文章编号:1005 - 0108(2026)04 - 0309 - 09 **DOI**:10.14142/j.cnki.cn21 - 1313/r.20240232

海洋来源天然产物数据库:药物化学研究的资源与应用

吴泓仪[1],张亮仁[1*],刘振明[1,2*]
(1. 北京大学医学部 药学院 天然药物及仿生药物全国重点实验室,北京 100191;
2. 北京大学 宁波海洋药物研究院,浙江 宁波 315832)

摘 要:海洋环境的复杂性孕育了丰富的生物物种资源,是创新药物研发不可或缺的天然宝库。本综述通过系统梳理现有海洋天然产物数据库,结合典型研究案例,深入探讨数据资源对现代海洋天然产物研究的重要价值。重点介绍了 MarinLit、MarinChem 3D 和 CMNPD 等数据库在化学信息学研究和药物筛选中的应用,及其对海洋天然产物研究发展的推动作用。尽管当前各类数据库仍存在数据收录不完整、开放可访问性不足等局限,但依旧为海洋天然产物的化学多样性和生物活性提供了重要的数据支撑。本综述指出继续完善海洋天然产物数据库能够有效提高海洋药物发现的效率,可为该领域后续相关研究提供思路与经验。

关键词:海洋天然产物;数据库;药物发现;化学信息学;虚拟筛选
中图分类号:R914 **文献标志码**:A

天然产物是在动植物、微生物等生物代谢过程中产生的小分子产物,这些化合物经过长期的自然选择和演化,相较于传统小分子,通常具有更加复杂的化学结构和丰富多样的生物活性[1]。因此,它们在现代医学中是一类重要的药物来源。据统计,在已获批药物中超过 60% 源自天然产物或其衍生物,其中经典代表药物有吗啡、奎宁、青霉素、青蒿素、紫杉醇、加兰他敏、石杉碱甲、地高辛和雷帕霉素等[2]。海洋环境的复杂性孕育了地球丰富的生物多样性,因此,海洋天然产物作为药物研究的重要资源,具有极高的探索价值和应用潜力[3]。海洋天然产物的研究历史悠久,其药用价值早在春秋战国时期就已被人们所认识。特别是自 1964 年河豚毒素结构的成功解析,以及 1969 年从加勒比海柳珊瑚(*Plexaura homomalla*)中高效提取前列腺素 15R-PGA 以来,海洋天然产物的研究受到了广泛关注,成为天然产物领域的热门研究方向[4]。数年来,科学家们已陆续发现了许多具有新颖化学结构和显著生物活性的海洋天然产物,新化合物仍在不断涌现,为药物研发提供了丰富的化学骨架和生物活性资源。

在早期,海洋天然产物研究的数据管理方式相对原始,主要依赖于纸质文献和手工记录。科研人员需要翻阅大量期刊、书籍和实验笔记,再通过手工整理、分类、存储相关信息。这种方式不仅效率低下,而且难以进行跨领域的数据整合与共享[3]。

随着信息时代的到来,现代海洋天然产物研究领域迎来了前所未有的发展机遇[3]。大数据分析的应用极大地提升了科学家筛选和识别海洋天然产物的效率,从而加速了新药的发现和生物技术的进步。与此同时,通过建立专门的数据库,海洋生物学、化学、计算机科学等多个学科的研究人员能够共同利用庞大的数据资源,深化对海洋资源可持续利用和保护的理解,为相关领域的科学研究和应用开发提供了坚实的数据支持。此外,数据库技术还促进了国际间的科研合作,推动了海洋天然产物研究的全球化发展[3]。

因此,针对特定研究需求高效检索目标数据,以及基于已有知识库设计和实施后续实验,现已成为药物化学研究工作的重要策略之一。本文作者综述了 MarinLit、MarinChem 3D 和 CMNPD 等专用海洋天然产物研究数据库的收录内容、功能和特点,并结合具体研究案例梳理其应用价值,以期为相关研究提供参考。

收稿日期:2024 - 12 - 27
基金项目:北京市自然科学基金项目(7244465)
作者简介:吴泓仪(2000 -),女(汉族),北京人,硕士研究生; * 通信作者:张亮仁(1963 -),男(汉族),湖南长沙人,博士,教授,博士生导师,主要从事以结构为基础的药物设计与合成研究; 刘振明(1977 -),男(汉族),河南焦作人,博士,研究员,博士生导师,主要从事药物化学与人工智能辅助药物设计研究。

1 主要海洋天然产物数据库介绍

1.1 MarinLit 数据库

MarinLit 数据库由新西兰坎特伯雷大学的研究人员创建,并由英国皇家化学学会负责维护[5]。截至2026年6月,该数据库已收录来自海洋无脊椎动物、藻类和微生物的天然产物超过40 000种。

MarinLit 作为一个成熟的数据库,系统收录整理各类信息:既包含化合物结构、分子式、分子质量等基础化学信息,也收录海洋天然产物的生物来源、合成路径、生物活性和潜在药用价值;同时纳入海洋生物栖息环境、生态位以及次级代谢产物等生态学资料,为科研人员提供了多维度的研究视角。此外,该数据库收录了约4万篇关于海洋天然产物的科研文献,文献来源不仅包括 Chemical Communications、Natural Product Reports、Journal of the American Chemical Society 等200多种化学、海洋、水产、生物和环境科学领域的权威期刊,还包括部分国内水产、海洋和中医药领域的学术期刊,以覆盖更广泛的科研群体和研究成果。

MarinLit 数据库目前提供了四种主要的检索模式,以便于用户根据不同的需求进行信息检索。1)文献检索:用户可以通过标题、DOI 号、期刊名称、作者等关键信息进行细致的组合检索,以快速定位相关科研文献。2)化合物检索:数据库支持基于化学结构、分子式、分子质量、紫外吸收光谱(UV)及核磁共振(NMR)等多维度字段的检索,为用户提供了一种高效查找特定化合物的方法。3)分类检索:通过海洋生物的种属分类体系,用户能够清晰且迅速地检索到所需的海洋天然产物信息及相关记录,这有助于用户在药学研究中快速定位目标化合物。4)地点检索:用户可以根据地理位置、经纬度以及特定范围进行检索,从而获取特定地区海洋生物产生的天然产物信息。用户可以通过多种字段进行组合查询,如化合物名称、作者、期刊名称、年份等,快速检索到所需信息。此外,数据库支持高级搜索功能,允许用户根据复杂的逻辑条件进行筛选,进一步提高了检索的准确性和效率。

尽管 MarinLit 数据库会进行定期更新和维护,为海洋天然产物的研究提供了宝贵的资源,但其访问和使用需要订阅,这在一定程度上限制了其在科研领域的广泛应用。

1.2 MarinChem 3D 数据库

MarinChem 3D 数据库(Marine Chemistry 3D Database)由中国青岛海洋科学与技术国家实验室开发维护,是我国首个对外公开上线的海洋天然产物专项数据库[6]。截至目前,该数据库已收录来源于30 641种海洋生物的30 117个海洋天然产物的三维结构,这些结构能够被精确模拟,可为海洋药物虚拟筛选和智能化新药设计提供标准化结构数据支撑。

用户登录官网后,可以在数据库中浏览各种海洋天然产物的三维结构,也可以通过关键词搜索功能,快速定位到感兴趣的化合物。对于需要深入研究或进行虚拟筛选的化合物,用户可以将其下载到本地计算机中,利用专业的化学软件(如 Chem3D 等)进行进一步的分析和处理。

利用数据库的虚拟筛选功能,用户可以输入特定的靶标信息,对数据库中的化合物进行大规模筛选,快速地从海量海洋天然产物中筛选出具有潜在生物活性的化合物,这大大提高了新药研发的效率和成功率。

MarinChem 3D 数据库不仅可提供海洋天然产物的三维结构信息,还包括化合物的理化性质、生物来源及生物活性等关键数据。为了保护数据的安全性和知识产权,该数据库的访问需要经过授权申请,暂未对所有用户全面开放。此外,尽管数据库包含了丰富的三维结构数据,但生物活性相关数据仍有待进一步扩充和完善。MarinChem 3D 数据库的建立,为海洋药物研究提供了宝贵的数据支持,对于推动海洋生物资源的可持续利用和新药发现具有重要意义。随着数据库内容的不断丰富和完善,有望为全球海洋药物研发带来更多的科学价值和应用潜力。

1.3 CMNPD 数据库

CMNPD 数据库(Comprehensive Marine Natural Products Database)是由北京大学药学院张亮仁教授和刘振明教授领导的研究团队开发并维护的综合性数据库[7]。该数据库旨在提供全面的海洋天然产物信息资源,包括化学结构、理化参数、光谱数据、生物活性、生源物种、生物学分类、产地来源以及相关文献等关键信息。CMNPD 通过整合上述多维度数据,为海洋天然产物的研究提供了一个宝贵的数据支持平台。该数据库可供科研人员进行查询和数据挖掘,以推动海洋药物化学领域的研究进展。

在 CMNPD 数据库的当前版本(1.0)中,共收录了来源于 14 000 余种海洋生物的 38 497 个海洋天然产物化学实例。这些生物样本覆盖了生物分类学 7 个界、38 个门、100 个纲、305 个目、735 个科、1 629 个属以及 3 730 个种。此外,数据库还收录了 3 265 个药物靶点,以及与之相关的 95 370 条生物活性记录。这些靶点包括 1 505 种单体蛋白、990 种细胞系、560 种模式生物及其他多种类型的靶标。上述多源数据的整合为海洋天然产物的化学多样性、生物活性以及新药开发潜力提供了详尽的信息资源。

在 CMNPD 数据库的检索界面,用户能够利用多种查询方式高效检索海洋天然产物的相关信息。用户可以通过输入 CMNPD 数据库特有的编号系统(化合物、物种、靶点及文献编号),化合物名称,物种名称或靶点名称实现对特定化合物的快速检索。此外,该数据库还支持单一条件的结构检索、文本检索,以及通过多种条件组合进行的高级检索。这些检索工具的设计旨在为用户提供一个灵活且高效的查询平台,以便在药物化学研究中快速定位和分析海洋天然产物的化学结构、生物活性及其潜在的药用价值。

在 CMNPD 数据库的浏览界面,实现了以化合物、生物来源、靶点以及参考文献为核心的数据检索途径。每种检索途径均配备了详尽的条件筛选机制,以提升信息检索的精确度。以化合物浏览模块为例,用户能够快速查看分子类别、分子质量、发表年份以及生物活性等关键数据,进而实现对特定化合物信息的有效筛选。当用户进一步点击化合物的信息卡片时,页面会展示其名称、分类、分子结构、理化性质、生物活性以及相关文献等详细内容。此外,该信息卡片还包含了指向数据库内部相关条目的链接,以及指向外部权威数据库(如 PubChem、UniProt 等)的链接,从而为用户提供了一个全面且互联的信息获取平台。这种设计不仅增强了数据的可访问性和互操作性,也为跨数据库分析和研究提供了便利。

为了直观地展示生物、化合物与靶点之间的关联,CMNPD 数据库专门设计了一个可视化分析模块。用户可通过点击界面交互节点,检索和查看相关条目的详细信息。该模块采用旭日图(sunburst chart)来呈现生物分类与化合物结构分类的层级关系,同时结合地理坐标点位图,在世界地图上直观标注化合物的生物来源及分布位置。此外,为了进一步增强用户体验,地理分布图也被集成到了生物和化合物信息卡页面,用户查看具体信息时可同步获取相关的地理分布数据。该设计不仅提高了数据的可视化效果,也便于用户在药物化学研究中进行跨学科的数据分析和探索。

1.4　其他海洋天然产物数据库

除上述数据库外,海洋天然产物研究还得益于多个专门的数据库资源,主要包括 MNPD(Marine Natural Product Database)[8]、MCDB(Marine Compound Database)[9]、SWMD(Seaweed Metabolite Database)[10]、MDDD(Marine Drug Discovery Database)[11] 以及 DMNP(Dictionary of Marine Natural Products)[12] 等。这些数据库虽然规模相对较小,但分别专注于特定的海洋生物门类与化合物品类,为海洋天然产物的分类、结构和生物活性研究提供了宝贵的数据资源。本文作者对这些数据库中收录的数据进行了全面的整理和分析(表 1)。

通过这种综合的数据汇总,旨在提供一个全面的视角,以便于科研人员能够更有效地利用这些资源进行海洋天然产物的探索和研究。联合使用各类数据库,不仅有助于揭示海洋生物的化学多样性,也为海洋药物的发现和开发提供了重要依据。

Table 1　The current status of major marine natural product databases

Database name	URL	Number of natural products	Open access	Commercial database	Registration required	Regularly updated
MarinLit	https://marinlit.rsc.org	41 418	No	Yes	Yes	Yes
MarinChem 3D	http://mc3d.qnlm.ac	30 117	No	No	Yes	Yes
CMNPD	https://www.cmnpd.org	38 497	Yes	No	No	Yes
MNPD	NA	6 000	Yes	No	No	No
MCDB	NA	182	Yes	No	No	No
SWMD	http://www.swmd.co.in	1 110	Yes	No	No	No
MDDD	http://www.bdu.ac.in/MDDD	252	Yes	No	No	No
DMNP	https://www.chemnetbase.com	>30 000	No	Yes	Yes	No

2 海洋天然产物数据库的应用

通过整合收录海洋天然产物的详细化学信息、生物活性数据及相关文献资料,专业海洋天然产物数据库极大地促进了海洋天然产物的发现、结构解析和应用研究。利用数据库资源,研究人员不仅能够快速完成已知化合物的去重鉴定和结构注释,还可结合分子对接、分子动力学模拟、药效团建模、ADMET 预测、化学空间分析及机器学习等计算机辅助方法,对潜在活性分子进行虚拟筛选和优先级排序,从而提高先导化合物发现的效率,并为后续实验验证、结构优化及作用机制研究提供理论依据。随着海洋天然产物数据资源的不断积累,开放式数据库已成为海洋药物发现、生物技术开发和化学生态学研究的重要基础平台[13]。

MarinLit 是目前海洋天然产物研究中使用最普遍的专业数据库,其在海洋来源化合物的结构检索、溯源分析、文献核验和化学信息学研究中发挥了重要作用。法国国家自然历史博物馆的 Wang 等运用计算机辅助工具 ISDB-DNP 和 MolDiscovery,对从马约特岛红树林沉积物中分离得到的 23 株丝状蓝藻菌株的代谢产物进行了分析。结合 MarinLit 数据库中的相关信息,研究揭示了这些蓝藻细菌可作为柠檬苦素类天然产物戈达瓦林 K(godavarin K)及其四种异构体的新来源,上述化合物最初是从印度红树林中分离得到的[14]。这一发现不仅丰富了海洋天然产物的化学多样性,也为未来药物研发提供了新思路。

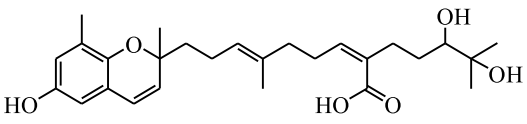
MarinLit 除应用于单一研究对象的结构注释外,还适用于海洋天然产物的宏观化学空间和生物活性规律分析。Voser 等基于 MarinLit 及其他天然产物数据资源,构建了涵盖海洋微生物、陆源微生物、海洋大型生物天然产物的数据集,并通过分子指纹、结构相似性和分子骨架分析比较不同来源天然产物的化学特征。研究发现,海洋微生物与陆源微生物天然产物存在显著的结构相似性,提示海洋天然产物的新颖性评价,不应仅依赖于生物来源或生态环境,还需结合数据库,综合开展结构相似性、骨架多样性及化学空间分析[15]。

Holland 和 Carroll 利用 MarinLit 中收录的海洋吲哚生物碱及其生物活性数据,系统分析了该类化合物的结构多样性和活性分布特征。研究指出,目前海洋吲哚生物碱研究仍以细胞毒、抗菌等常规筛选为主,诸多化合物的潜在生物活性尚未被充分探索[16]。此后,Holland 等将合成的 echinosulfonic acid 型双吲哚类似物与 MarinLit 数据库中海洋吲哚生物碱数据进行整合,并借助化学信息学方法比较其化学空间差异。结果显示,部分合成双吲哚类似物与已知具有抗菌活性的海洋双吲哚化合物分布于相近化学空间,体外实验验证其对金黄色葡萄球菌具有抑制活性[17]。上述研究表明,海洋天然产物数据库不仅可作为化合物检索和结构鉴定工具,还能助力发掘研究盲区,制定活性筛选策略,辅助构建更具针对性的天然产物发现路径。

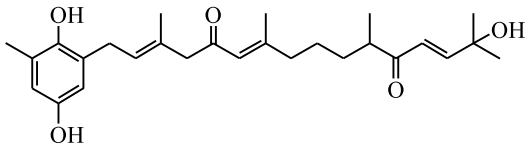
在先导化合物发现方面,海洋天然产物综合数据库 CMNPD 已成为虚拟筛选和计算机辅助药物设计的重要数据来源。北方边境大学 Alshammari 通过 CMNPD 数据库开展虚拟筛选,鉴定出源自海洋褐藻的化合物 CMNPD16749、CMNPD2606、CMNPD27817 和 CMNPD23662(图 1),这些化合物具有抗乙型脑炎病毒(Japanese encephalitis virus,JEV)感染的潜力,为靶向 JEV 的实验研究奠定了重要基础[18]。广东医科大学 Zhou 等以 PLK1-PBD 结构域抑制剂为筛选目标,结合 3D-QSAR 药效团模型进行活性评价,从 CMNPD 数据库中筛选得到潜在候选化合物,进一步对这些化合物进行吸收、分布、代谢、排泄和毒性(ADMET)预测,并运用分子对接、骨架跃迁和分子动力学模拟等计算机辅助方法,最终得到高活性 PLK1-PBD 抑制剂[19]。

伊玛目穆罕默德·本·沙特伊斯兰大学的研究人员通过 CMNPD 数据库的虚拟筛选,成功发现针对 VP35 蛋白的潜在抑制剂[20]。沙特阿拉伯 Gattan 等从 CMNPD 数据库中筛选到 1 212 种源自棕褐藻的分子,并通过虚拟筛选确定了四种活性优异的化合物 CMNPD27819、CMNPD1843、CMNPD4184 和 CMNPD3156(图 2)。研究人员利用分子动力学模拟对上述分子与中东呼吸综合症冠状病毒(MERS-CoV)主蛋白酶的结合动态和稳定性进行了研究,结果表明棕褐藻天然产物与 MERS-CoV 主蛋白酶结合具有良好的稳定性,有望开发为 MERS-CoV 主蛋白酶的有效抑制剂,为中东呼吸综合症(MERS)的治疗提供了新策略[21]。印度 Neelakandan 等利用深度卷积神经网络 DCNN 和分子模拟技术,从 CMNPD 数据库中快速、准确地筛选出了 EGLN1 抑制剂先导分子,

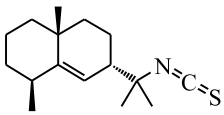
表明基于深度学习的虚拟筛选方法能够加速药物发现过程,同时验证了(*Z*)-2-乙基己-2-烯二酸对EGLN1 的抑制活性,为治疗缺血性中风等相关疾病提供了新途径[22]。



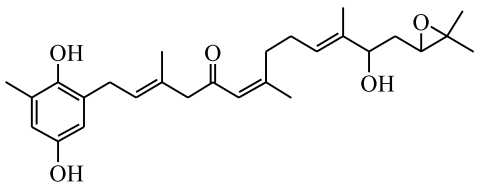
CMNPD16749



CMNPD2606

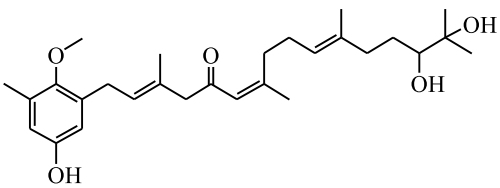


CMNPD27817

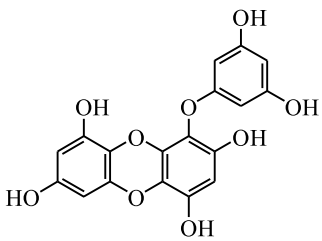


CMNPD23662

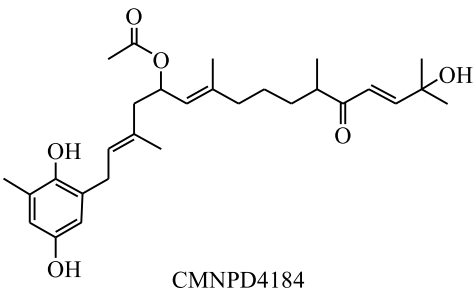
Figure 1　The structures of four brown-algae-derived CMNPD compounds computationally identified as potential JEV RdRp inhibitors



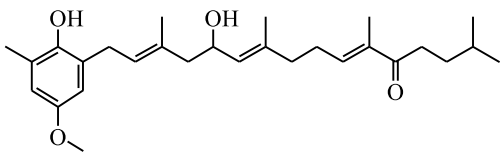
CMNPD27819



CMNPD1843



CMNPD4184



CMNPD3156

Figure 2　The structures of four brown-algae-derived CMNPD compounds computationally selected as potential MERS-CoV main protease inhibitors

Jayaraman 等针对结核分枝杆菌 InhA 靶点开展基于结构的虚拟筛选,从 CMNPD 数据库中寻找高选择性抑制剂,并通过结合模式分析、药物相似性评价、毒性预测和分子动力学模拟验证候选分子与靶点复合物的结合稳定性[23]。上述系列研究充分说明,CMNPD 的应用范围不局限于抗病毒、抗肿瘤药物研发,也可为神经退行性疾病、结核和其他重大疾病靶点提供丰富的先导化合物分子。

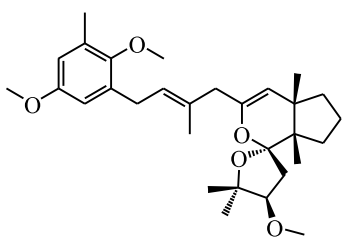
中国海洋大学 Wang 等利用 MarinChem 3D 智能超级计算平台进行虚拟筛选,发现海洋生物碱新芽孢杆菌酰胺 A(neobacillamide A)具有开发为新型 JAK3 抑制剂的潜力[24]。青岛海洋生物医药研究院通过自建的海洋创新药物筛选体系,利用 MarinChem 3D 三维结构数据库,结合智能超算和生物实测技术,仅耗时八个月便高效筛选得到抗乙型肝炎病毒活性分子 LY102[25]。这一创新实践不仅缩短了新药研发周期,还为我国蓝色药库的建设提供了宝贵经验。

除单一数据库应用外,多数据库联合筛选也为海洋天然产物药物的发现提供了更广阔的化学空间。TRAF6 是一种 E3 泛素连接酶,在细胞信号传导中发挥着至关重要的作用。MMP 与肿瘤侵袭转移密切相关,TRAF6 通过与 BSG 结合可

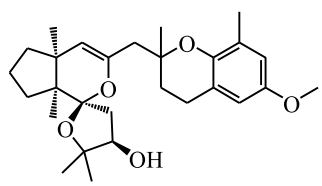
诱导 MMP-9 表达。如何在不破坏 RING 结构域的情况下抑制 TRAF6 泛素酶活性,仍是一个需要深入研究的难点。为了解决这个问题,广东医科大学研究团队整合 MNPD、SWMD 和 CMNPD 三个数据库的化合物资源开展计算机辅助药物筛选,通过分子对接和分子动力学模拟,得到潜在的 TRAF6 抑制剂 CMNPD12791-8[26]。该研究表明,多数据库联合筛选能够扩大候选化合物来源范围,并提高针对复杂蛋白靶点开展海洋天然产物药物发现的可行性。

针对海藻来源天然产物研究,SWMD 数据库为海藻代谢物的化学信息学分析和靶向筛选提供了重要资源。该数据库系统收录了海藻代谢物的化学结构、生物来源、生物活性及分子相关描述符信息,可用于分子对接、化学空间评价和骨架多样性分析[10]。

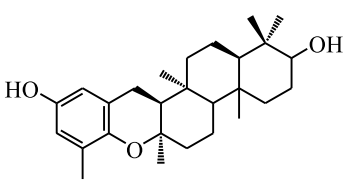
Al Sharie 等基于 SWMD 数据库,对红藻、褐藻和绿藻代谢物进行了化学空间和结构多样性研究,发现不同门类海藻代谢物在药物相关分子描述符、分子骨架分布及化学多样性方面存在显著差异,提示 SWMD 可为海藻来源候选活性分子的优先筛选提供数据支撑[25]。此外,Islam 等选取 SWMD 中海藻代谢物,针对传染性脾肾坏死病毒主要衣壳蛋白进行高通量虚拟筛选,获得 BC012、BC014、BS032 和 RC009(图 3)等多个潜在活性分子,进一步说明海藻代谢物数据库在水产病原防控、抗病毒先导化合物发现中具有良好的应用价值[27]。



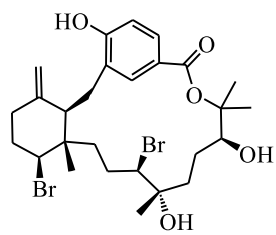
BC012



BC014



BS032



RC009

Figure 3 The structures of four SWMD-derived compounds computationally selected as potential inhibitors of the ISKNV major capsid protein

为了进一步探索海洋天然产物数据库及其在药物研发中的应用潜力,北京大学药学院 Liu 等[28]开展了一项化学信息学研究。该研究对 CMNPD 数据库与多种数据库进行横向比较分析,既包含 UNPD、BIOVIA ACD 等综合性天然产物数据库,也涵盖多款特色专用数据库:聚焦特定地域资源的 AfroDB 和 NuBBE、专注于微生物天然产物的 NPAtlas、收录中药化学成分的 TCM 数据库以及药物信息专用数据库 DrugBank。研究团队围绕海洋天然产物典型的卤代结构特征,系统分析了卤代衍生物的数量、结构多样性及生物来源分布规律。结果表明,海洋天然产物因其广阔的化学空间和独特的结构新颖性,成为药物发掘的宝贵资源。相较于其他天然产物研究领域,海洋天然产物领域的研究起步相对滞后,其在药物开发中的应用价值尚未充分挖掘,也预示着该研究领域具有巨大的发展空间。

3 海洋天然产物数据库的局限性

在当前的科研工作中,天然产物数据库,尤其是针对海洋天然产物的专业数据库,无疑为发现和研究新型生物活性分子提供了强大的支持。然而,这些数据库在实际科研应用中仍存在一定的局限性和不足之处[25]。

首先,关于数据收录的全面性和更新频率,许多较早开发的数据库已经停止更新和维护,在很大程度上限制了其可使用性和实际科研价值。虽然 MarinLit、MarinChem 3D 和 CMNPD 数据库会

定期更新和维护,但其数据迭代速度往往滞后于当下海洋天然产物多样性的研究进展。此外,这些数据库的数据完整性也受到当前研究探索的深度和广度限制,导致部分新颖或罕见的海洋天然产物尚未被收录入库。

其次,访问权限和使用成本同样是制约各类数据库广泛应用的瓶颈之一。化合物去重作为发现新海洋天然产物的关键步骤,该工作目前仍面临技术条件和科研资源的双重挑战[27]。尽管 MarinLit、MarinChem 3D 等专业数据库以及其他商业数据库具有丰富的数据量,收集了生物信息学计算数据、化合物信息汇编、紫外光谱、质谱和核磁共振波谱等多类实验数据,但其严格的访问权限设置和高昂的订阅费用,往往使得小型研究团队或经费有限的独立研究者难以承担,从而限制了数据资源的共享和使用。作为近年来推出的开源免费数据库,CMNPD 为研究者提供了数据获取渠道,但其在数据收录的全面性上仍有待进一步提升。

再者,数据质量和标准化也是不容忽视的问题。各数据库之间在数据格式、命名规则、分类体系等方面存在差异,这不仅增加了数据整合和比较的难度,也影响了数据的可靠性和可重复性。因此,建立统一的数据标准和管理规范,促进不同数据库间的数据互通性和可对比性,是提升数据库质量的关键。

最后,技术限制和用户界面的友好性也影响了数据库的使用体验。复杂的查询系统、不够直观的操作界面以及智能化分析工具的缺乏,都会使研究者在使用过程中感到不便。因此,优化数据库的技术架构,提升用户界面的易用性,同时开发更多面向用户需求的智能化工具,是提升数据库吸引力的重要措施。

4　海洋天然产物数据库未来展望

在未来,技术创新、数据共享、开放科学理念以及国际协同合作,将共同推动海洋天然产物数据库的持续发展。

首先,在数据库技术创新方面,计算机辅助药物设计技术的引入将为海洋天然产物的开发提供重要支撑。通过分子对接、虚拟筛选、定量构效关系分析以及 ADMET 预测等技术手段,能够高效筛选并优化靶向特定靶点的候选化合物,显著加速药物发现进程[29]。其中,人工智能与机器学习技术的深度融合将极大提升数据的处理速度和分析精度,相关算法能够迅速解析复杂海洋生物的化学组成,精准预测候选分子的生物活性和成药安全性,从而有效缩短从先导化合物发现走向临床应用的周期。借助自动化筛选和分类技术,研究人员能够更高效地锁定具有药用价值的天然产物,为海洋药物研发开辟新路径。2024 年年初,浙江大学和斯坦福大学合作开发了一种名为 MitoReID 的深度学习模型,通过分析线粒体表型变化来识别药物的作用机制[30]。采用该模型对 FDA 已批准药物的作用机制进行识别,准确率高达 76.32%,并成功应用于未知化合物的作用机制预测。随着技术的不断发展和完善,海洋天然产物数据库在药物研发中的应用将更加广泛和深入[31]。

其次,数据共享和开放模式的重要性将会日益凸显。随着全球海洋科学研究的不断深入,数据开放共享已然成为推动科学发展的必要条件。构建面向全球的海洋天然产物数据共享平台[32-33],不仅能促进跨学科、跨国界科研合作,还能汇聚世界各地的科研力量,共同解析海洋蕴藏的资源奥秘。开放合作的科研环境有利于更多创新思维的碰撞,加速新药靶点的发现和验证进程,最终推动海洋药物研发领域实现跨越式发展。

跨学科合作和多领域知识融合同样会成为推动海洋药物研发创新的重要动力。海洋天然产物研究涉及化学、生物学、药学、计算科学等多个学科的深度交叉融合,通过建立跨学科的研究团队和合作网络,可以更有效地整合各方资源,加速海洋药物从实验室基础研究走向产业化应用的转化过程[34]。

最后,推进国际合作和数据标准化至关重要[35]。面对各类全球性公共卫生难题,国际社会需携手合作,共同制定海洋药物研发相关标准和技术规范,确保研究成果具备良好的可靠性和可重复性。这不仅有助于提升全球海洋药物的研发质量和效率,还能促进全球健康资源的均衡分配,从而守护全人类的生命健康。

5　总结

海洋天然产物以其独特的化学结构和多样的生物活性,在药物发现研究领域中占有重要地位。这些化合物的结构多样性和特殊的代谢特征,为新药先导分子的发现提供了丰富资源。海洋天然

产物数据库的构建和应用,在现代药物研发中扮演着至关重要的角色。虽然通用化学数据库和广谱天然产物数据库收录了大量化合物信息,但它们在海洋天然产物的专业分类上存在不足,检索得到的数据质量和准确性亟待提高。海洋天然产物数据库整合了详尽的化学结构、生物活性数据及文献资料,研究人员利用数据库开展虚拟筛选可快速锁定候选化合物,再结合分子对接、分子动力学模拟预测其活性,有助于发现先导化合物并在实验中进一步进行设计与优化。本文作者对海洋天然产物药物研发领域中的专业数据库进行总结,包括开源的 CMNPD 以及非开源的 MarinLit 和 MarinChem 3D,同时对 MNPD、MCDB、SWMD 和 MDDD 等专题小型数据库进行了简要介绍。

海洋药物研发普遍存在研发周期长、前期投入大、失败风险高的特点,但因特殊的资源环境,海洋药物有望在传统化学药物和生物药物疗效有限的疾病领域发挥突出的治疗价值。我国海岸线长,沿海城市和人口分布较多,具有海洋药物研发的独特优势。

综上,大数据分析与数据库技术的深度融合,正推动海洋天然产物研究进入一个全新的时代。作为海洋天然产物研究的重要支撑工具,海洋天然产物数据库的发展水平将直接关系到海洋药物研发的深度和广度。这类数据库搭建起化学、生物学、药学等多学科交叉融合的研究桥梁,通过科学化、数字化、智能化技术赋能海洋药物研究,将有效推动海洋药物研发从基础理论探索迈向产业化临床应用的跨越式发展。

参考文献:

[1] KATZ L, BALTZ R H. Natural product discovery: past, present, and future[J]. J Ind Microbiol Biotechnol, 2016, 43(2-3): 155-176.

[2] FU X M, ZHANG M Q, SHAO C L, et al. Chinese marine materia medica resources: status and potential [J]. Mar Drugs, 2016, 14(3): 46.

[3] CARROLL A R, COPP B R, GRKOVIC T, et al. Marine natural products[J]. Nat Prod Rep, 2024, 41(2): 162-207.

[4] HURTADO D X, CASTELLANOS F A, COYBARRERA E, et al. Prostaglandins isolated from the octocoral *Plexaura homomalla*: *in silico* and *in vitro* studies against different enzymes of cancer[J]. Mar Drugs, 2020, 18(3): 141.

[5] Royal Society of Chemistry. MarinLit [DB/OL]. [2026-06-17]. https://marinlit.rsc.org/.

[6] SKROPETA D. Deep-sea natural products[J]. Nat Prod Rep, 2008, 25(6): 1131-1166.

[7] LYU C, CHEN T, QIANG B, et al. CMNPD: a comprehensive marine natural products database towards facilitating drug discovery from the ocean[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(1): 509-515.

[8] LEI J, ZHOU J. A marine natural product database [J]. J Chem Inf Comput Sci, 2002, 42(3): 742-748.

[9] BABU P A, PUPPALA S S, ASWINI S L, et al. A database of natural products and chemical entities from marine habitat[J]. Bioinformation, 2008, (3): 142-143.

[10] DAVIS G D, VASANTHI A H. Seaweed Metabolite Database(SWMD): a database of natural compounds from marine algae[J]. Bioinformation, 2011, 5(8): 361-364.

[11] RAVICHANDRAN S, VIDYA A, BALASUBRAMANIAN V, et al. Marine Drug Discovery Database (MDDD): a database of *in silico* predicted physicochemical, drug likeness, and toxicological properties of marine compounds[J]. J Adv Bioinform Appl Res, 2015, 6: 33-44.

[12] Taylor & Francis Group. Dictionary of Marine Natural Products[DB/OL]. [2026-06-24]. https://www.chemnetbase.com/.

[13] BARBOSA A J M, ROQUE A C A. Free marine natural products databases for biotechnology and bioengineering [J]. Biotechnol J, 2019, 14(11): 1800607.

[14] WANG H B, HALARY S, DUVAL C, et al. Diversity, metabolome profiling and bioactivities of benthic filamentous cyanobacteria isolated from coastal mangroves of Mayotte[J]. Front Mar Sci, 2023, 10: 1201594.

[15] VOSER T M, CAMPBELL M D, CARROLL A R. How different are marine microbial natural products compared to their terrestrial counterparts? [J]. Nat Prod Rep, 2022, 39(1): 7-19.

[16] HOLLAND D C, CARROLL A R. Marine indole alkaloid diversity and bioactivity: what do we know and what are we missing? [J]. Nat Prod Rep, 2023, 40: 1596-1607.

[17] HOLLAND D C, HAYTON J B, KIEFEL M J, et al. Synthesis and cheminformatics-directed antibacterial evaluation of echinosulfonic acid-inspired bis-indole

alkaloids[J]. Molecules,2024,29(12):2806.
[18] ALSHAMMARI S O. Marine brown algae-derived compounds as potential inhibitors of Japanese encephalitis virus RNA-dependent RNA polymerase [J]. Mar Drugs,2024,22(2):92.
[19] ZHOU N,ZHENG C,TAN H,et al. Identification of PLK1-PBD inhibitors from the library of marine natural products: 3D QSAR pharmacophore, ADMET, scaffold hopping, molecular docking, and molecular dynamics study [J]. Mar Drugs, 2024, 22(2):83.
[20] ALAWAM A S,ALAWAM H S,ALSHAHRANI M M, et al. Structural and dynamical basis of VP35-RBD inhibition by marine fungi compounds to combat Marburg virus infection[J]. Mar Drugs,2024,22(1):34.
[21] GATTAN H S,MAHMOUD A M,BAJRAI L H,et al. A multifaceted computational approach to understanding the MERS-CoV main protease and brown algae compounds′ interaction[J]. Mar Drugs,2023, 21(12):626.
[22] NEELAKANDAN A,RAJANIKANT G K. A deep learning and docking simulation-based virtual screening strategy enables the rapid identification of HIF-1α pathway activators from a marine natural product database[J]. J Biomol Struct Dyn, 2024, 42(2): 629 – 651.
[23] JAYARAMAN M, GOSU V, KUMAR R, et al. Computational insights into potential marine natural products as selective inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* InhA:a structure-based virtual screening study[J]. Comput Biol Chem,2024,108:107991.
[24] WANG J,LI M,ZHANG X,et al. Design,synthesis and bioactivity study of marine alkaloid neobacillamide A derivatives[J]. J Ocean Univ China,2023, 22(8):790 – 800.
[25] Al SHARIE A H,El ELIMAT T,Al ZUBI Y,et al. Chemical space and diversity of Seaweed Metabolite Database(SWMD):a cheminformatics study[J]. J Mol Graph Model,2020,100:107702.
[26] WU X,ZHONG S,ZHOU N,et al. TRAF6 inhibitors from marine compound library: pharmacophore, virtual screening, fragment replacement, ADMET, and molecular dynamics[J]. Mar Drugs,2024,22(6): 260.
[27] ISLAM S I,AHMED S S,HABIB N,et al. High-throughput virtual screening of marine algae metabolites against infectious spleen and kidney necrosis virus[J]. Heliyon,2023,9(6):e16383.
[28] LIU N F,LAI J,LYU C,et al. Chemical space,scaffolds, and halogenated compounds of CMNPD: a comprehensive chemoinformatic analysis[J]. J Chem Inf Model,2021,61(7):3323 – 3336.
[29] LI J Y,LI W Q,GAO S H,et al. Application of computer-aided drug design in antiviral drug research [J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2023,33(12):930 – 947.
[30] YU M,LI W,YU Y,et al. Deep learning large-scale drug discovery and repurposing[J]. Nat Comput Sci,2024,4(8):600 – 614.
[31] MONTASER R, LUESCH H. Marine natural products: a new wave of drugs? [J]. Future Med Chem,2011,3(12):1475 – 1489.
[32] BLUNT J,MUNRO M,UPJOHN M. The role of databases in marine natural products research[J]. Handb Mar Nat Prod,2012:389 – 422.
[33] TENOPIR C, DALTON E D, ALLARD S, et al. Changes in data sharing and data reuse practices and perceptions among scientists worldwide[J]. PLoS One,2015,10(8):e0134826.
[34] GAUDENCIO S P,BAYRAM E,LUKIC B L,et al. Advanced methods for natural products discovery: bioactivity screening, dereplication, metabolomics profiling, genomic sequencing, databases and informatic tools, and structure elucidation [J]. Mar Drugs,2023,21(5):308.
[35] DONG Z H. Discussion on international cooperation strategies of China′s marine biomedicine industry [J]. Marine Economy in China(中国海洋经济), 2019,1:76 – 86.

(下转至第 323 页)