

# 隠し名： セロトニン

～地蕾女也想学的有机化学～

Composer: szak

Lyricist: すかぢ

Compile recipe: X<sub>Y</sub>L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X×2

Last commit: 2025-12-10 15:47

© 2025 Metrowing. All rights reserved.

# 目录

# 前言

---

在近年的网络语境中，「地蕾系」成为一种广泛传播的情绪风格与自我表达方式。在这一风格所呈现的日常叙事里，精神类药物常以复杂的角色出现：它们既是缓解痛苦的工具，也是构建身份、表达心境甚至维持社群联系的隐秘语言。从苯二氮草类的平静，到 SSRIs 的迟滞变化，再到阿片类的暖意与危险，这些分子在潜移默化间参与了许多人的情感经验。

然而，围绕这些药物的讨论往往被情绪、神秘化与错误信息所淹没：「OD 美学」、「药物形象照」、「self-overdose（自发性过量）」在社交媒体反复出现，却鲜有人真正理解——药物究竟怎样作用？风险究竟从何而来？分子是如何改变情绪的？

本书希望在文化现象与科学知识之间建立一座更冷静的桥梁。我们以精神活性分子的结构、反应和生物合成路径为核心，以现代神经化学与药理机制为框架，尝试回答这些看似情绪化、实则深刻的科学问题：

- 为什么某些天然产物（吗啡、可卡因、致幻剂）能强烈影响情绪？
- 为什么 SSRIs 需要数周起效，而 BDZ 却能迅速镇静？
- 为什么某些结构容易成瘾，而另一些则不会？
- 为什么误用会导致「过量」？化学本质在哪里？

本书的结构依循分子与生物路径展开：

- **Part I** 介绍精神药物的基础化学、神经递质系统与结构-活性关系；
- **Part II** 从 L-酪氨酸与色氨酸等前体出发，解析天然精神活性化合物（BIA、tropane、吲哚类、嘌呤类）如何经酶促反应构建出其复杂骨架；
- **Part III** 讨论现代精神药物（SSRIs、SNRIs、苯二氮草类、抗精神病药物、致幻剂、大麻素等）的分子结构、药效机制与典型合成模式；
- **Part IV** 聚焦过量（OD）的化学本质与拮抗剂机制，从  $\mu$  受体到  $\text{Cl}^-$  通道再到 serotonin syndrome 的反应动力学；
- **Part V** 提供附录、缩写表与结构示意图，便于查阅。

我们并不试图浪漫化任何药物，也不鼓励任何形式的滥用。但我们也反对依赖恐惧的科普方式——因为恐惧无法真正保护任何人，只有清晰的知识与理解才能让「风险」回到其科学本质。

如果情绪可以被化学影响，我们有义务理解影响的方式；如果某些药物出现在特定亚文化

中，那意味着它们背后有值得分析的机制与结构；如果有人被药物吸引或伤害，那我们需要让科学成为他/她最可靠的工具。

希望本书能帮助读者以更专业、更冷静、更系统的方式认识精神类药物，并在必要时做出更安全、更清醒的判断。

# 符号与缩写表

---

## 化学小分子与中间体

---

缩写	含义
4-HPAA	4-羟基苯乙醛 (4-hydroxyphenylacetaldehyde)
5-HT	5-羟色胺 (serotonin)
L-DOPA	L-3,4-二羟基苯丙氨酸 (L-3,4-dihydroxyphenylalanine)
THC	四氢大麻酚 (tetrahydrocannabinol)

---

## 辅因子 (Cofactors)

---

缩写	含义
BH <sub>4</sub>	四氢生物蝶呤 (BH <sub>4</sub> , tetrahydrobiopterin), 芳香族羟化酶辅因子
CoA	辅酶 A (coenzyme A)
FAD	黄素腺嘌呤二核苷酸 (flavin adenine dinucleotide)
NAD <sup>+</sup> /NADH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸及其还原态 (NAD <sup>+</sup> /NADH)
PAPS	3'-磷酸-5'-腺苷硫酸 (3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate)
PLP	吡哆醛磷酸 (pyridoxal phosphate)
SAM	S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine)
TPP	硫胺素焦磷酸 (thiamine pyrophosphate)

---

## 酶 (Enzymes)

缩写	含义
AADC	芳香族 L-氨基酸脱羧酶 (aromatic L-amino acid decarboxylase, 亦称 DDC)
CNMT	番荔枝碱 N-甲基转移酶 (coclaurine N-methyltransferase)
COMT	邻苯二酚 O-甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase)
CYP	细胞色素 P450 单加氧酶家族 (cytochrome P450)
DAT	多巴胺转运体 (dopamine transporter)
MAO	单胺氧化酶 (monoamine oxidase)
NCS	去甲乌药碱合成酶 (norcoclaurine synthase)
SERT	5-羟色胺转运体 (serotonin transporter)
TH	酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase)
TyDC	酪氨酸脱羧酶 (tyrosine decarboxylase)

## 精神药理与医学类缩写

缩写	含义
APD	抗精神病药物 (antipsychotic drugs)
BDZ	苯二氮草类药物 (benzodiazepines)
MOA	药物作用机制 (mechanism of action)
NDRI	去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂 (norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor)
PK/PD	药代动力学 / 药效动力学 (pharmacokinetics / pharmacodynamics)
SNRI	5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)
SSRI	选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor)
TCA	三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressant)

## 文化、组织与规范类

缩写	含义
DSM-5	《精神障碍诊断与统计手册》第五版
FDA	美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration)
OD	过量使用、过量服用 (overdose)
WADA	世界反兴奋剂组织 (World Anti-Doping Agency)

# Part I

## 精神药物的基础化学



# 第 1 话 为什么是精神药物? ——神经系统的 化学语言

---

神经传递物质 (5-HT、DA、NE、GABA、Glutamate) GPCR、离子通道、转运体的化学  
基础药物如何通过结构影响神经系统药代动力学: pKa、LogP、血脑屏障



## 第2话 精神类药物的结构-活性关系 (SAR) 基础

---

官能团、溶解性、电子效应、立体化学结构改变如何改变亲和力分子对接 (简单讲), 为什么不同结构给人不同“感觉”



## Part II

# 天然精神活性化合物的生物合成



## 第3话 天然精神活性化合物概论

---

什么是天然精神活性化合物植物产生它们的生物学意义氮杂环、酚类、吲哚类、嘌呤类等基本结构类型“精神作用”与“分子结构”的关系



## 第 4 话 苄基异喹啉类天然产物的生物合成

**苄基异喹啉类生物碱** (Benzyloquinoline alkaloids, BIA) 是一类来源广泛、结构多样的天然产物，包含小檗碱类 (protoberberines)、原小檗碱类 (aporphines)、青黛类 (protopines)、血根碱类 (benzophenanthridines) 等多个重要分支。吗啡 (morphine)、可待因 (codeine) 和鸦片碱 (thebaine) 等阿片类生物碱则属于 BIA 的 morphinan 分支。

尽管这些天然产物结构复杂、分支众多，但它们均源自同一条高度保守的生物合成主线——以 **L-酪氨酸** 为原料，通过一系列酶促反应构建 BIA 的母核结构。这一母核结构的核心中间体为 **番荔枝碱**，几乎所有 BIA 的多样性均从该节点分化而来。

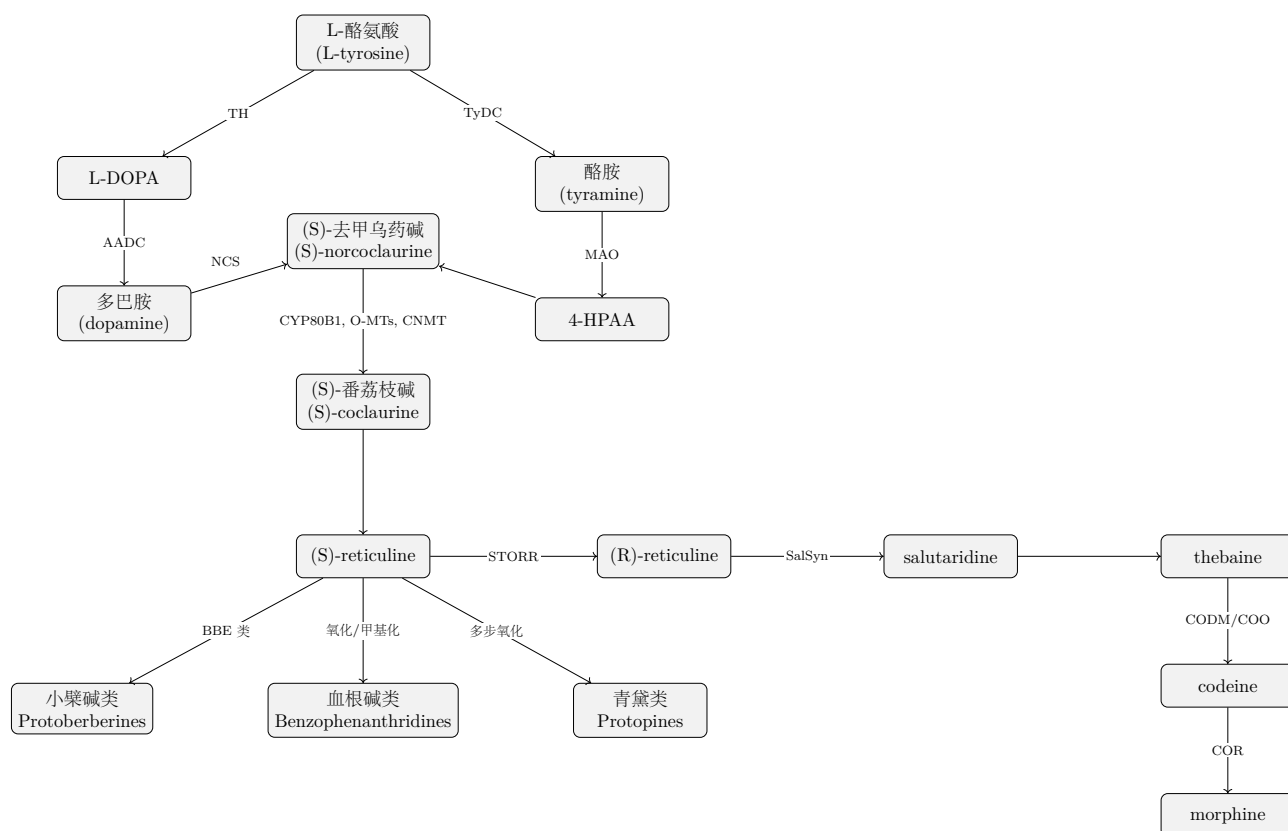
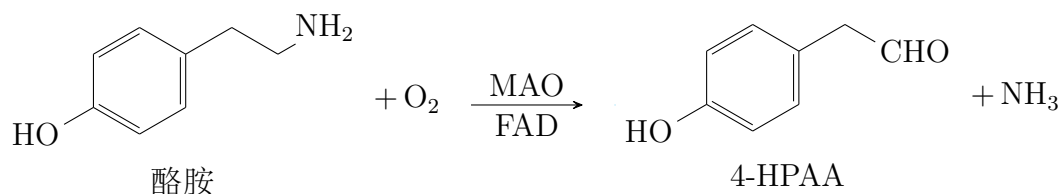


图 4.1: 苄基异喹啉类生物碱 (BIA) 生物合成网络图: 以 L-酪氨酸为起点的通用路径及其分支

本章将系统介绍从 L-酪氨酸到番荔枝碱的通用 BIA 生物合成路径，并在附注中说明吗啡类特有的立体化学翻转步骤，以展示 BIA 生物合成的通用逻辑与分支特化。



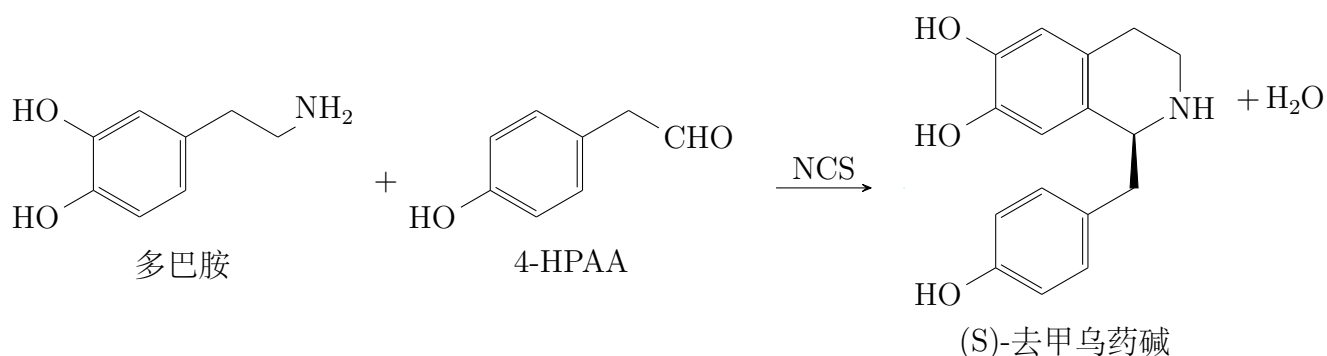
随后，酪胺在单胺氧化酶（Monoamine oxidase, **MAO**）催化下发生典型伯胺氧化脱氨，生成 4-HPAA。MAO 以黄素腺嘌呤二核苷酸（Flavin adenine dinucleotide, **FAD**）为辅因子。



该反应属于伯胺的典型氧化脱氨：MAO 首先将酪胺氧化为亚胺，中间体与水加成后裂解生成醛与氨。

## 4.2 Pictet-Spengler 成环：构建 (S)-去甲乌药碱母核

多巴胺与 4-HPAA 在去甲乌药碱合成酶（NCS）催化下发生高度立体选择性的 Pictet-Spengler 环化，生成 (S)-去甲乌药碱 ((S)-norcoclaurine)<sup>1</sup>，这是所有 BIA 的共同母核结构。



NCS 通过提供一个高度结构化的活性位点，稳定 Pictet-Spengler 反应中的亚胺/亚胺鎓离子等关键过渡态，从而显著提高反应速率，并赋予反应严格的立体选择性。与自由溶液中的非酶促 Pictet-Spengler 反应相比，NCS 的催化显示出接近专一的对映选择性，仅生成 (S)-构型的产物。

大量结构与定点突变研究显示，NCS 的活性口袋狭窄、富含氢键供受体。底物进入酶口袋时，多巴胺的伯胺端优先与入口区域的含酸性残基形成氢键，引导胺靠近 HPAA 的醛基形成亚胺。醛基定位在酶袋的更深处，由关键残基固定其朝向，使芳环只能从 Re 面发起亲电环化，从而决定产物的 (S) 构型。

该反应属于典型的 Pictet-Spengler 亲电芳香环化。在自由溶液中，Pictet-Spengler 往往伴随多种竞争途径，如双重环化、亚胺水解、O-取代副反应等。NCS 通过以下方式抑制副反应并确保单一成环路径：

<sup>1</sup>(S)-去甲乌药碱是世界反兴奋剂组织 WADA 列为禁用物质。

构象筛选: 仅允许芳环的某一特定位点 (通常为 C2) 靠近亚胺鎓离子;

空间排斥: 狭窄口袋阻止第二次环化或不正确的取向;

微环境调节: 活性位点通过酸碱残基调节亚胺鎓离子稳定性与芳环酸性, 从而控制质子迁移与脱水步骤;

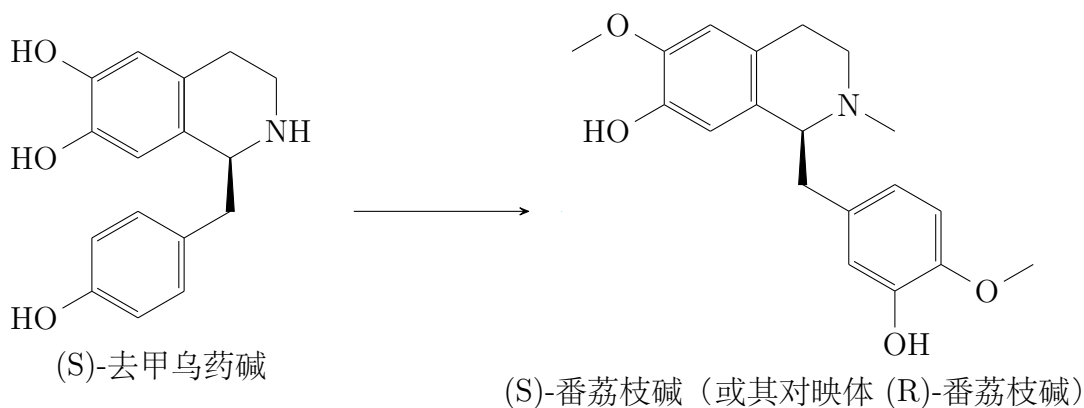
过渡态稳定: 通过氢键网络稳定环化过程的正电荷分布。

最终, 酶促反应高效地将多巴胺与 4-HPAA 偶联并成环, 生成苄基异喹啉类生物碱的母核结构——(S)-去甲乌药碱。

### 4.3 从 (S)-去甲乌药碱到番荔枝碱: BIA 的通用中间体

(S)-去甲乌药碱经一系列酶促修饰最终生成番荔枝碱——所有 BIA 分支的中心节点, 这一过程包括芳环羟基化、O-甲基化、N-甲基化以及氧化-还原驱动的构型迁移等步骤。

这一复杂转化可概括如下:



与 (S)-去甲乌药碱相比, (S)-番荔枝碱在结构上具有以下变化:

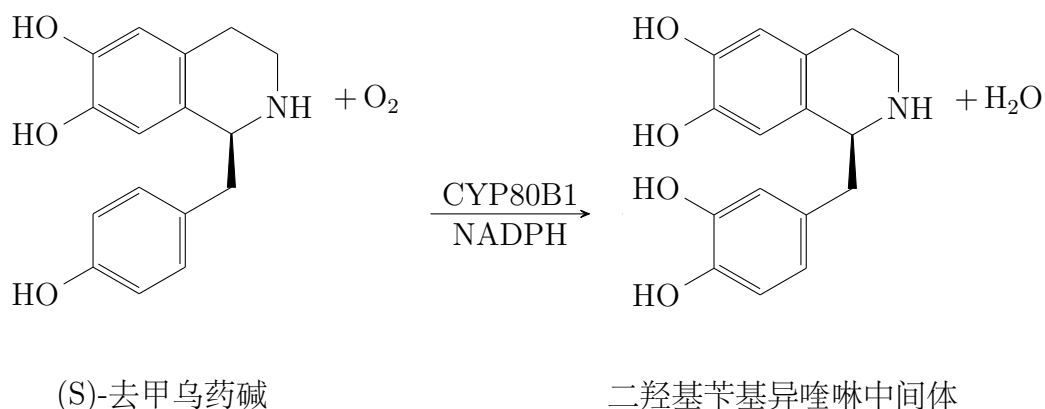
1. 骨架完全形成苄基异喹啉结构;
2. 芳环额外被引入一个羟基;
3. 两个邻位酚羟基均被 O-甲基化;
4. 氮原子发生 N-甲基化;
5. 手性中心仍保持为 (S) 构型, 但在途径中曾经历氧化-还原导致的暂时构型翻转, 再被酶选择性恢复为 (S)-构型。

以下将逐步分析上述各个转化步骤。

### 4.3.1 酚羟基化生成二羟基苄基异喹啉中间体

(S)-去甲乌药碱在苯环 3 位发生羟基化，形成二羟基苄基异喹啉中间体。这一关键步骤由细胞色素 P450 家族成员 CYP80B1 (N-methylcoclaurine 3-monooxygenase) 催化。

CYP80B1 通过典型的 P450 电子传递链活化  $O_2$ ：电子自 NADPH 传递至 P450 reductase，最终生成高价铁氧物种 (Compound I)，该物种对芳环提供强亲电氧，引发亲电芳香取代型羟基化。



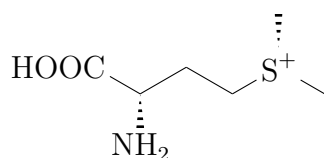
该步骤的本质是由活化的  $Fe^{IV}=O$  (P450 compound I) 向芳环提供亲电氧，随后经去质子化完成芳香化并形成新的酚羟基。

### 4.3.2 酚羟基的 O-甲基化反应

在二羟基苄基异喹啉中间体生成后，芳环上的两个酚羟基依次发生 O-甲基化。该类反应本质上是由酚氧阴离子对一个活化的甲基供体进行  $S_N2$  亲核取代，是植物二级代谢中最常见的修饰方式之一。

植物中负责催化该步骤的酶统称为 O-甲基转移酶 (O-methyltransferases, **O-MTs**)，其甲基供体为 (S)-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl-L-methionine, SAM)。不同植物可能拥有多种 O-MT，但至少需要两种分别对两个不同位置的酚羟基进行选择性的甲基化。

SAM 的结构如下所示：



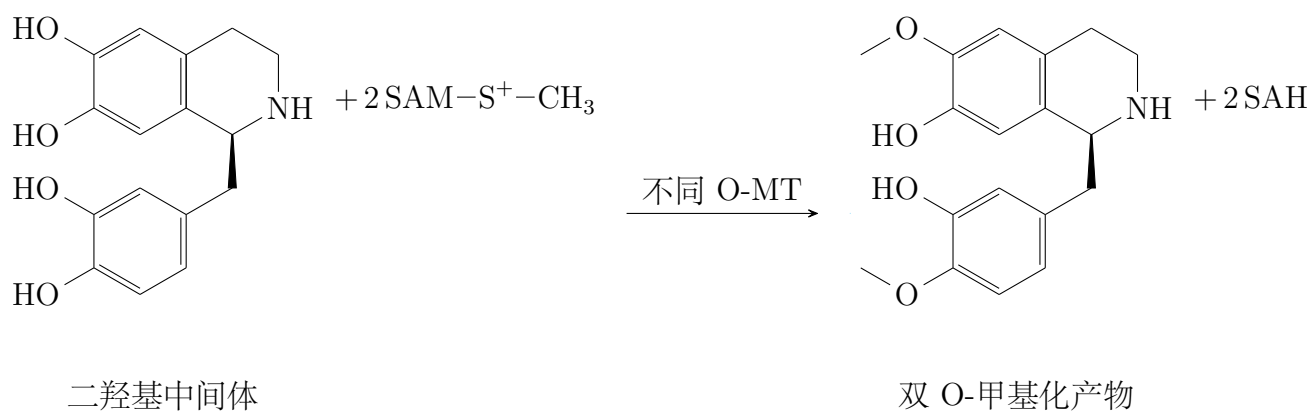
(S)-腺苷甲硫氨酸

为了书写简洁, 本书将 SAM 简记为  $\text{SAM-S}^+-\text{CH}_3$ 。其活性来自带正电的硫原子, 使甲基碳成为良好的亲电中心, 极易被亲核体攻击。酶口袋中的碱性残基 (如 His 或 Lys) 通常先将底物的酚羟基去质子化, 使其成为更强亲核体, 再驱动  $\text{S}_{\text{N}}2$  机制完成甲基转移。

反应机理可概括如下:

1. O-MT 活性位点中的碱性侧链去质子化底物的酚羟基, 生成酚氧阴离子;
2. 酚氧阴离子攻击 SAM 上的甲基碳, 发生  $\text{S}_{\text{N}}2$  反应;
3. SAM 转化为 S-腺苷高半胱氨酸 (S-adenosyl-L-homocysteine, SAH), 底物得到一个新的甲基。

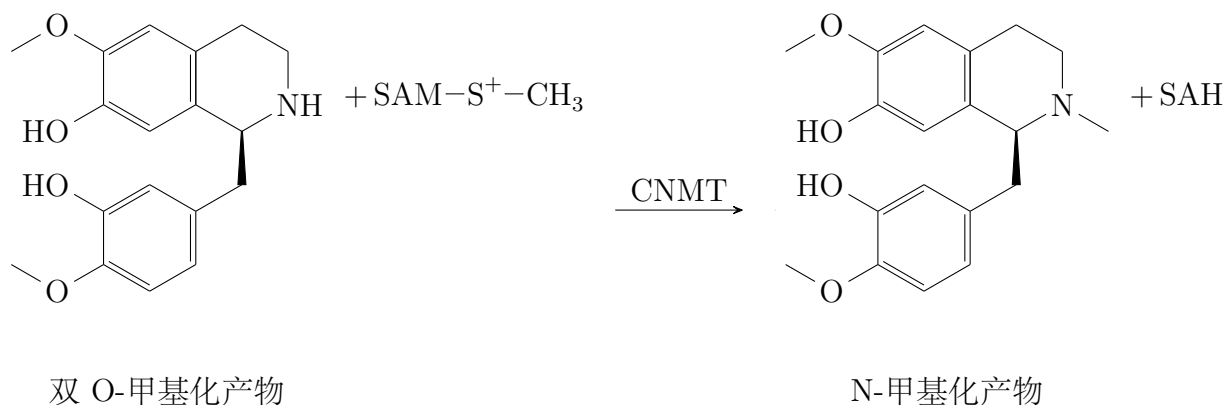
两个酚羟基在相应的 O-MT 催化下依次甲基化, 其总体反应式可表示为:



### 4.3.3 N-甲基化: CNMT 催化的三级胺形成

在两个酚羟基完成 O-甲基化之后, 底物的氮原子仍处于二级胺状态。接下来的关键步骤是由衡州乌药碱 N-甲基转移酶 (coclaurine N-methyltransferase, **CNMT**) 催化的 N-甲基化反应, 将二级胺转化为三级胺。该步骤同样以 (S)-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 作为甲基供体。

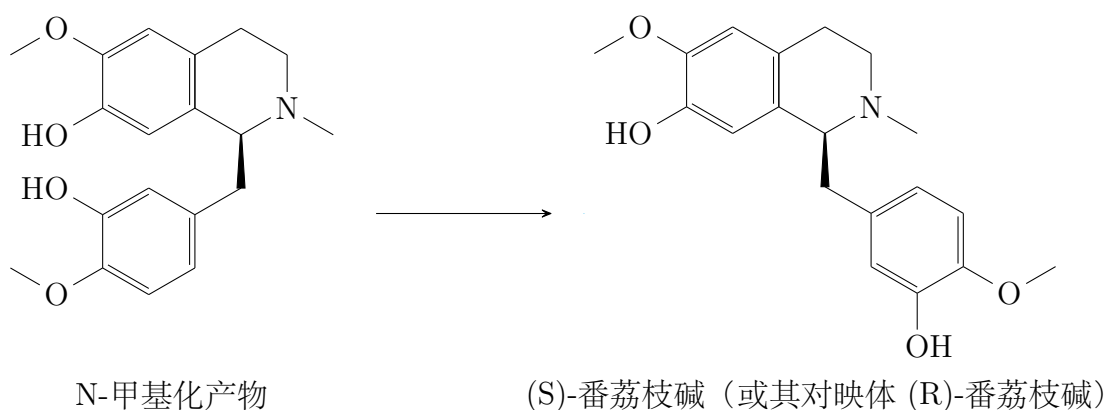
与 O-甲基化相同, CNMT 利用 SAM 上带正电的硫原子激活甲基碳, 使其在酶活性位点中成为良好的亲电中心。底物的氮原子在酶口袋的定位作用下表现出足够的亲核性, 从而通过典型的  $\text{S}_{\text{N}}2$  途径完成甲基转移。



该反应不仅完成了三级胺的构建，也对后续骨架重排步骤具有重要意义：三级胺的存在使分子在氧化过程中更易发生构型迁移（epimerization）与后续的酶促环化反应，为形成多种苄基异喹啉类生物碱的核心结构打下基础。

#### 4.3.4 氧化-还原驱动的构型迁移：N-甲基化后的立体化学不稳定性

在 O-甲基化与 N-甲基化完成后，底物已具备典型的 1,2,3,4-四氢异喹啉 (tetrahydroisoquinoline, **THIQ**) 骨架，氮原子处于三级胺状态。这一结构在化学上稳定，但其手性中心（位于  $\alpha$ -碳）在生理条件下呈现显著的构型可逆性（epimerization tendency）。这种可逆性源于 **THIQ** 三级胺能够进入氧化-还原循环：氧化步骤使  $\alpha$ -碳暂时失去手性，而随后的还原步骤又可从任意一面加氢，从而生成 (*S*) 或 (*R*) 构型的混合物。对于本反应，其立体化学可发生如下变化：



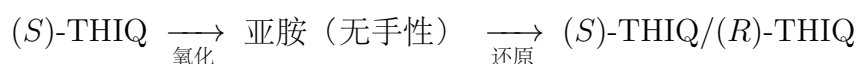
这一特殊的立体化学行为在苄基异喹啉类生物碱 (BIA) 的生物合成中尤为重要。它为后续多条分支（原小檗碱类、青黛类、血根碱类以及 morphinan 类等）提供了潜在的构型“重置”机制，使不同分支在同一中间体的基础上实现多样化立体化学延展。

本小节讨论的是一种**所有 BIA 都共有的化学现象**，即 **THIQ** 骨架在三级胺状态下天然具有的氧化-还原可逆性，而非特定于罂粟或某一类植物的专属酶反应。理解这一点有助于将构型可逆性视为 BIA 化学性质本身，而不是某条途径的特化例外。

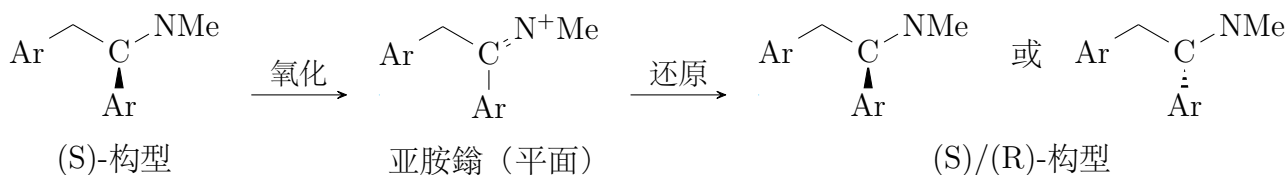
**三级胺结构更易进入氧化-还原循环。**当氮原子由二级胺 (-NH-) 被甲基化为三级胺 (-NMe-) 之后， $\alpha$ -碳（手性中心）的化学环境发生了根本性变化：

1. N-甲基化增强氮原子的给电子性，使邻位  $\alpha$ -C-H 更易被弱氧化剂（如金属离子、黄素、P450 活性氧）活化；
2. 氧化后生成亚胺或亚胺鎓中间体 (C=N 或 C=NH<sup>+</sup>)；
3. 亚胺鎓中心呈  $sp^2$  平面几何结构，手性信息暂时丢失；
4. 随后的还原步骤可从 *re* 面或 *si* 面任意一侧加氢，从而恢复为 (*S*) 或 (*R*) 构型。

这一过程可抽象为：

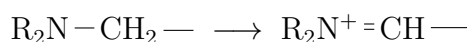


其中第一步导致手性中心「变平」, 第二步导致构型重新分配, 如下所示:



此类氧化-还原驱动的构型迁移是 THIQ 骨架的普遍化学性质, 也是解释 BIA 分支多样性的关键化学基础。

**为什么 N-甲基化之后才变得容易?** N-甲基化提升氮原子的给电子性, 使  $\alpha\text{-C-H}$  的活化能垒显著降低, 从而使三级胺 THIQ 更易在弱氧化条件下经历如下过程:



这一亚胺鎓中间体具有:

- $\text{sp}^2$  平面几何;
- 手性中心完全丢失;
- 易被 NADPH/NADH 类还原酶选择性还原。

因此, 只要细胞内存在弱氧化剂 (如 FAD、P450、金属离子、醌类), 三级胺的 THIQ 骨架即可进入可逆的“手性丢失-恢复循环”。

**立体化学的最终命运取决于后续酶。** 氧化-还原循环本身不会决定最终构型, 它仅提供构型可逆性:

- 氧化步骤移除手性中心;
- 还原步骤决定生成 (S) 或 (R);
- 因此最终产物的立体化学由后续还原酶的立体选择性所决定。

不同植物的差异体现在:

- 某些植物 (如黄连 *Coptis chinensis*、血根草 *Sanguinaria canadensis*) 仅含使番荔枝碱恢复为 (S)-构型的还原酶;
- 而另一些植物则进化出了可生成 (R)-构型的还原途径。

但无论如何, 构型可逆性本身是 N-甲基化后 THIQ 的普遍化学性质, 而非某一物种的特化特征。这一性质为下一节讨论的物种特异分支 (尤其是 morphinan 途径) 提供了化学基础。

## 4.4 由番荔枝碱为中心的苄基异喹啉类生物碱分支途径

上一节讨论了 THIQ 骨架在 N-甲基化之后所呈现的构型可逆性，表明番荔枝碱在生理条件下可经历“手性暂失—立体重建”的氧化-还原循环。这一性质不仅解释了其自身构型的灵活性，更使番荔枝碱成为 BIA 生物合成中最具可塑性的代谢节点。

事实上，无论其后形成的是原小檗碱、阿朴啡、生物防御相关的血根碱，还是具有药理活性的吗啡类生物碱，均以番荔枝碱为核心出发点，通过一系列氧化偶联、环化、骨架重排与立体选择性还原反应形成复杂多样的化学结构。

为叙述清晰，以下从番荔枝碱的代谢特性、主要分支类型、化学驱动力与物种特异性等方面展开。

### 4.4.1 番荔枝碱作为苄基异喹啉类生物碱的代谢枢纽

番荔枝碱被普遍视为 BIA 生物合成的中心中间体 (metabolic hub)。这一地位主要源于两个方面：其一，THIQ 骨架具有高度的化学可塑性，能够参与多种氧化偶联、亲电重排以及氢迁移反应；其二，上一节所讨论的构型可逆性使得番荔枝碱的手性中心在生理条件下能够暂时进入平面、无手性的状态，从而使后续反应不受单一构型的限制。

需要强调的是，尽管多数 BIA 分支以 (*S*)-番荔枝碱作为主要前体，但并非所有分支均从 (*S*)-构型直接出发。吗啡类 (morphinan) 途径便是一个典型例外，其关键折叠与环化步骤严格要求 (*R*)-番荔枝碱。因此，自然界普遍依赖 STORR 融合酶将 (*S*)-番荔枝碱转化为 (*R*)-番荔枝碱，再由后者进入 morphinan 类特有的多步氧化-还原与骨架重排过程。

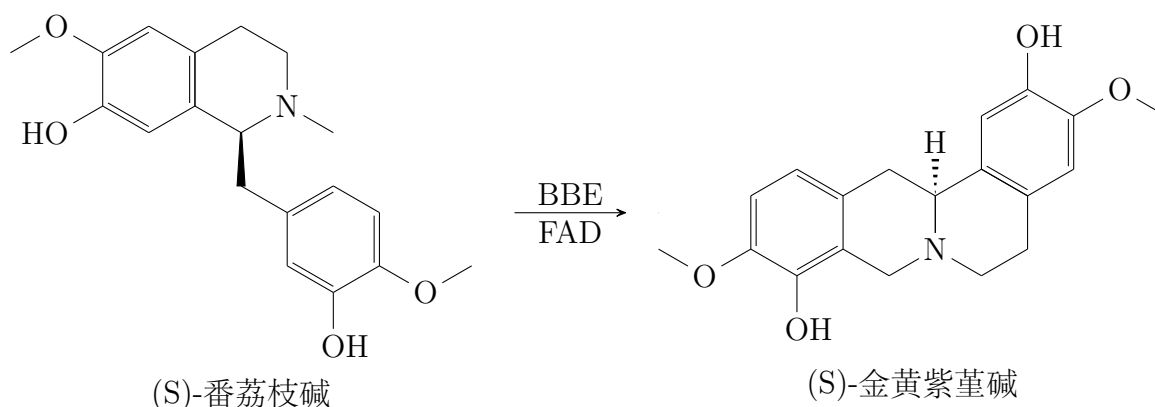
综上，番荔枝碱的中心性并不在于所有分支均使用同一构型的番荔枝碱，而在于其 THIQ 骨架与电子结构能够为多条生物合成路径提供共同且高度反应性的化学基础。

从番荔枝碱出发，BIA 生物合成可大致分为四条主要分支：原小檗碱 (protoberberine) 类、阿朴啡 (aporphine) 类、血根碱 (benzophenanthridine) 类，以及吗啡 (morphinan) 类。各分支所经历的氧化偶联、重排与环化方式高度多样，充分体现了番荔枝碱在化学反应上的多面性。

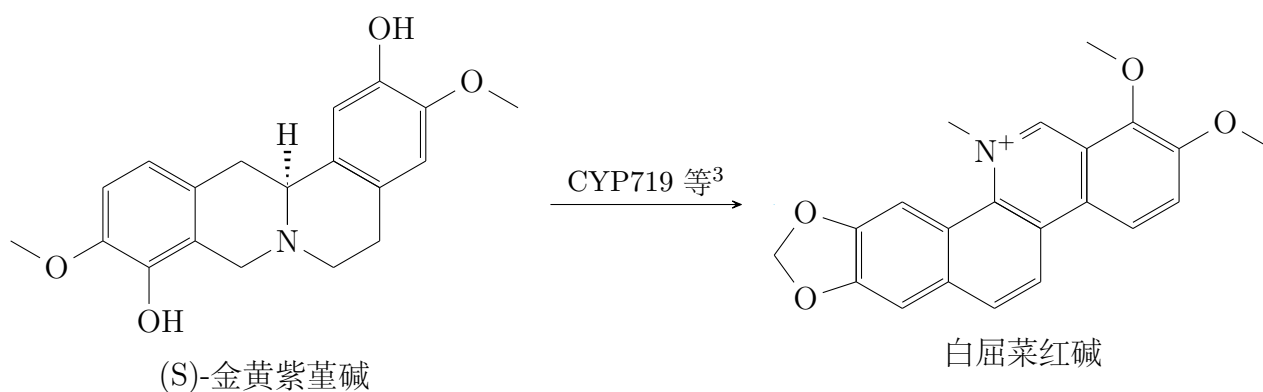
### 4.4.2 原小檗碱途径

原小檗碱类 (protoberberine alkaloids) 以 (*S*)-番荔枝碱为起点，其中首个关键步骤由黄连素桥酶 (berberine bridge enzyme, **BBE**) 催化，是 BIA 生物合成网络中研究最为透彻的氧化偶联反应之一。BBE 属于 FAD 依赖型氧化酶，通过对苄基碳进行单电子抽取并进一步氧化，使其生成高能的苄基自由基与苄基碳正离子中间体。随后，这一碳正离子被邻位酚氧负离子从特定构象方向进攻，形成新的 C-C 键，从而将原本可自由旋转的苄基侧链「冻结」进 THIQ 核心，生成具有特征「黄连素桥」结构的金黄紫堇碱 (scoulerine)。

该氧化-偶联步骤具有显著立体选择性，(S)-番荔枝碱的三维排布更有利于中间体的定向进攻与合理过渡态的形成。因此，scoulerine 与番荔枝碱在三维构型上差异显著，这一步构成了从柔性 THIQ 骨架到刚性原小檗碱类结构的典型「骨架冻结」(scaffold rigidification) 事件。



金黄紫堇碱随后进入由 CYP719 等氧化酶<sup>2</sup> 所介导的连续氧化反应。通过逐步脱氢、电子重排与芳构化，THIQ 骨架的 B/C 环由部分饱和和逐渐转化为完全芳香化的稠合结构。在此过程中，原有的 Csp<sup>3</sup> 手性中心被氧化为 Csp<sup>2</sup>，立体信息被彻底抹除；氮原子进一步被氧化为季铵型 N<sup>+</sup>，其正电荷在整个多环体系中离域。最终形成的白屈菜红碱 (chelerythrine) 为高度平面化的苯菲啶鎓型骨架。



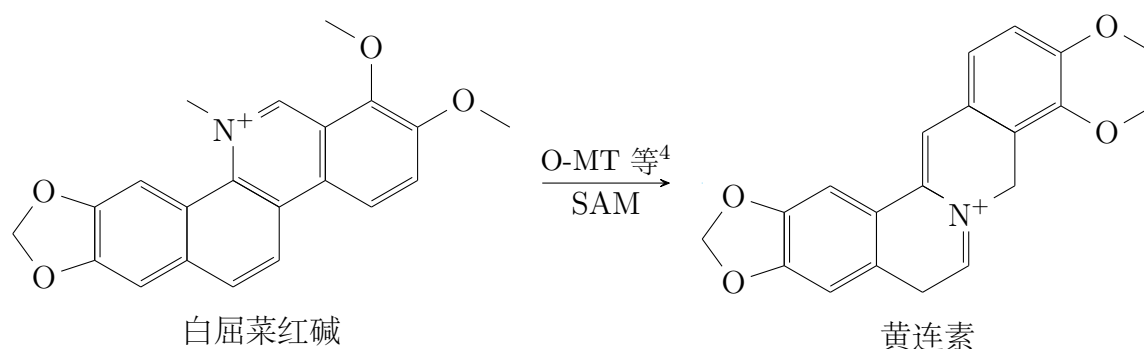
值得注意的是，这一从 (S)-金黄紫堇碱到白屈菜红碱的转化，同样涉及前文所述“手性中心氧化变平—再还原/芳构化”的化学逻辑，只是此处最终产物不再恢复新的手性中心，而是被锁定为平面化的季铵阳离子结构。

在此基础上，O-甲基转移酶 (O-MT) 利用 SAM 对关键酚羟基进行逐步甲基化，提高芳环电子密度并增强骨架共轭。与此同时，氮原子在相关氧化酶的作用下被进一步氧化与甲基化，最终形成稳定的季铵离子，从而确立原小檗碱 (protoberberine) 类的永久正电荷特征。黄连素

<sup>2</sup>该步骤并非单一酶完成。在不同 BIA 植物中，通常由 CYP719、其他未完全注释的 P450 (如 CYP80/A、CYP3A 等)，以及 FAD 依赖氧化酶和部分脱氢酶协同完成，依次实现 C-H 氧化、C-N 邻位脱氢、亚胺/亚胺鎓形成与环系芳构化，从而构建白屈菜红碱的苯菲啶鎓 (benzophenanthridinium) 型骨架。

<sup>3</sup>CYP719 只是主要参与者之一。该步骤由多类 P450 (如 CYP719、CYP80、CYP3A 等)、FAD 氧化酶及部分脱氢酶协同完成，负责连续氧化、脱氢与芳构化，最终形成季铵型苯菲啶鎓骨架。

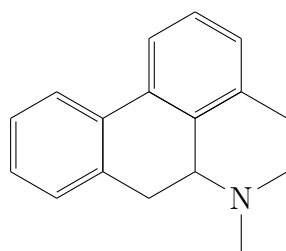
(berberine) 因此呈现高度平面化的稠合多环结构, 其氮正电荷在整个环系中高度离域, 是其抗菌、抗炎与抗病原体活性的关键电子特征。



原小檗碱途径广泛存在于黄连 (*Coptis chinensis*)、黄柏 (*Phellodendron amurense*) 等 BIA 富集植物中, 是其抗菌、抗炎及抗病原体活性的主要化学基础。

### 4.4.3 阿朴啡途径

阿朴啡类 (aporphine alkaloids) 是一大类具有 6-6-6-5 稠合环系的苄基异喹啉类天然产物, 其核心骨架由三个芳环与一个含氮部分饱和五元环稠合而成。典型产物包括木兰花碱 (magnoflorine)、荷叶碱 (nuciferine) 等, 其结构特征 (如下所示) 为: 一个类似菲 (phenanthrene) 的三环芳香单元与一个由二氢异喹啉 (dihydroisoquinoline) 重排而来的五元环相连, 从而形成具有明显空间刚性的四环体系。这类化合物在生理上具有神经调节、抗氧化、抗炎等多种生物活性。

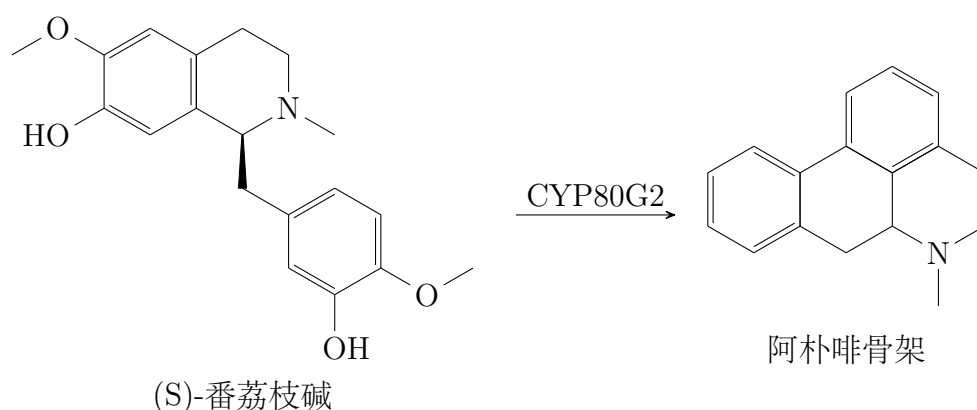


阿朴啡

阿朴啡骨架的形成主要依赖 CYP80 家族 P450 酶, 尤其是 CYP80G2。该类酶首先对 (*S*)-番荔枝碱的邻位酚氧基进行一电子氧化, 生成苯氧自由基; 同时, 苄基侧链中的苄氧基或酚氧基可在同一催化循环中被活化为自由基。随后, 两自由基发生分子内 benzyl-aryl 偶联, 在 C-C 键构建的同时重新组织异喹啉环中的电子密度与局部几何结构, 最终形成阿朴啡类特征的 6-6-6-5 稠合骨架。该过程是典型的 P450 介导自由基偶联成环, 与依赖碳正离子的原小檗碱途径存在显著的机制差异。

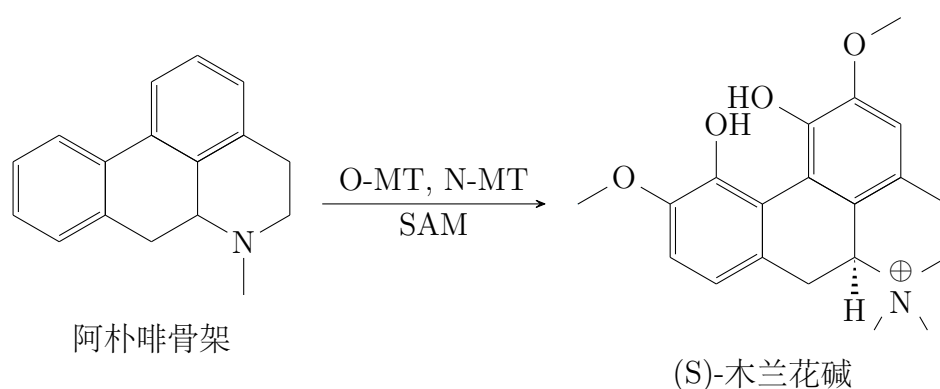
<sup>4</sup>白屈菜红碱向黄连素的转化涉及多个 O-甲基转移酶 (如 6-OMT、4-OMT、CNMT 等) 及参氮氧化与季铵化的氧化酶。这些酶协同完成酚羟基甲基化、N-氧化与季铵离子形成, 使骨架由苯菲啶鎓型进一步稳定为典型原小檗碱类季铵型结构。

在 BIA 生物合成网络中, 阿朴啡骨架主要由 (*S*)-番荔枝碱经 CYP80G2 等 CYP80 家族 P450 酶催化形成。该类酶首先对番荔枝碱的邻位酚羟基进行一电子氧化, 生成苯氧自由基, 随后诱导苜基片段与芳环之间发生分子内 benzyl-aryl 偶联, 构建新的 C-C 键, 从而由线性 THIQ 骨架转化为具有阿朴啡特征的 6-6-6-5 稠合骨架。该过程属于典型的 P450 介导自由基偶联成环, 而非经由苜基碳正离子途径。

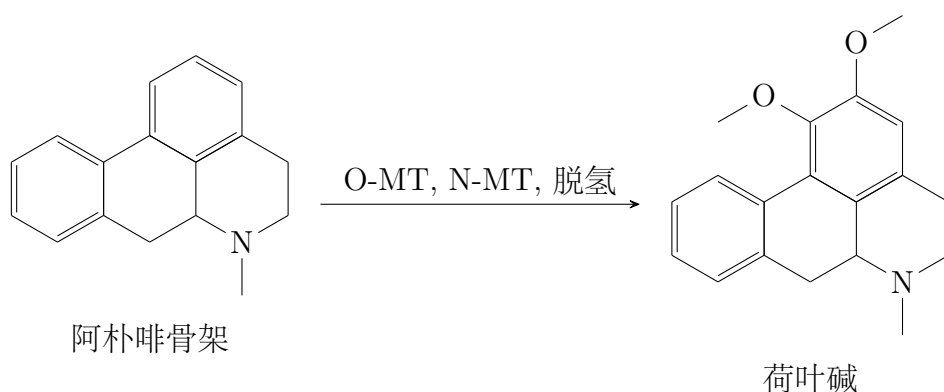


这一成环反应对底物构型具有严格要求。(S)-番荔枝碱能够在三维空间中使苜基侧链与邻位芳环呈现适宜的几何靠近, 使得形成自由基后能够进入一个有利于 C-C 偶联的过渡态; 而 (*R*)-构型则无法满足这一构象要求, 因此通常不能作为 CYP80G2 的有效底物。从构型控制角度来看, 阿朴啡途径与原小檗碱途径均表现出显著的立体择一性, 但二者的底层电子机制截然不同: 前者为自由基偶联驱动成环, 后者为苜基碳正离子机制驱动骨架冻结。

自由基偶联生成的阿朴啡核心骨架通常仍包含若干未氧化的酚羟基与部分饱和结构, 其后续可由 O-甲基转移酶 (O-MT) 与 N-甲基转移酶 (N-MT) 进一步修饰。例如, 木兰花碱的形成需要 O-MT 对酚羟基进行甲基化, 并由 N-MT 对氮原子进行甲基化, 使其转化为季铵型结构, 从而赋予其更高的水溶性与更稳定的电子结构。

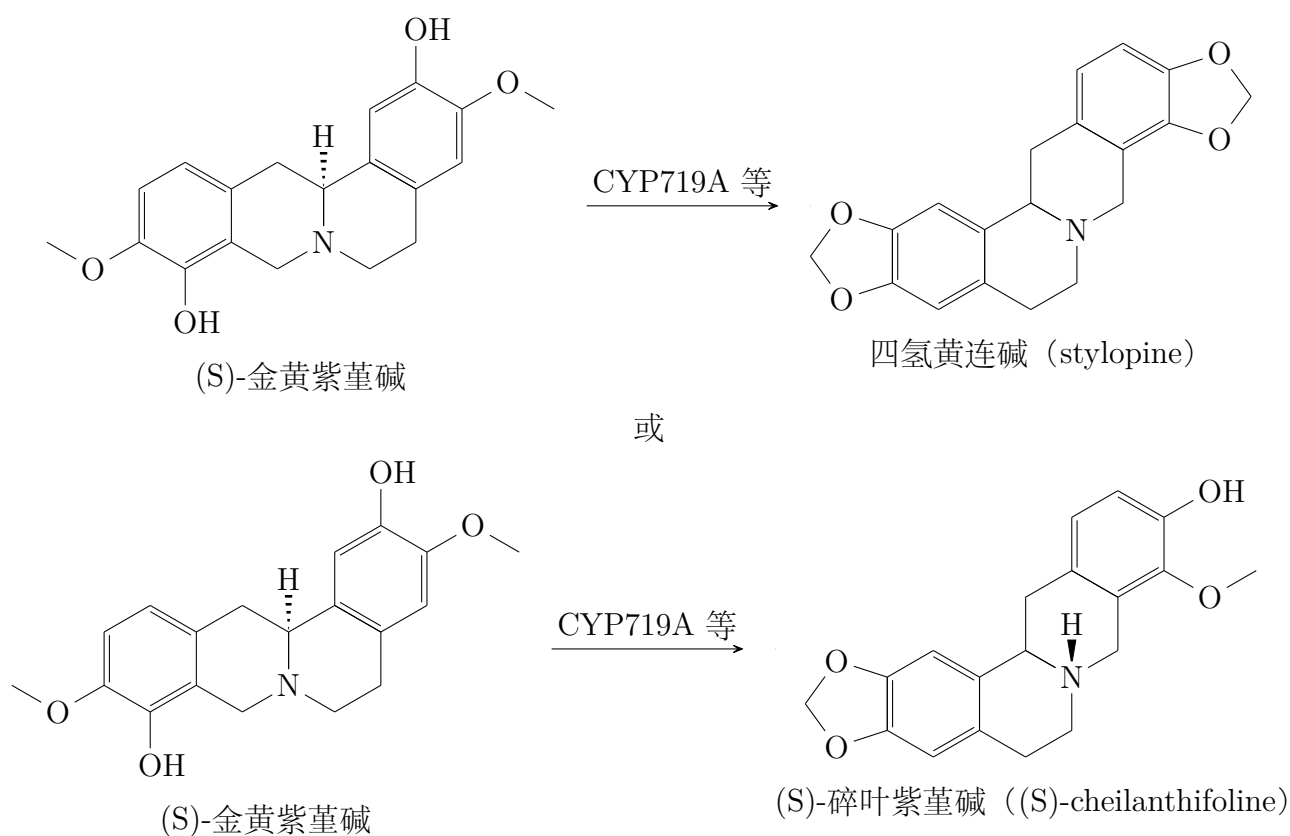


与季铵型的木兰花碱不同, 荷叶碱代表了另一类中性阿朴啡的修饰路径。在该分支中, 阿朴啡骨架同样经历特定 O-甲基转移酶对酚羟基的甲基化, 但氮原子通常仅发生一次 N-甲基化而不进一步季铵化, 并伴随额外的脱氢与芳构化, 使异喹啉部分完全芳香化并保持三级胺形式。由此得到的荷叶碱具有更高的疏水性和膜通透性, 在多种植物中被认为具有显著的中枢神经调节活性。



#### 4.4.4 血根碱途径

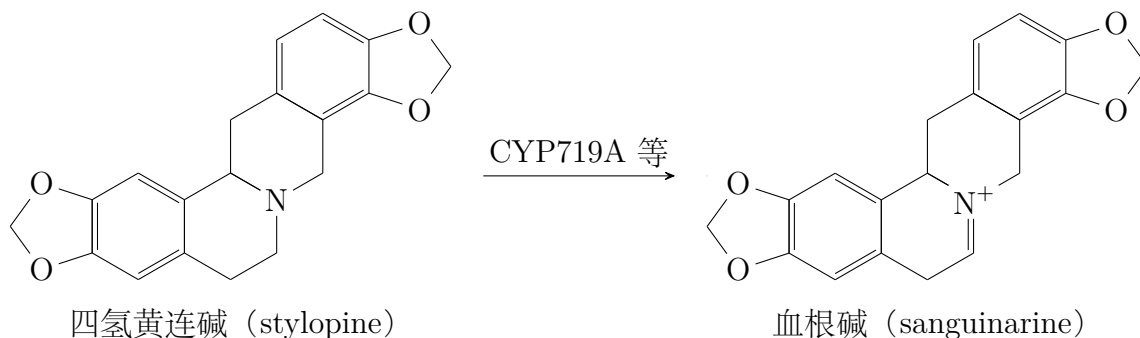
血根碱类 (benzophenanthridine alkaloids) 以 BBE 产物金黄紫堇碱为主要前体, 其特征性骨架为 6-6-6-5 稠合体系的苯菲啉 (benzophenanthridine) 或其季铵型苯菲啉鎓 (benzophenanthridinium)。该类骨架的形成需要较高度度的氧化, 其化学本质可概括为: 对金黄紫堇碱的苯氧基团、苄基片段及异喹啉部分进行连续氧化、脱氢与电子重排, 使部分饱和的原小檗碱框架逐步转化为完全芳构化的大共轭体系。总体反应可表示为:



该途径的早期步骤通常由 CYP719A 等 P450 酶<sup>5</sup>介导, 通过邻位酚氧自由基形成与多步脱氢, 使 B/C 环发生深度芳构化。在此过程中, 原有的 Csp<sup>3</sup> 碳中心逐渐被氧化为 Csp<sup>2</sup>, 局部立

<sup>5</sup>不同含 BIA 植物中该步骤常由多类 CYP719、CYP80 以及部分二氧合酶、FAD 氧化酶共同完成。主要反应包括苯氧基—电子氧化、C-H 活化、C-N 或 C-O 邻位脱氢、亚胺/亚胺鎓中间体形成, 以及芳环重构等, 从而逐步建立苯菲啉型骨架的平面共轭体系。

体信息被完全抹除，而氮原子经进一步氧化最终形成季铵型  $N^+$ ，其正电荷在整个稠合体系中离域，赋予血根碱类高度的电子亲和性与化学反应性。



#### 4.4.5 吗啡途径：从 (R)-番荔枝碱到吗啡类生物碱的复杂转化

与前三类以 (*S*)-番荔枝碱为起点的途径不同，morphinan 类生物碱的生物合成严格依赖 (*R*)-番荔枝碱。植物中先由 STORR 融合酶将 (*S*)-番荔枝碱立体翻转为 (*R*)-番荔枝碱，再经 SalSyn、COR、T6ODM、CODM 等多种氧化-还原酶作用，完成吗啡骨架特有的折叠与多环构建。

该途径的特化性十分显著，目前主要在罂粟属 (*Papaver somniferum*) 中发现。最终产物包括 morphine、codeine 等一系列具有强生理活性的天然产物。

## 第 5 话 Tropane 生物碱：从鸟巢草到可卡因的生物合成

---

tropinone、tropane ring、Cope rearrangement enzyme 模拟等



## 第 6 话 吲哚类生物碱与致幻分子的天然来源

---

色氨酸 → tryptamine psilocybin / psilocin 路径 DMT 生物合成 (氨基转移 + N-甲基化)  
LSD 原型 (麦角菌的 alkaloid pathways)



## 第7话 嘌呤类生物碱：咖啡因、茶碱与中枢兴奋

---

xanthine skeleton 甲基化路径 (SAM-dependent MTs) 腺苷受体阻断的化学原理 s



## 第 8 话 其他天然精神活性物质

---

Kavalactones (卡瓦) Salvinorin A (鼠尾草素 A, 无氮生物碱, 独特) Kratom (密特拉吉宁) Capsaicin (辣椒素的 TRPV1 作用)



## Part III

# 现代精神药物的结构与机理



## 5-HT 系统药物

---



## 第9话 SERT 与 SSRIs: 分子识别、药物结构与血清素调控

---

受体 vs 转运体 SSRIs 的共同骨架特征 各代 SSRIs 的结构差异 (fluoxetine、sertraline、paroxetine、escitalopram) 副作用来源的化学本质 (CYP 抑制、pKa、组织分布)



## 第 10 话 SNRIs、NDRIs 及其他抗抑郁药

---

NE-DA 系统基础 duloxetine、venlafaxine、bupropion 的结构分析三环类抗抑郁药 (TCA)  
为何副作用多 MAOI 与 serotonin syndrome 的机理

## GABA 系统与苯二氮草类

---

# 第 11 话 苯二氮草 (BDZ) 的结构、合成逻辑与效应

---

GABA-A 受体的氯离子通道化学 BDZ 的 5-位、7-位取代模式 BDZ 的 SAR 图谱 BDZ + 酒精 = 协同抑制的分子基础

## 多巴胺与抗精神病药物

---

# 第 12 话 抗精神病药 (APD) 的结构与 D 拮抗作用

---

phenothiazines butyrophenones (如 haloperidol) atypical APDs 的双受体机制: 5-HT<sub>2A</sub> / D EPS、不良反应的生化基础

## 其他现代精神药物

---

## 第 13 话 致幻剂 (psychedelics) 与 5-HT<sub>2A</sub>: 结构与受体活化

---

LSD、psilocin、DMT 的结构比较为什么 DMT 这么短效 (MAO 代谢) 基于结构的致幻活性预测



# 第 14 话 大麻类 (Cannabinoids) 与内源性 类大麻素系统

---

THC、THCA、CBD 的结构差异 CB1 受体的脂质配体偏好 CBD 为什么不“high”



## Part IV

# OD 的化学机制与解毒剂



# 第 15 话 呼吸抑制、血清素风暴、心律失常： 从分子看 OD 的本质

---

阿片类 OD：脑干 受体 BDZ + 酒精协同作用 SS + 高剂量 SSRI + MAOI 卡痛、右美沙芬、组合 OD



## 第 16 话 解毒剂与拮抗剂：纳洛酮、氟马西尼等的结构与机理

---

为什么 naloxone 比 morphine 更快、更强（反向激动）flumazenil 的结合模式 receptor competition 的化学模型

