**申报2019年度海洋科学技术奖**

**项目公示**

**一、项目名称及完成人**

项目名称：抗帕金森病海洋糖类化合物的发现、优化及机制研究

申报类别：海洋科学技术研究

主要完成人：王晶，张全斌，金维华，刘淮德，张文静，刘英娟，赵婷婷，耿丽华，张虹

主要完成单位：中国科学院海洋研究所，浙江工业大学，南通大学

**二、项目简介**

帕金森病（PD）是一种以脑内多巴胺能神经元进行性丢失和路易小体形成为特征的神经退行性疾病，目前还没有阻止其进程的特效药物。解析与发现高活性的新型多糖仍然是多糖药物研究领域的热点和前沿技术之一。海洋生物糖链种类多样、结构新颖，与内源性糖链结构具有相似性，毒副作用低，是海洋药物研发的独特来源。从海洋生物中筛选具有神经保护和抗PD的活性多/寡糖，解析结构特征、进行结构优化、阐明构效关系、揭示作用机制、开展成药性评价意义重大。

**项目主要内容与技术指标：**

1.抗PD海洋生物多糖筛选。对多种海洋生物多糖进行了神经保护活性筛选，获得了数个具有显著神经保护活性的多糖样品，首次发现褐藻和红藻来源的硫酸多糖抗PD活性显著。

2.抗PD海洋生物活性多糖结构鉴定。利用多级柱层析、制备液相等方法对抗PD活性多糖进行分离纯化，结合波谱和色谱方法对几种结构复杂的活性多糖进行了结构鉴定，明确了主链的连接方式。

3.抗PD海洋生物活性多糖结构优化和构效关系研究。建立了多种海洋生物多糖结构优化方法并进行了构效关系研究，明确了分子量、硫酸基含量、硫酸基和褐藻糖比值、取代基团等对抗氧化和神经保护活性的影响。筛选获得了抗PD活性显著的硫酸杂聚糖（UF）、葡萄糖醛酸甘露寡糖（GM）和半乳硫酸寡糖（OP）。

4.活性多/寡糖抗PD的作用机制研究。利用帕金森病细胞模型和动物模型，围绕多巴胺神经元的凋亡通路，揭示了UF、GM和OP都可以通过激活PI3K/Akt信号通路抑制多巴胺神经元凋亡的抗PD机制。阐明了OP对神经炎症的调控作用。

5.抗PD活性多糖UF的临床前研究。优化了UF的中试制备工艺；制定了基于多糖指纹图谱的UF质量标准；建立了UF体内微量分析方法并进行了初步药代动力学分析，初步阐明UF在体内吸收分布情况。

**促进行业科技进步作用：**

本研究获得了3个抗PD活性显著的海洋生物多/寡糖UF、GM和OP，揭示了它们的抗PD作用机制，完成了UF的成药性评价，为抗PD药物开发奠定了基础。本项目先后得国家自然科学基金、山东省重点研发等项目支持，项目授权国家发明专利9项，发表研究论文25篇，SCI收录23篇，总引用达800余次， “Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from Laminaria japonica”一文的引用率达300余次，被评为ESI高被引论文。 委托中科院兰州文献中心对“海洋来源的硫酸多糖、寡糖在神经保护和帕金森病领域的应用论文”检索式展开SCI论文数量分析。经检索，1900-2018年期间，海洋来源的硫酸多糖、寡糖在神经保护和帕金森病领域的应用方面共发表SCI论文40篇，其中中国发表论文22篇，中国科学院海洋研究所（本课题组）共发表论文11篇，论文数量世界排名第一，占全部论文数量的27.5%，占中国论文数量的50%。本项目对深入实施中国蓝色药库计划，促进传统海藻加工产业结构调整，提高产业附加值，促进新旧动能转换均具有重要意义。