(4): 1379-1388.
- [49] Thi T A D, The C P, Ngo Q A, et al. Synthesis of new bioisosteric hemimasterlin analogues with extremely high cytotoxicity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(22): 5216-5218.
- [50] Fenical W, Jensen P R, Cheng X C, et al. Halimide, a cytotoxic marine natural product, derivatives thereof: WO, 1999/04889A1[P]. 1999-09-30.
- [51] Fenical W, Jensen P R, Cheng X C, et al. Halimide, a cytotoxic marine natural product, and derivatives thereof: US, 2000/6069146[P]. 2020-05-30.
- [52] Kanoh K, Kohno S, Asari T, et al. (-)-Phenylahistin: a new mammalian cell cycle inhibitor produced by *Aspergillus ustus*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1997, 7(22): 2847-2852.
- [53] Fukumoto K, Kohno S, Kanoh K, et al. Phenylahistin and the phenylahistin analogs, a new class of anti-tumor compounds: US, 2002/6358957B1[P]. 2002-03-19.
- [54] Kanoh K, Kohno S, Katada J, et al. (-)-Phenylahistin arrests cells in mitosis by inhibiting tubulin polymerization[J]. *J Antibiot*, 1999, 52(2): 134-141.
- [55] Kanoh K, Kohno S, Katada J, et al. Antitumor activity of phenylahistin *in vitro* and *in vivo*[J]. *Biosic Biotechnol Biochem*, 1999, 63(6): 1130-1133.
- [56] Kanoh K, Kohno S, Katada J, et al. Synthesis and biological activities of phenylahistin derivatives[J]. *Bioorgan Med Chem*, 1999, 7(7): 1451-1457.
- [57] Nicholson B, Lloyd G K, Miller B R, et al. NPI-2358 is a tubulin-depolymerization agent: *In vitro* evidence for activity as a tumor vascular-disrupting agent[J]. *Anti-Cancer Drug*, 2006, 17(1): 25-31.
- [58] Kashyap A S, Fernandez-Rodriguez L, Zhao Y, et al. GEF-H1 Signaling upon microtubule destabilization is

- required for dendritic cell activation and specific anti-tumor responses[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(13): 3367-3380.
- [59] Mita M M, Spear M A, Yee L K, et al. Phase 1 first-in-human trial of the vascular disrupting agent plinabulin (NPI-2358) in patients with solid tumors or lymphomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(23): 5892-5899.
- [60] Millward M, Mainwaring P, Mita A, et al. Phase 1 study of the novel vascular disrupting agent plinabulin (NPI-2358) and docetaxel[J]. *Invest New Drug*, 2012, 30(3): 1065-1073.
- [61] Docetaxel+Plinabulin compared to Docetaxel+Placebo in patients with advanced NSCLC (DUBLIN-3) [EB/OL]. (2015-07-22) [2015-12-17] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02504489>.
- [62] Blayney D W, Zhang Q Y, Feng J F, et al. Efficacy of plinabulin vs pegfilgrastim for prevention of chemotherapy-induced neutropenia in adults with non-small cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11): e204429.
- [63] Tonra J R, Lloyd G K, Mohanlal R, et al. Plinabulin ameliorates neutropenia induced by multiple chemotherapies through a mechanism distinct from G-CSF therapies[J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2020, 85(2): 461-468.
- [64] Yakushiji F, Tanaka H, Muguruma K, et al. Prodrug study of plinabulin using a click strategy focused on the effects of a replaceable water-solubilizing moiety[J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 60(7): 877-881.
- [65] Hayashi Y, Takeno H, Chinen T, et al. Development of a new benzophenone-diketopiperazine-type potent antimicrotubule agent possessing a 2-pyridine structure[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5(10): 1094-1098.
- [66] Ding Z P, Hou Y W, Wang S X, et al. Synthesis of deuterium-enriched and fluorine-substituted plinabulin derivatives and evaluation of their antitumor activities[J]. *Mol Divers*, 2017, 21(3): 577-583.
- [67] Ding Z P, Li F F, Zhong C J, et al. Structure-based design and synthesis of novel furan-diketopiperazine-type derivatives as potent microtubule inhibitors for treating cancer[J]. *Bioorgan Med Chem*, 2020, 28(10): 115435.
- [68] Pettit G R, Kamano Y, Herald C L, et al. The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: Dolastatin 10[J]. *J Am Chem Soc*, 1987, 109(22): 6883-6885.
- [69] Pettit G R, Kamano Y, Herald C L, et al. Isolation of dolastatins 10-15 from the marine mollusc *Dolabella auricularia*[J]. *Tetrahedron*, 1993, 49(41): 9151-9170.
- [70] Mitra A, Sept D. Localization of the antimitotic peptide and depsipeptide binding site on β -tubulin[J]. *Biochemistry*, 2004, 43(44): 13955-13962.
- [71] Bai R L, Covell D G, Taylor G F, et al. Direct photoaffinity labeling by dolastatin 10 of the amino-terminal peptide of beta-tubulin containing cysteine 12[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(29): 30731-30740.
- [72] Bai R L, Pettit G R, Hamel E. Dolastatin 10, a powerful cytostatic peptide derived from a marine animal: Inhibition of tubulin polymerization mediated through the vinca alkaloid binding domain[J]. *Biochem Pharmacol*, 1990, 39(12): 1941-1949.
- [73] Kalemkerian G P, Adil M R, Ou X L, et al. Activity of dolastatin 10 against small-cell lung cancer *in vitro* and *in vivo*: Induction of apoptosis and bcl-2 modification[J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 1999, 43(6): 507-515.
- [74] Turner T, Jackson W H, Pettit G R, et al. Treatment of human prostate cancer cells with dolastatin 10, a peptide isolated from a marine shell-less mollusc[J]. *Prostate*, 1998, 34(3): 175-181.
- [75] Maki A, Mohammad R, Raza S, et al. Effect of dolastatin 10 on human non-Hodgkin's lymphoma cell lines[J]. *Anti-Cancer Drug*, 1996, 7(3): 344-350.
- [76] Garteiz D A, Madden T, Beck D E, et al. Quantitation of dolastatin-10 using HPLC/electrospray ionization mass spectrometry: Application in a phase I clinical trial[J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 1998, 41(4): 299-306.
- [77] Madden T, Tran H T, Beck D, et al. Novel marine-derived anticancer agents: a phase I clinical, pharmacological, and pharmacodynamic study of dolastatin 10 (NSC 376128) in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(4): 1293-1301.
- [78] Simmons T L, Andrianasolo E, Mcphail K, et al. Marine natural products as anticancer drugs[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(2): 333-342.
- [79] Shnyder S D, Cooper P A, Millington N J, et al. Auristatin PYE, a novel synthetic derivative of dolastatin 10, is highly effective in human colon tumour models[J]. *Int J Oncol*, 2007, 31(2): 353-360.
- [80] Miyazaki K, Kobayashi M, Natsume T, et al. Synthesis and antitumor activity of novel dolastatin 10 analogs[J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43(10): 1706-1718.
- [81] Watanabe J, Minami M, Kobayashi M. Antitumor activity of TZT-1027 (soblidotin)[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(3A): 1973-1982.
- [82] Natsume T, Watanabe J I, Koh Y, et al. Antitumor activity of TZT-1027 (soblidotin) against vascular endothelial growth factor-secreting human lung cancer *in vivo*[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(9): 826-833.