

海洋药源生物学的发展趋势与关键问题

DEVELOPING TREND AND KEY PROBLEMS OF MARINE PHARMACOGNOSY

严小军

(中国科学院海洋研究所 青岛 266071)

1 海洋药源生物学的发展趋势

海洋活性物质的研究仅有 40 多年历史,却充满了传奇色彩。早期成功的例子有很大的偶然性,但都形成了巨大产业,如 20 世纪 50~60 年代发现的头孢霉素、海绵核苷、沙蚕毒素等。真正兴起的海洋天然产物热潮要追溯至 1964 年于日本京都召开的第三届天然产物化学国际会议。日本名古屋大学的平田、美国哈佛大学的 Woodward、美国斯坦福大学的 Musher 及日本京都大学的津田小组同时发表了河豚毒素的化学结构,引起轰动。1969 年,Weinheimer 等从加勒比海域的单向从柳珊瑚 *Plexaum honomalla* 中发现了当时极为昂贵的 15-PGA₂,当时的泰晤士报为此发表一幅漫画:一位商人乘坐小船去加勒比海探险,淘取比黄金还贵的前列腺素,美国由此首次提出“Drugs from Sea”。1968 年, Pettit 小组在大量采集的海洋生物中,发现强烈抗肿瘤活性海洋生物总合草苔虫,经过 13 a 的连续努力,终于阐明其活性成分 Bryostatin 1 的化学结构。Rinehart 小组在 1974 年及 1978 年再次对 1 500 种海洋生物进行大规模的筛选,发现具有强烈抗肿瘤活性成分 Dide min B,并率先进入临床研究。

迄今发现的新型结构海洋天然产物超过 6 000 个,申请专利保护超过 600 个,多个海洋活性物质成为不可替代的工具性药物:河豚毒素和石房蛤毒素是作用类似的钠离子通道阻滞剂,短裸甲藻毒素是钠离子通道激活剂,刺尾鱼毒素是钙离子通道激活剂。大田软海绵酸是常用的肿瘤促进剂。多种海洋天然产物研究已经进入临床阶段。根据 Medline 联机检索,至少已经有下列海洋天然活性化合物进入了临床研究阶段。包括 Bryostatin 1, Dide min B, Dolastatin 10, Discodermolide, Halomon, Manoalide, Halichondrin B, EF743, Pseudopterosin 等,这些化合物的结构、生物源十分多样化。临床研究及药理学研究证实:海洋天然产物不仅具有独特的化学结构,而且具有高效的活性和特殊的药理作用机制。

从海洋药源生物学的发展趋势来看,有以下两个特点:

(1) 海洋药源生物及其活性物质的发现方兴未艾。由于许多海洋生物特殊的生存环境及生物的独特性,特别是低等海洋生物的多样性,使许多海洋生物在复杂的生存环境与长期的进化过程中能够生产许多陆地生物所没有的具有独特结构的化合物,这些化合物具有多种生物活性,如抗肿瘤、抗细菌、真菌及心血管活性的海洋药物、海洋天然抗氧化剂、海洋紫外辐射屏蔽物质。海洋生物的门类、种类的数量都是陆地生物所无法比拟的,其采集难度也是采集陆地生物所无法比拟的。到目前为止,取得成功的海洋药源生物主要集中在抗肿瘤方面,所筛选过的海洋药源生物数量还十分有限,因此,可以预见,随着筛选模型的不断增加,筛选生物种类、数量的不断增加,更多的海洋新型活性物质将会被发现。对于一个仅有几十年历史的学科来说,比较系统地阐明海洋生物累积活性物质的结构类别、生源关系、生物合成途径及其生态学意义、药理学作用才刚刚开始。

(2) 海洋药源生物学所取得的巨大成就正在孕育着一个巨大的现代海洋药物产业。

海洋药源生物所提供的高活性、特殊作用机制的新型化合物为海洋药物产业提供了具有特殊吸引力的产业化舞台。这个巨大的海洋生物活性的产业正在脱颖而出,其中某些成分已经形成了一定规模的生物高技术产业,如海藻碘、不饱和脂肪酸、类胡萝卜素、海洋生物多糖、植物生长促进、抗氧化抗辐射保健产品、化妆品等。多种进入临床阶段的抗肿瘤、抗爱滋病海洋药物也会在不远的将来实现巨大的产业。

2 海洋药源生物学的关键问题

2.1 海洋药源生物分布的特殊性

收稿日期:2000-08-21;修回日期:2001-01-08

从表 1 可以看出,许多海洋药源生物具有地理分布的特殊性。因此,我国也应该特别强调特有海洋药源生物的活性物质研究。根据《中国海洋生物种类与分布》,我国的海洋生物从菌类至兽类,共确认 20 278 种。我国沿海具有许多独特的海洋药源生物,例如,马尾藻属褐藻在世界上共发现 400 种,而我国沿海就有 130 种,其中 60 多种是我国首先鉴定的新种,马尾藻

源生物资源中发现针对人类重要疾病种类及过程(如抗肿瘤、抗炎症、治疗肝炎或糖尿病等)的高活性品种及具有药物开发价值的新型活性化合物,摸清我国特有的高活性海洋生物品种及活性物质的化学与药理学基础,基本建立品种、标本、药理活性、活性物质、分布资源相互关联的我国海洋药源生物资源信息库,通过适当的分类鉴定、活体保存技术,建设具有海洋药物产业化发展前景的重要海洋药源生物种质库。形成高度集成的知识产权,为今后的海洋活性物质与国际研究开发同步打下基础。在形成的我国海洋药源生物资源信息库过程中,可以形成多项新型药物先导化合物专利,所形成的知识产权在今后进行产业化开发的有偿技术转让过程中具有重要的经济价值。国际上,药物领域的专利授权一般可以达到上百万美元。所形成的特有高活性品种种质库不仅是继续产业化研究开发的基础,同时也在合作开发时同样具有巨大的经济潜力。

表 1 重要的海洋药源生物

生物	门类	药物成分	我国分布
<i>Bugula neritina</i>	苔藓动物	Bryostatins	有
<i>Trididemnum solidum</i>	海鞘	Didemnins	无记载
<i>Dolabella auricularia</i>	海兔	Dolastatins	有亲缘种
<i>Discodermia dissoluta</i>	海绵	Discodermolide	无记载
<i>Luffariella variabilis</i>	海绵	Manoalide	无记载
<i>Portieria hoermhannii</i>	红藻	Halomon	有
<i>Halichondria okadai</i>	海绵	Halichondrin B	有亲缘种
<i>Ecteinascidia turbinata</i>	海鞘	ET-743	无记载
<i>Pseudoptero gorgia elisabethae</i>	软珊瑚	pseudopterosin	无记载

属褐藻已经发现含有高效的抗氧化剂,如果能够从中发现更有价值的海洋活性物质先导化合物,那么这种独有品种的种质优势就会得到发挥。因此,我国的海洋生物分类学研究中应该重视特有资源的保护与保存。

2.2 海洋药源生物的优中选优与知识产权

我国虽然提出海洋活性物质有 10 多年了,在海洋活性领域已经取得了许多成绩,特别是在海洋多糖药物、海洋天然抗氧化剂、海洋生物高度不饱和脂肪酸以及海洋微藻活性物质方面取得了重要成就,但在研究与技术开发的标准化方面,尚无法与国际接轨,实际存在的问题还很多,如研究方法不正规、活性筛选不完全、某些药物的结构根本无法阐明等。特别是大规模的活性筛选工作比较滞后,无法保证优中选优。而优中选优则是产业化开发的最重要理论基础。

由于最近几年来自动化、高通量药理筛选模型及筛选系统的迅速发展,天然产物筛选的数量和活性的种类正在迅速扩大,而微量结构分析技术的发展使许多十分复杂的天然产物结构迎刃而解,许多先进国家正在建立与之相关的药理筛选数据库和天然产物分子资源库。可以肯定,未来 10 a 左右,是我国建立我国独有的海洋药物研究开发基础的关键阶段,一旦错失,则可能错过最容易取得成果的黄金时期。

我国海洋活性物质领域的重要问题是至今还没有进行海洋生物资源药理活性的数据库与资源库建设,因此,所发现的具有知识产权的新型活性物质寥寥可数。应该在中国沿海系统采集海洋药源生物,建立针对海洋药源生物的高通量活性筛选模型,如现场活性检测技术、DNA 芯片检测技术等。从我国海洋药

2.3 海洋药源物质的产业化关键技术

在实现自主知识产权的基础上,还应该加强海洋药源物质的产业化关键技术的研究,特别是海洋生物活性物质大规模分离、提取的生化工程技术以及海洋生物活性物质生产的新方法,实现海洋生物资源持续利用与生物技术相结合的产业化。前者是产业化的技术保证,后者是产业化新技术形成的源头。海洋生物活性物质在生源合成、代谢及累积过程中的不统一性,即首先发现海洋活性物质的生物不一定是最初的生产者,而是通过特定的食物链传递及累积修饰而形成的。例如,已经证明河豚毒素是由细菌产生的,许多贝类中发现的海洋生物毒素是由甲藻产生的;最近 Hamigan 等从海洋蓝藻 *Siphocapsa hydroides* 中发现了海兔毒肽 Dolastatin 10 的结构类似物——Siphostatin 1,为活性物质的生产提供了多种可能的海洋生物技术路线。如天然资源采集加工、人工养殖药源生物、海洋生物的细胞工程及发酵工程。当然,生化技术仍然是实现产业化的最重要保证,对于天然药物来说,提取纯化技术的发展是降低生产成本、生产符合药品质量指标的关键。新型提取技术,如液膜法、微波法、特殊色谱技术等,在海洋药源物质的提取、浓缩、纯化过程中有待进一步发展。

在 21 世纪,我们可以确信,海洋药源生物将为人类健康、环境保护提供重要的物质来源,海洋药源生物学上下游的研究将更加一体化。

参考文献(略)

(本文编辑:谭雪静)