

当代杰出青年科学文库

DANGDAIJIECHUQINGNIANKEXUEWENKU

功能海洋生物分子 ——发现与应用

主 编/谭仁祥

副主编/石建功 郭跃伟 徐 琛



科学出版社

www.sciencep.com

内 容 简 介

本书系统介绍了海洋活性物质的主要研究内容和发展动态。全书共分两篇二十章。第一篇介绍了海洋活性物质的概念、发展前景、研究开发策略及分离技术、结构修饰、现代生物技术等的重要作用。第二篇介绍了从微生物、海藻、高等植物、腔肠及软体动物等海洋生物中发现的功能分子,并介绍了功能食品、生物材料、多糖寡糖类、酶制剂、蛋白多肽类、先导化合物、配位化合物等,展示海洋活性物质在食品、医药、农药、材料等领域的最新应用。

本书内容新颖,前沿性和实用性强,既可用作医药学、生物学、化学、材料学、海洋资源学、食品工程等专业技术人员和研究生的参考书,又可用作海洋药理学、食品化学等专业的教学参考书。

图书在版编目(CIP)数据

功能海洋生物分子:发现与应用/谭仁祥主编. —北京:科学出版社,2006
ISBN 978-7-03-017003-3

I. 功… II. 谭… III. 海洋生物-分子生物学 IV. Q178.53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 019488 号

责任编辑:霍春雁 吴伶伶 / 责任校对:张 琪
责任印制:钱玉芬 / 封面设计:耕者设计工作室

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 1 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007 年 1 月第一次印刷 印张:47 1/2

印数:1—3 000 字数:1 109 000

定价:120.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

《功能海洋生物分子 ——发现与应用》

编委会名单

主 编 谭仁祥

副主编 石建功 郭跃伟 徐 琛

编 委(按姓氏笔画为序)

马 明	马光辉	王 军	王友绍	王克夷	王斌贵
戈惠明	双惊雷	刘明韬	孙翠慈	杜昱光	李曙光
杨晓兵	吴俊华	何 磊	汪东风	林 生	林永成
尚小雅	居文政	徐 杰	徐石海	高亚辉	高向东
梁君荣	焦瑞华				

序

约占地球表面 71% 的海洋不仅蕴藏着丰富的矿物资源,而且是种类繁多的海洋生物的栖息家园。据统计,生活在海洋中的生物达 20 余万种,海洋每年可为人类生产约 30 亿 t 水产食品。海洋生物活性物质的结构多样性也远远超过陆生生物资源,并有望作为药用活性物质、生物信息物质、生物功能材料、功能食品等加以规模化生产和利用。尽管人们很早就认识了某些海洋生物的药值,但对海洋天然产物的深入研究还是始于 20 世纪 60 年代。随着“回归大自然”呼声的高涨,国际上很快形成了向海洋要药、研究海洋天然产物的热潮。近年来,对海洋天然产物的研究取得了可喜的成果,获得了数百种结构新颖、生理活性独特的化合物,其中许多具有抗菌、抗病毒、止血、抗凝血、抗肿瘤等药理活性。对海洋活性物质的研究已成为当前的热门课题。

我国具有辽阔的海域和丰富的海洋生物资源,是世界上研究开发和应用海洋药物最早的国家之一,这方面的悠久历史和成果积累已经奠定了具有我国特色的海洋药理学基础。尤其是近十几年来,这方面的研究工作不断加快,取得了一系列的可喜成果,快速提升了我国在海洋活性物质研究领域的水平和国际影响力。

目前,有关海洋生物活性物质的报道仅散见于专业杂志和各类手册、辞典中,在国内还鲜见有关海洋生物活性物质的系统、综合的专著。国内现已有的“海洋药物”的专著多局限于介绍海洋药物分子,尚未见到专门介绍海洋生物活性物质成分、功能的书籍。为了使海洋生物天然产物这一宝库得到合理的利用,谭仁祥教授等一批年轻有为的生物资源化学工作者,以他们敏锐的眼光和洞察力,密切跟踪海洋活性物质研究的前沿和进展,并结合各自实验室的研究工作,编写了《功能海洋生物分子——发现与应用》。该书比较系统、全面地反映了海洋生物活性物质研究的发展动态和最新资料,对海洋生物成分功能领域的新概念、新思路、新方法等给予重点介绍,特别是海洋生物成分的医药学功能。同时也将海洋生物成分的另一一些研究热点(如海洋生物材料、功能食品、多聚物降解等)编入该书,全面展现了本领域系统的研究内容和前沿动态。

在人类空前崇尚自然、呼吁绿色化学的今天,本人欣然提笔为之作序。相信该书的出版发行将对海洋生物资源相关的学科发展、科学研究、人才培养等都起到重要的指导和推动作用。

中国工程院院士

陈冀胜

2005 年 12 月

前 言

海洋不仅蕴藏着丰富的矿物资源,而且酷似一个莫大的自然保护区,养育着各种各样的海洋生物。现有研究成果表明:海洋生物的多样性及其生物活性物质化学结构的多样性远远超过了陆生资源,在药用活性物质、生物信息物质、功能食品类以及生物功能材料等方面具有非常良好的开发前景。人类认识和利用海洋生物的历史已十分悠久,特别是近 20 年来微量甚至痕量物质分析技术和高效率的生物学功能评价体系不断革新,加之生物反应器培养、基因工程、细胞工程等生物技术的应用,为持续而稳定地获取大量海洋生物源材料提供了可行途径。人们预计:在 21 世纪,功能海洋生物分子的研究、开发和利用将会取得飞速发展,一批以海洋生物活性物质为原料的高新技术产业在世界经济及社会发展中将产生重大的影响。

海洋活性物质研究的历史并不长,但得益于陆地天然产物研究的经验、基础和积累,在短短 50 多年的时间里,海洋活性成分的开发速度迅猛,取得了很多重要的研究成果。我国海域辽阔,海洋生物资源丰富。据初步统计,我国海洋生物经分类鉴定的有 2 万多种。其中,仅我国近海发现的具有药用价值的海洋生物就有 700 多种。许多具有免疫、抗炎、抗肿瘤、抗病毒以及作用于心血管系统和神经系统的生物活性物质先后被分离、提纯,并且已对其中部分先导化合物进行临床前的研究,一些海洋新药已进入临床研究。新的研究成果层出不穷,显示了我国海洋生物资源良好的开发应用前景。目前,迫切需要将相关的知识创新和技术革命加以系统化整理,旨在提炼精华、指导未来,并为海洋生物资源的科学利用提供有一定综合度的指导和参考。《功能海洋生物分子——发现与应用》一书就是在这样的需求形势下组织编写的。

为了使海洋生物资源得到更为合理的利用,本书将向读者展现本领域系统的基础知识和前沿动态。我们系统地介绍了海洋活性物质分离与鉴定、结构修饰、大分子降解、质量控制措施以及现代生物技术应用,总结和归纳了各种海洋生物中所发现的功能分子,并力争勾勒出功能海洋生物分子分布规律的雏形。对海洋生物分子在食品、医药、农药、材料等与人类生存发展密切相关领域里的应用都具有广泛的参考价值。本书大致按功能海洋生物分子发现和应用的一般规律谋篇分章,共分“理论与方法”、“发现与应用”两篇,共二十章。“理论与方法”篇主要介绍海洋生物所含物质的研究动态、分离技术、结构修饰、现代生物技术等在本领域所发挥的重要作用。“发现与应用”篇主要总结和归纳从各种海洋生物中所发现的功能分子,并力争在现有资料积累的基础上勾勒出功能海洋生物分子分布规律的雏形。同时,展示海洋生物活性物质在食品、医药、农药、材料等与人类生存发展密切相关领域里的应用。海洋生物活性物质的研究与应用涉及药学、精细化工、轻工、海洋生物等许多领域。因此,本书的适用面较广,既可用作天然产物化学、药物化学、药理学、资源学、食品工程、海洋生物学等专业技术人员和研究生的科研参考书,又可用作海洋药理学、食品化学等专业的教学参考书。

陈冀胜院士欣然提笔为本书作序。本书的出版得到了科学出版社领导和编辑的帮助和鼓励。在此谨表示衷心的感谢。

海洋生物活性物质研究内容广泛,发展迅速,我们仅是就目前自己可查找的相关文献资料,结合我们自己的研究工作而编写,难免挂一漏万,有些观点也只是一家之言,提出供大家讨论。兼之编者水平所限,不妥之处恳请读者批评指正。

南京大学功能生物分子研究所

谭仁祥

2005年12月

目 录

序 前言

第一篇 理论与方法

第一章 概念与特点	(3)
第二章 应用前景	(6)
参考文献	(16)
第三章 研究与开发	(18)
第一节 概述	(18)
第二节 海洋活性物质的作用靶点	(18)
第三节 海洋药物的开发	(23)
第四节 对瓶颈问题的思考	(26)
第五节 结语	(32)
参考文献	(33)
第四章 传统海洋中药	(38)
第一节 概述	(38)
第二节 海洋中药的加工炮制	(38)
第三节 常见海洋植物中药	(45)
第四节 常见海洋动物中药	(48)
参考文献	(53)
第五章 基本方法	(55)
第一节 研究对象	(55)
第二节 研究内容	(55)
第三节 样品采集与处理	(56)
第四节 提取	(57)
第五节 分离纯化	(60)
参考文献	(74)
第六章 结构修饰	(76)
第一节 概述	(76)
第二节 目的与意义	(78)
第三节 原理与方法	(79)
第四节 应用实例	(94)
参考文献	(100)
第七章 生物技术方法	(102)

第一节	生物技术概述	(103)
第二节	基因工程与海洋药物	(103)
第三节	微生物发酵工程与海洋药物	(110)
第四节	酶工程技术与海洋药物	(118)
第五节	展望	(120)
参考文献		(120)

第二篇 发现与应用

第八章	微生物代谢物	(125)
第一节	概述	(125)
第二节	海洋微生物资源	(125)
第三节	海洋微生物的研究方法	(129)
第四节	海洋微生物活性次生物质	(136)
第五节	问题及展望	(191)
参考文献		(192)
第九章	海藻	(203)
第一节	概述	(203)
第二节	海藻活性物质	(205)
第三节	常见药用海藻	(222)
第四节	海藻药物的生物技术	(229)
第五节	海藻药物研究存在问题及展望	(232)
参考文献		(233)
第十章	海洋高等植物	(241)
第一节	红树林的植物种类和分布	(241)
第二节	我国红树林植物的民间食物、药物以及其他利用	(248)
第三节	药用红树植物的化学成分及其药理研究进展	(258)
参考文献		(264)
第十一章	海洋腔肠动物	(267)
第一节	概述	(267)
第二节	珊瑚类腔肠动物药物研究	(268)
参考文献		(342)
第十二章	海洋软体动物药物研究	(359)
第一节	概述	(359)
第二节	海兔代谢产物及其活性	(362)
第三节	裸鳃软体动物中的次生代谢产物及其活性	(374)
第四节	海蛞蝓类软体动物中的化学成分及其活性	(391)
第五节	双壳类中的化学成分及其活性	(400)
第六节	海螺类软体动物中的代谢产物及其活性	(409)
参考文献		(413)

第十三章 其他海洋生物	(430)
第一节 海鞘的活性成分.....	(430)
第二节 海星的活性成分.....	(441)
第三节 海参动物的活性物质.....	(450)
第四节 苔藓动物的活性物质.....	(457)
参考文献.....	(462)
第十四章 海洋功能食品	(466)
第一节 开发海洋功能食品的意义和作用.....	(466)
第二节 海洋氨基酸、肽、蛋白质及其功能食品.....	(469)
第三节 海洋多糖类及其功能食品.....	(476)
第四节 海洋油脂类及其功能食品.....	(494)
第五节 海洋功能食品介绍.....	(501)
参考文献.....	(516)
第十五章 海洋生物材料	(518)
第一节 概述.....	(518)
第二节 壳聚糖微球的制备及其在医药领域的应用.....	(518)
第三节 海藻酸盐微球的制备及其在医学领域的应用.....	(540)
第四节 琼脂糖微球的制备及其在生物技术领域的应用.....	(549)
第五节 海洋多糖微球制备和应用中所存在的问题和展望.....	(556)
参考文献.....	(557)
第十六章 多糖、寡糖类	(562)
第一节 概述.....	(562)
第二节 糖类研究方法.....	(566)
第三节 海洋糖类物质的生物活性.....	(570)
参考文献.....	(581)
第十七章 海洋酶类	(586)
第一节 酶制剂的基础知识.....	(586)
第二节 海洋生物酶的研究现状.....	(592)
第三节 几个成功开发的海洋酶.....	(602)
参考文献.....	(607)
第十八章 蛋白和多肽类	(611)
第一节 环肽.....	(611)
第二节 毒素.....	(627)
第三节 糖蛋白	(634)
第四节 其他蛋白和多肽.....	(637)
参考文献.....	(642)
第十九章 次级代谢与药物	(647)
第一节 次级代谢产物在药物研究中的地位.....	(647)
第二节 海洋生物次级代谢产物研究的历史.....	(647)

第三节	海洋的药源价值·····	(648)
第四节	海洋生物次级代谢产物生物活性的多样性·····	(650)
第五节	海洋药物研究现状·····	(656)
第六节	来源于海洋天然产物的临床药物·····	(657)
第七节	临床研究中的海洋药物·····	(662)
第八节	海洋药物的发展·····	(682)
	参考文献·····	(683)
第二十章	先导化合物的优化·····	(685)
第一节	先导化合物优化理论简介·····	(685)
第二节	Didemnin 族化合物构-效关系研究 ·····	(688)
第三节	先导化合物 bryostatin 1 优化 ·····	(695)
第四节	先导化合物 curacin A 的优化 ·····	(706)
	参考文献·····	(718)
附录	·····	(719)
附录一	功能海洋生物分子名录索引·····	(719)
附录二	缩略语·····	(743)

第一篇 理论与方法

第一章 概念与特点

大自然以其奇特和博大孕育了人类,不仅为人类提供了生存所需的食物、住所、衣服、交通运输工具等,还为人类防治疾病、繁衍生息提供大量的有效物质,即天然产物。这里所指的是广义的天然产物,包括从动物、植物、矿物和微生物获得的原形产物及其衍生物。在医药研究的历史上,陆地植物及微生物一直是药物的重要来源。自从地球文明史的开始,人们就接受大自然给予的恩赐和挑战,将天然产物加工成为治疗疾病的药物。天然产物药物开发经历了从简单到复杂,从原始到科学的发展过程,从最初人们为了求生存必须区分“食物”和“毒物”,逐渐发展到早先的“聚毒物以供医事”,到随后的分门别类地分析利用,再到近代则发展成了天然产物/药物化学,即从动、植物中利用多种分离层析手段结合现代波谱技术提纯并鉴定单一有效成分。现在,人们可以巧妙地利用多种创新性策略,将化学、色谱学、波谱学、药理学、遗传学、结构生物学、信息学、组合化学等学科理论和方法交叉组合,快速挖掘新生物活性物质,多快好省地从天然产物中找到可治疗多种疾病的高效低毒的单一成分/药物及其最佳组合。天然产物药物研究与开发在每个阶段都取得了辉煌的成就,无一不体现了人类的智慧和自然界的博大精深。据统计,约 60% 的抗肿瘤和抗感染临床用药及目前已进入临床实验后期阶段的新药来源于陆地生物。此外,陆生资源还提供了很多作用于心脑血管、神经、消化系统的药物。相对而言,尽管海洋约占地球表面的 71%,且蕴含着更加丰富的动、植物和微生物资源(地球上 80% 的生物生活在海洋中),但至今从海生生物中寻找到的新药寥寥无几。人类对海洋生物资源的研究与利用尚处于起步阶段。

长期以来,疾病和自然灾害、瘟疫、战争一样,严重地威胁着人类的生存和健康发展,尤其是疾病对人类造成的危害尤为巨大。当前,一些长期威胁人类健康的重大疾病(如肿瘤)还没有找到有效的治疗药物,又出现了新的疾病,如艾滋病、SARS 等。因此,人类社会要健康发展,就需要不断研制开发新的治疗药物。新药开发的重要性、迫切性就这么显而易见。

药物根据其来源分为天然药物和合成药物两大类。海洋药物是天然药物中的一个重要组成部分。具有丰富生物多样性的海洋生物是天然药物创新研究的宝贵资源。近 20 年来,发达国家纷纷投巨资于海洋药物研究领域。开发创新海洋药物的核心环节是如何确定与人类重大疾病相关的药理药效模型,以用来从大量结构新颖的海洋天然化合物中筛选出先导化合物。现在看来,海洋药物研究开发的一个难以突破的瓶颈当推“药源的保障”和生物资源的可持续性利用问题。

在天然药物资源中,海洋生物资源是保存最完整、资源最丰富、最具新药开发潜力的领域。海洋生物资源是一个巨大的未来新药来源的宝库已成为一种共识。海洋生态环境的特殊性(高盐度、高压、缺氧、避光等)“练就”了海洋生物独特的次生代谢产物生物合成途径和酶反应机制,从而保证了大多数海洋生物能够产生化学结构新颖、生物活性显著的化合物。正是由于来源生物所处环境的差异,许多海洋生物活性物质有其特有的结构和

作用特点,这为新药研究与开发提供了大量的模板结构和药物前体。因此,对海洋药物的定义必须取其最为广泛的含义,即海洋药物泛指来源于海洋环境(主要是海洋中多种生物),并对人类疾病有一定治疗作用的物质。海洋药物学是近年来兴起的并涉及药物研究各相关领域的科学分支。其研究内容覆盖可能医用的来源于海洋和海洋生物的各种化合物,其开发新品包括治疗药品、保健品、化妆品、医药材料等。随着科技的进步,海洋药物学的研究内容越来越广泛,目前已较多地涉及药物化学、药理学、生物化学、药物分析、药剂学、分子生物学、海洋生物学、海洋化学生态学、基因工程、遗传学等多个学科领域。研究内容主要包括以下几个方面:

- (1) 在分子水平、细胞水平的药理模型上对海洋生物的产物进行生物活性筛选。
- (2) 对有活性的生物样品采用现代提取分离方法并结合活性跟踪分离出具有生物活性的单体化合物,测定其化学结构和立体构型。
- (3) 对活性单体或有效部位进行临床前研究(制备工艺、药理、药效、毒理、质量标准等)和临床试验,申报新药。
- (4) 对某些活性单体进行结构修饰或结构改造,以发现作用更强、毒性更小的新的成分。
- (5) 采用人工养殖、人工合成方法或生物工程技术(如细胞工程、基因工程等)直接或间接解决某些海洋生物资源的来源保障问题。

海洋药物学的重要性除体现在获得治疗疾病的药物上,还体现在海洋生物产物的综合利用、海洋生物生态适应化学基础的认识等方面。如在认识了来源于海洋的物质(特别是一些毒素)的药理作用后,就能更有效地治疗和预防人和动物因海洋毒素液或食用毒性海洋生物而引起的中毒。海洋有毒生物对人体的危害一直是个问题。目前,对海蛇毒液和鱼肉毒素引起的中毒还没有有效的治疗方法。尤其随着社会发展、生活水平的提高,人类将更多地利用海洋产品作为食物,在食用那些可能混有多种生物成分的鱼粉和海藻制品时,发生大范围急性和隐性中毒的危险始终存在。更多地了解和掌握海洋药物学的知识,有助于科学生产和安全食用海洋生物产品。海洋生物毒素具有结构奇特、活性广泛及毒性强烈等特点。许多海洋生物毒素如岩沙海葵毒素(PTX)、西加毒素(CTX)、刺尾鱼毒素(MTX)、河豚毒素(TTX)等对哺乳动物神经系统或心血管系统具有高特异性作用,故可发展成神经或心血管系统药物的重要先导化合物。这些毒素的药理和毒理的作用机制特殊,常作用于控制生命过程的关键靶位(如神经受体、离子通道、生物膜等),已成为新药研发的最佳切入点之一。

在“回归自然”浪潮的影响下,从天然资源中寻找药物或药物先导物又成了一个国际性的热门话题。由于组合化学、计算机辅助的药物设计、虚拟筛选、高通量筛选、基因工程等新学科、新方法、新技术的重大进步,人们对天然产物的重要性又有了新的认识。新药研究青睐天然产物更深层次的原因是由于天然产物有高度的化学多样性及多方面的生物功能,且天然产物多无毒或低毒、可降解、资源可再生,且在大多数情况下,与全合成药物相比,天然药物的成本要低很多。天然产物的这些特点使它成为现代药物开发必不可少的重要来源。据统计,在1983~1994年美国FDA批准的520个新药中,39%是天然产物及其衍生物。当今世界上最畅销的药物有1/3是天然产物或其衍生物。

对天然药物研究又重视起来的另一个驱动力是人们意识到人类对自然资源环境的破坏导致了某些生物物种的快速消失,造成的严重后果是很多物种还未来得及“与人类见上

一面”就在“灭族之灾”中永远地消失了,其固有的化学和生物学信息也便成了无法揭开的谜。事实上,每个物种都可能含有成百上千的化合物,目前只有陆地植物(25万~30万种)中的一小部分被研究过,而对海洋生物的研究更少。由于海洋生物物种的生物多样性,化学多样性均比陆生生物要高得多,从中发现具新化学结构类型、新作用机制的药物可能性比较大。因此,开发海洋丰富的药物资源,研制海洋新药,造福人类成为各国科学家的共识。

海洋药物研究的历史并不长,但得益于陆地天然产物研究的经验、技术基础和数据积累,在短短 50 多年的时间里,海洋药物开发的速度迅猛,取得了很多重要的研究成果。科学家已从不同海洋生物中分离鉴定出 10 000 多种次生代谢产物,一批海洋药物已进入临床试验阶段,还有许多有苗头的药物先导物正在进行临床前研究。以药物作用靶点(如酶和受体)作为筛选模型,使海洋药物的筛选有了更高的特异性和针对性。此外,以基因为靶点的筛选模型也大量出现,这种模型可提供药物作用的机制等信息。计算机辅助的药物筛选则利用计算化学、分子图形学等进行受体、酶或其他药物作用靶点的结构与结合状态模拟,配体-受体复合物的结构模拟等方法将成为海洋药物研究的重要研究方法之一。高通量药物筛选技术也为从大量海洋生物物种中寻找活性物质提供了快速高效的方法。

由于从海洋生物中发现了许多结构奇特、生物活性显著的有机分子,多年来海洋生物活性物质一直是化学家和药理学家非常感兴趣的研究对象。海洋天然产物研究已成为世界各国,尤其是发达国家在高技术领域竞争的一大热点和重点前沿研究领域。近年来,美国、日本和欧共体等国家均对开发海洋生物资源十分重视,投入了大量的资金和人力开展这方面的研究,并取得了巨大的成绩。但尽管如此,在 50 万种已知的海洋生物中,已进行过化学成分研究的海洋生物物种还不到 1%。另外,尽管到目前已从不同海洋生物中发现了近万种海洋天然有机化合物,然而进行过生物活性测试、筛选的化合物不到 10%,而且这些化合物也往往只是经过一种药理模型的测试。因此,对海洋生物进行深入的化学和生物活性研究,从中寻找和发现新药或新药先导化合物是一个具有广阔应用前景和巨大发展潜力的课题。

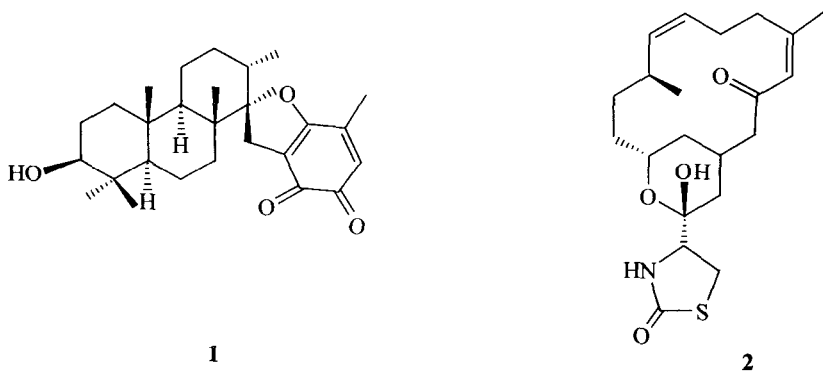
我国海域辽阔,海洋生物资源丰富。据初步统计,我国海洋生物经分类鉴定的有 2 万多种。其中,仅我国近海发现的具有药用价值的海洋生物就有 700 多种。许多具有免疫、抗炎、抗肿瘤、抗病毒以及作用于心血管和神经系统的生物活性物质先后被分离、提纯,并且对其中部分先导化合物进行临床前的研究,一些海洋新药已进入临床研究。显示了我国海洋生物资源良好的开发应用前景。但是由于多方面的原因,我国海洋药物的研究水平与世界发达国家相比尚有很大差距,我国目前能形成自主知识产权的海洋新药寥寥无几。主要原因是我国海洋先导化合物的应用基础研究力量薄弱,未能提供足够的新颖结构化合物供生物活性的筛选,导致新药先导化合物发现的概率低。这与我国海洋大国的地位很不相称,因此大力研究和开发远未获得有效利用的我国海洋生物资源,对我国 21 世纪的经济持续发展具有重要的战略意义。尤其当前我国面临着更为严重的“人口剧增,资源匮乏,环境恶化”问题,这已严重制约了我国经济的发展。对我国丰富的海洋生物资源开展深入系统的科学研究,对寻找具有药用前景的海洋天然产物有着深远的现实意义。

(中国科学院上海药物研究所新药研究国家重点实验室 郭跃伟)

第二章 应用前景

人类社会健康发展需要不断研制开发出可治疗多种威胁人类健康疾病的新药。即使在健康科学高度发达的今天,癌症、艾滋病、老年前期痴呆(医学上称为阿尔茨海默病)、关节炎等疾病仍无有效的治疗药物。因此,不断研制开发新药具有迫切性和重要性。另外,仅从近年来耐药性感染疾病有不断增加的趋势来看,人类也有必要不断加大新药开发的力度。在所有能够生产药物的自然资源中,海洋环境已成为最后的、也是最大的一个极具开发潜力的领域。海洋生物系统是一个潜在的未来新药来源的宝库。

国际上开展海洋药物的研究始于 20 世纪 50~60 年代。首先是化学家及生物学家对海洋动物和海洋植物产生的次生代谢产物的化学结构及其生态学意义进行了研究。许多具有强烈生物活性的重要海洋化合物的发现就是基于有关生物表现出来的一些自然特性,进而跟踪分离得到的。如生物学家发现褐藻 *Styopodium zonale* 和海绵 *Latrunculia magnifica* 均具有很强的鱼毒性,对其进行化学成分的研究发现得自前者的成分 sty-poldione (1) (Gerwick W H *et al.*, 1979) 和后者产生的 latrunculin A (2) (Spector I *et al.*, 1983) 都为这两种生物的主要鱼毒成分,而后来药理研究发现这两个化合物 also 具有很强的细胞毒活性。

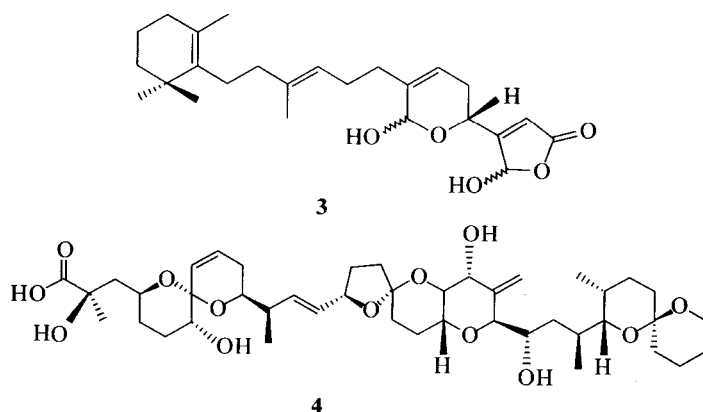


化学生态学研究已经证明很多海洋生物能够“巧妙地”代谢产生或吸纳一些小分子物质,并用作为防御潜在天敌的进攻、捕食的“武器”。如科学家发现红藻产生的次生代谢产物(多卤素取代的单萜类成分)能够被海兔 *Aplysia californica* 选择性地储藏在其内脏腺体和外皮部,而裸腮类软体动物 *Phyllidea varicosa* 所含的倍半萜异脲成分是其食物海绵 *Hymeniacidon* sp. 的次生代谢产物。这些发现使得科学家有理由认为很多失去坚硬外壳保护的软体动物在长期的进化过程中发展了一种从其食物中摄取的化学物质用来防御潜在天敌捕食的策略。另外,很多低等无脊椎海洋生物代谢产生的化学物质具有抗生物附集在其躯体上的功能。据此,科学家希望能开发出海洋天然产物抗附着药品以取代现在使用的污染环境的含重金属离子的抗附着剂。已有证据表明,海洋生物分子的生物合成途径受到多种环境因子的影响,故海洋生物合成的生物分子有别于陆生物是显而易见的。

这些重要发现使科学家意识到海洋生物极有可能成为新药开发的重要资源。近年来,许多制药企业纷纷和海洋生物学术研究机构建立了密切的合作关系。虽然这些合作还有待进一步的发展和完善,但是制药企业已意识到了海洋将是未来药物研究的一个主要领域,从海洋生物中开发药物将是一项大有可为的事业。下面将从三个方面对从海洋生物中开发海洋药物的重要性、可行性及发展前景进行一些探讨。

一、研究海洋药物有助于人类对某些疾病发病机制的认识

自从 20 世纪 60 年代初期科学家开始对海洋药物进行研究以来,已取得了很多重要的研究成果。化学家在 80 年代通过和生物学家、药理学家合作,从海洋植物、无脊椎动物中发现了很多结构新颖而且具有多方面显著生物活性的海洋分子(Faulkner D J, 2000)。这些研究结果使人看到了海洋生物在“药物制造”方面的巨大潜力。一些重要的海洋分子,如 manoalide (3) (Potts B C *et al.*, 1992)和 okadaic acid (4) (Bialojan C *et al.*, 1988)就是早期发现的典型代表。



从来自夏威夷和加利福尼亚的海绵 *Luffariella variabilis* 中分得的大环内酯类化合物 manoalide 是第一个具有选择性抑制磷酸酯酶 A_2 (与许多炎症疾病有关)活性的化合物。从海绵 *Halichondria okadai* 中分得的环状聚醚 okadaic acid 则对蛋白磷酸酯酶具有高度的选择性抑制作用,可用来探测细胞磷酸化过程。Manoalide 和 okadaic acid 现已成为商品化的生化试剂,广泛用于炎症等疾病机制的生化研究。这些被称为“药理学探针”的化合物的发现极大地改变了人类对疾病生化过程的理解,加深了人类对一些常见、重大疾病的认识。

除了上述已商品化的海洋天然产物外,还有许多海洋有机分子,如从海绵中获得的 swinholide A (5) (Kitagawa I *et al.*, 1990)和 jaspamide (6) (Zabriskie T M *et al.*, 1986; Crews P *et al.*, 1986)可作用于不同的蛋白和受体,已被用作细胞生物学、生物化学研究的试剂药。