

# 第一章 发达国家海洋药物和保健食品

## 第一节 发达国家海洋生物工程研究发展动向

海洋天然产物的研究始于 20 世纪 60 年代。在 60 年代以前，对海洋天然产物的研究局限于海豚毒素 (Tetrodotoxins)、贝类毒素等水产品毒素；海藻多糖类、海洋植物色素以及从海人草提取红藻氨酸 (Kainic acid) 驱虫剂等的零星研究。到了 60 年代后期，随着 NMR 分光设备的出现，对海洋天然产物的研究在美国、日本、澳大利亚等地开始风行，特别是 1969 年从加勒比海珊瑚 (*Plexaura homomalla*) 中成功提取出高浓度生理活性酶 Prostaglandin A<sub>2</sub> 及其诱导体，是人们开始认识到海洋天然产物重要性的契机。与此同时，科学家们还从栖息于同一海域的海绵动物中发现了具有细胞毒性的次生代谢产物 ara-T (Spongothymidine) 和 ara-U (Spongouridine)，这成为海洋新物质研究的直接动因。

60~70 年代，具有广阔的海域而且对水产品和药品需求较大的美国、日本、意大利、澳大利亚等国在海洋天然产物的研究中占有主导地位。在此期间，进行海洋天然产物研究的人员除了一些在陆地天然产物研究中具有一定经验的研究人员外，大部分人员并未受过有机合成化学、物理化学等天然产物化学方面的培训，而主要是从事其他领域研究的一些专业研究人员，因此，在起步阶段有很多失误。由于缺乏应有的相关海洋生物和生态学知识，而是随机地采集栖息在近岸的潮间带或潮下带的海洋生物，并在实验室中分离出有机物质进行成分构造分析，但被采集的大量的海洋

生物种类并不生成次生代谢产物。在该阶段，主要研究对象是红藻、褐藻等大型海藻以及海绵、珊瑚等底栖群居动物，主要研究领域包括加勒比海、夏威夷、日本沿海、澳大利亚的大堡礁及西地中海海域。

到了 80~90 年代，海洋新物质的研究发生了巨大的变化。由于社会对新药和新材料的需求增加，促使政府及许多研究机构积极参与该领域的研究，出现了一些规模比较大的研究群体。这些研究群体不是各自为战，而是以天然产物为中心，产学研联合起来进行联合攻关，由政府等单位推动和主导的大型研究课题越来越多。过去那种无序的，以生物、生态资料为主的研究逐渐减少，而以海洋生理活性物质分离、天然产物构造变化、诱导体合成等方面以应用性研究为主的研究逐渐增多。通过对特定的生物类型的研究，如棘皮动物、赤潮浮游生物毒性物质、褐藻类的 Polyphenyl - ethers 等，或特定生理活性物质，如抗癌、抗菌、抗附着剂等的研究，极大地提高了研究效率，而且有关专利的申请也逐年增加，使产业界对海洋新物质的研究也发生了兴趣。如美国的海药公司 (Sea Pharm) 等制药企业已经直接参与海洋天然产物的研究，并发现了 300 多种新物质，对海洋新物质的研究作出了巨大的贡献。

目前，作为药物进行开发的代表性物质有从苔虫中提取的具有抗癌效果的 Bryostatins，细菌中提取的具有消炎功效的 Cyclo-marin A，海绵中提取的治疗关节炎的 Debromohymenialdisine，原索动物中提取的具有抗癌效果的膜海鞘素 Didemnin B，海绵动物中具有消炎作用的 Manoalide 等。自 1990 年起，以腔肠动物中具有消炎作用的物质 Pseudopterosins 为主开发的保健化妆品已供应市场。

除了次生代谢产物以外，对海洋生物多糖类、酶等高分子物质的研究开发也在积极进行之中。如利用甲壳类动物外壳的几丁质经化学变化生成的脱乙酰壳多糖 (Chitosan) 不仅应用于生理活性

物质的研究，而且作为工业新材料加以开发，被称作 21 世纪的塑料。

美国、日本、澳大利亚等国将天然产物的探索和产业开发作为 21 世纪国家生物工程研究的核心领域进行开发，为今后海洋天然产物的开发奠定了基础。虽然发达国家在该领域进行的历史比较短，但由于该领域研究的重要性及政府的重视，目前有关该领域海洋天然产物化学的研究急剧增加。从学术上来看，发达国家在该领域的技术在 90 年代初已进入成熟阶段。90 年代后期每年在该领域的学术论文有 400~500 篇，在著名学术刊物上发表了有关论文也超过了与此相关的陆地天然产物的论文，在天然产物利用方面的有关生物化学、生物有机化学以及有机合成化学领域也有许多以海洋天然产物为对象的研究成果。虽然在技术上还有一定的差距，但在产业化方面已成功地走出了第一步。

在发达国家，一些以国家大型研究机构，如美国的国立癌症研究所 (NCI) 俄罗斯的太平洋生物有机化学研究所 (PIBC) 以及澳大利亚的海洋科学研究所 (AIMSC) 等或者以跨国制药企业为中心形成的产学研联合机构正在从事从新天然产物提取到开发新药的系统的研究。但随着联合国生物多样性协议的正式生效，各国为了保护本国的海洋生物资源，对所属领海海洋生物资源的保护逐渐增强，因此，拥有开发海洋新物质资源技术和资金的发达国家与那些拥有海洋生物资源的国家的矛盾逐渐产生，而且越来越大。目前澳大利亚和东盟各国已开始全面禁止其他国家的研究机构在本国领海进行这方面的研究。而另一方面，美国、日本以及俄罗斯等正在努力争取在其他国家的领海进行海洋生物资源的利用研究。

美国在 20 世纪 60 年代初通过了海洋开发十年计划，推动了海洋开发。1996 年美国海洋大气管理局 (NOAA) 开始发起国家海洋研究计划 (National Sea Grant College Program), 29 个州及地

区联合起来进行海洋开发研究。在海洋生物领域有名的海洋研究院、所有：加州大学圣芭芭拉分校（UCSB）海洋科学研究所海洋技术中心、伍兹霍尔海洋研究所、马里兰大学的生物技术中心以及俄勒冈州立大学的渔业研究所等都承担了该项研究。另外，斯克瑞司（Scripps）海洋研究所也是对天然物研究比较活跃的研究单位。他们的研究主要是从包括微生物在内的海洋生物中寻找抗菌剂、抗癌剂、消炎剂等生物活性物质及合成新的活性物质的研究。在国立癌症研究所科学家们自 1988 年起积极进行大量海洋生物及微生物的分离，从中发现生理活性物质。在夏威夷，夏威夷生物技术集团成功地从一种贝类中提取了具有抗癌及抗菌效果的活性物质 Didemnin B。各级产学研组织及风险投资企业不但在加勒比海沿岸及周边海域进行研究，而且与印度、智利、泰国等发展中国家合作，共同进行对海洋生物资源的研究开发工作。为了对生理活性物质进行产业化生产，现已成功地完成了对海绵的细胞培养和对苔虫的地域性批量培养方法的研究等。但目前尚未进入产业化生产阶段。

日本是较早关注海洋生物工程研究的国家，自 1980 年开始对海洋生物工程研究进行投资。在政府 177 亿日元的生物工程投资中，对海洋生物工程的投资只有 14 亿日元，占全部预算的 8%，主要研究内容包括海洋资源利用技术的开发，另外用于建立海洋开发支持系统的研究和为保护地球环境而进行的研究也是其中重要的一部分。通产省（MITI）将“从海洋生物中提取高效精细化学物质的研究开发”课题列为重大科学技术课题之一，计划从 1988 年开始在 7 年内投资 150 亿日元进行研究。与此项目相关的海洋生物产业应用研究中心利用清水和釜石两个地区提供的 60 亿日元经费在 1990 年成立了两个研究所进行相关的研究工作。而于 1971 年成立的隶属于科学技术厅的日本海洋科学研究中心（JAMSTEC）拥有两艘潜艇，一艘是具有 2000 米潜水能力的载人

潜艇 SHINKAI 2000 另一艘是世界最好的具有 6500 米深潜能力的 SHINKAI 6500。该中心利用它们来了解深海微生物的一般特征、耐压机制、特征基因及蛋白质结构等，从长远的发展角度来推动深海海洋生物环境的基础技术研究工作。特别是科学技术厅和通产省以基础技术研究为目的而进行的长期性、高投资、高风险的开拓性及影响面广的研究工作，采用联合研究开发的方式，主要着眼于海洋生物采集、分离、培养、保存及海洋生物的增养殖改良技术等海洋生物利用基础研究；海洋生物利用系统的建立及对海洋生物工程支持系统的准备等关于海洋生物工程系统利用方面的研究；有用物质的选择、提取、提纯技术等关于有用物质生产方面的基础研究等领域。而作为民间研究开发组织，具有代表性的生物产业开发中心(BIDC)是由医药、化学、食品、机械、电气、建筑及能源等相关领域的 300 多个公司和 15 000 多名大学研究人员组成的。主要活动有人力资源开发、调查计划的制订、研讨会和学术会议的召开、展示会、信息出版及学术刊物等。

为了最大限度地利用生物工程技术，积极进行海洋资源的研究开发工作为 21 世纪的人类作出更大的贡献，日本在 1988 年，以 24 个公司为主体成立了海洋生物工程研究所(MBI)。该研究所利用海洋生物工程技术来开发海洋资源为主要任务，于 1988 年开始实施其 9 年计划“海洋生物活性物质的研究”。他们利用位于太平洋沿岸冷水带的釜石地区和位于温水带的清水地区的该研究所下属的两个 MOC 设施，在海洋生物工程学会的科学家们的指导下进行基础技术、活性物质、地球环境及污染等领域的研究工作。

## 第二节 海洋生物中活性物质的开发

虽然研究时间短，但由于发达国家投资大，研究成果也非常

多。到目前为止，已在海洋中发现了 9 000 多种新的生理活性物质。其中 60 多种已取得专利权，并有相当数量的种类正在进行药品开发。从 1990 年开始，大部分发现的生理活性物质来自于海洋生物而非陆地生物，可以说海洋是人类未来药物原料的宝库。除细菌外，从海藻或海洋动物中提取了多种生理活性物质。最近报道称正在开发治疗艾滋病的海洋药物。

海洋生物的代谢物质除了作为抗癌、抗菌等生理活性物质的研究对象受到重视之外，也开发出了具有消炎作用的物质。

具有抗癌活性的海洋性生物聚合物有 Sulfated polysaccharides, Sphymastrains, Strongylostrain 1.2, Lytechinastatin, Polystatin. Lemnolol 是从珊瑚 *Coral lemnaliatenuis* 中提取的海洋性 Sesquiterpenoid, 在海洋性卵周渗出细胞 ( Marine Peritoneal Exudate Cells, PEC ) 存在的条件下, 使巨噬细胞 ( Macrophage ) 活性化, 从而对肿瘤细胞具有一定的选择性毒理作用。Stypodione 是来自于加勒比褐藻 *Stypodium zonale* 的红色晶状二类萜邻醌 ( red crystalline diterpenoid ortho-quinone ), 它是在防止海洋环境富营养化的化学防御机制研究中发现的。Clarulones, Punaglandines, Chloro-vulones 都是来自八放珊瑚的海洋性前列腺素 ( Marine Prostaglandine )。Clavividine - $\alpha$  来自于软珊瑚 *Calvularia viridis*, 具有很强的细胞毒性, Cicosanoids (Punaglandins 来自于夏威夷八放珊瑚 *Telesto riisei*。对大环内酯苔藓虫素 Bryostatins 而言, 佩蒂集团 Pettit Group ) 从土壤节肢动物中发现抗肿瘤化合物后, 从 1968 年开始从海洋中提取抗癌物质, 并在不同地域进行了系统的研究, 特别是在苔虫 Bryozoa, Ectopvocta 和 Polyzoa 的酒精萃取液中可能发现新的抗癌物质。对苔虫 Bryozoan 的提取物来说, 其诱导体具有地域性和生物活性。国立癌症研究所在临床前期试验中得到了大环内酯苔藓虫素。对 Dolastatins 来说, 关于印度洋海兔 *Dolabella* 属的毒性已有报道。佩蒂集团 ( Pettit Group ) 于 1976 年从 *Polabella auric-*

*ulavia* 中分离出的环肽 (Cyclic peptide) 中发现了具有抗癌效果的系列 Polystatin。膜海鞘素 Didemnin 是在原索动物 *Trididemnum* sp. 中发现的, 它除了具有抗菌特性外, 还是具有很强的生化作用的活性代谢调节剂, 它对各种人类肿瘤细胞类型, 如卵巢、乳腺、肾、癌、间皮癌以及肉瘤显示生物活性 这是 1984 年进入 I 期临床试验的第一个海洋天然活性物质。从海绵动物 *Luffariella variabilis* 中发现的 Manoalide 以及从腔肠动物中发现的 Pseudopterosins 都已取得了专利权。

在新药开发的同时, 从海洋生物中提取的物质, 主要是具有强生理毒性的物质, 已应用于生理学、病理学、免疫学等研究生物机体各种机制的领域, 这是由于这种毒素可以在生物体内有选择性地与生物体必需的酶或神经细胞结合, 阻断或者改变离子通道的缘故。由于神经毒素 Tetrodotoxin 和 Sanitoxin 可以阻断离子通道, 因此它们被用于生物体内钠及钾离子通道的研究。而浮游生物的代谢物质 Brevetoxin 和腔肠动物的 Palytoxin 以其特有的方式来改变钠离子通道, 因而被用于神经细胞的研究。Manoalide 虽然不是毒性物质, 但也被用于化脓机理及钙离子通道的研究中。

日本微生物研究所的 Okami 博士自几年前开始分离海洋微生物的工作, 已经确认了新的生理活性物质。他从 *Sapami* 中分离出了 *Streptomyces griseus*, 并从中发现了以硼为中心元素的 Ionospore aplasmomycin, 而且他还分离出新的海洋放线菌 *S. Terjimariensis*, 并从中发现了新的抗生素 Aminoglycosidehe 和 Istamycin。

美国斯克瑞司 (Scripps) 海洋研究所的 Fenical 发现了 *Alteromonas* sp. 的代谢物淀红 (2,3-indolinedione) 并确认了此物质可以抑制由真菌引起的甲壳类感染。Meseguer & Rodoriguez-Valera 从海洋细菌 *Mediterranci* ATCC 33500 中生产纯化细菌素, 经过多次实验查明了此物质的特性, 提出了从高噬盐菌中提取生

理活性物质的可能性。从海洋细菌 *Flarobacterium uliginosum* 中分离出的被称作 Marinactan 的多糖类物质，已被证明除了具有抗癌效果外，还具有加强免疫力的功效。爱美达 Imada 集团从 *Alteromonas* sp 中发现了具有抑制蛋白质酶作用的 Marinosttrin 和 Monastatin。Monastatin 是糖蛋白 (Glycoprotein) 的一种，证明对诱发鱼病的 *Aeromonas hydrophila* 和 *Vibro anguillarum protease* 有很好的抑制作用。

### 第三节 海洋药物重点研究的海洋生物

国外一般选择离研究者较近的地方作为自己的研究区域。20 世纪 60 年代末 70 年代初的集中研究区域包括美国南加州和夏威夷群岛、澳大利亚东部海岸、意大利南部、包括琉球群岛在内的日本沿海、以色列的红海沿岸、加勒比海诸岛、西班牙加纳里岛等。主要研究对象为近海栖息的海洋生物。近年来新增加的研究区域有斐济、瓦努阿图、菲律宾等太平洋南部和西部岛屿以及 Aldabra 岛、印度西海岸等。

在海洋新物质研究规模不断扩大，专业人员有机协调机制发展的同时，对研究对象的选择及采集方法也从最初的随机采集发展为以具有生态重要性或特异生活形态的生物采集为主。通过对从标本中分离出的少量生理活性物质活性程度的测量，人们逐渐开始只采集那些测量结果比较好的生物种类。在过去的 20 年间，人们研究最多的是海绵，由于其种类繁多，从中提取的天然产物的结构几乎包括所有形态的次生代谢产物，所以在今后相当一段时间内还会继续研究下去。此外，原索动物苔虫也是比较受重视的一类海洋生物。

软体动物是生产多糖、开发新材料以及用于水产品增殖诱导物质可能性较大的一类研究对象。随着人们发现很多海洋生物中

天然产物源自于其共生微生物，对海洋生物与共生微生物之间相互关系的研究，以及以共生微生物为研究对象的生理活性物质的研究也日趋活跃。

在海洋天然产物研究初期，对海洋动物代谢物质的研究占有较大比重。到现在为止，已经确认的海洋天然产物有 60% 是从海洋动物中提取的。由于普遍认为在海洋动物中提取强生理活性物质的可能性远大于海洋植物，因此海洋动物在天然产物的研究中所占的比例越来越大。

海洋动物中天然产物的研究主要集中在六大种类上，分别是海绵、腔肠动物、苔虫、软体动物、原索动物及棘皮动物。其中海绵和腔肠动物是研究新物质的主要对象，长期以来受到普遍重视。

海绵 (Phylum Porifera) 是多细胞动物中最原始的一类。从热带到寒带，几乎所有海域中都有。由于其种类、栖息环境的多样性和易采集性，从海洋天然产物研究的初期海绵就受到人们的重视。到目前为止，从海绵中提取的天然产物占整个海洋天然产物的 30%，对一个单一门类生物而言是最多的。人们可以从多种海绵中提取各种碳架构造的天然产物，但大部分集中在 Dictyoceratida 和 Dendroceratida 两种海绵中。另外，从 Axinella, Acanthella 及 Hymeniacydon 等属于另外一个目的海绵中发现了 Isocyanide, Isothiocyanates, Formaides 等氨基与萜相结合的特异类化合物。从 Verongida 目海绵中提取了含氮的各种生物碱。

腔肠动物 (Phylum Cnidaria) 是在海洋天然产物研究中仅次于海绵的生物种类。到目前为止，有 25% 的天然产物来自于腔肠动物。腔肠动物的三个纲中，水螅纲 (Hydrozoa) 和钵水母纲 (Scyphozoa) 很少发现二次代谢产物而在珊瑚纲 (Anthozoa) 动物，特别是软珊瑚 (Alcyonacea) 和 Gorgonacea (柳珊瑚、石鞭子、石扇) 动物中提取的天然产物占了其总天然产物的 85% 以上。除了六放珊瑚目 (Zoanthida) 外，其他腔肠动物目中只有极少数几个提取

了一些有趣的天然产物。

苔虫门 (Phylum Bryozoa) 目前在地球上有 4 000 多种, 是现存动物门中主要门类之一。这种动物在坚硬的基质表面形成一层薄薄的群落, 要采集到足够的样本用于化学分析有一定的困难, 因此对于此类生物的研究并不多见。最近, 由于在苔虫中连续发现了具有强生理活性的大环内酯苔藓虫素 bryostatins 等重要物质, 在此方面的研究有增加的趋势。

软体动物 (Phylum Mollusca) 在现存生物类型中种类最多, 达 10 万种以上。腹足纲 (Gastropoda) 软体动物, 特别是 Opisthobranch 和 Plumonata 亚纲是天然产物的研究对象。它们将饵料的代谢物质积累在体内并用于其化学防御。从 *Opisthobranch navenax* 中提取的警告外激素 (Alarm pheromones) navenones 是海洋动物中发现的惟一的外激素。另外, 从海兔 *Dolabella auricularia* 中提取的 Dolastatins, 是迄今为止所发现的抗癌物质中作用最强的。从象牙贝 *Babylonia japonica* 中提取的 Surugatoxins 估计是细菌的代谢产物。

原索动物 (Phylum Chordata) 中 Ascidiacea 纲动物是独自或成群地贴附在坚硬物体表面生活的海洋动物。从原索动物中提取的代谢物质在海洋天然产物中数量上并不占有重要地位, 但由于最近连续在其中发现具有抗癌或其他具有强生理活性的物质, 因此也是最受重视的海洋生物之一。由于它具有强活性物质所以用来开发新药的可能性很大。目前, 已经在开发之中的代表性种类有从 *Trididemnum* 属中提取的膜海鞘素 Didemnins, 从 *Eudistoma olivaceum* 中提取的 Eudistomins 等。

对棘皮动物 (Phylum Echinodermata) 代谢物的研究一直集中在海星 (Stelleroidea 纲 Asteroidea 亚纲) 和海参类 (Holothuroidea 亚纲)。新发现的大部分生理活性物质具有很强的水溶性皂苷 (Saponins) 最近受到重视的是从海星 *Dermasterias imbricata* 中

发现的具有很强抗癌效果并具有生态学重要性的 *Isoquinolime* 系列天然产物 *Imbricatine* , 它被认为是基于生态学资料海洋天然产物化学研究取得成功的典型例子。

在海洋植物天然产物的研究方面, 类胡萝卜素 ( Carotenoids ) 受到重视。人们比较熟悉的海洋植物类胡萝卜素 (Carotenoids ) 主要包括: 只存在于蓝藻中的特征物质 *Myxoxanthophyll*; *Denoflagellates* 中提取的 *Peridinin* 和 *Dinoxanthin* 硅藻中提取的 *Diatoxanthin* 以及在黄藻中大量存在的 *Fucoxanthin*。除了类胡萝卜素 (Carotenoids) 等海洋植物中存在的色素类物质之外, 其他固有的次生代谢产物有类萜 (Terpenoid), 主要是含有萜基的混合类生物合成物质 *Polyketides*。蓝藻 (Cyanophyta) 虽然是细菌的一种, 但为了方便起见常被划为植物, 它可以生成具有强生理活性的毒素。

从天然产物种类来看, 从氨基酸起源的生物碱 ( Alkaloids ) 和类萜 (Terpenoids) 以及脂肪酸与氨基酸结合形成的混合类生物合成产物占多数。大家比较熟悉的有 *Lymgbyatoxin*, *Aplysa*, *Oscillatoxins*, *Malynгамides* 和 *Pukeleimides* 等。浮游植物中的鞭毛藻 (Dinoflagellates) 可以引起赤潮, 在世界范围内带来巨大的生态和环境影响。它们产生的物质大部分具有很强的毒素 *PSP* (Paralytic Shellfish Poisoning) 或 *DSP* (Diarrhetic Shellfish Poisoning) 这些毒素会造成人们生命财产的损失。到目前为止, 从海洋浮游生物中提取的天然产物并不多。已发现的主要有 *Saxitoxin* 等源于氨基酸的物质, *Brevetoxins* 等多环醚 (Polycyclic ethers) 物质, *Okadaic acids* 等 *Polyketals* 物质, *Amphidinolides* 等 *Macrolides* 物质以及 *GB4* 等含有磷的物质。对绿藻 (Chlorophyta) 20 个目的研究主要集中在热带海域广泛分布的钙藻上 ( *Caulerpales* ) 其原因是这些钙藻在热带海域生态系中占有非常重要的地位, 它们与草食性动物之间的联系很早就受到生态学家的重视。从钙藻中提取的天然产物几乎全部是具有链状或环形碳架结构的倍半萜或双萜

(Sesqui- or Diterpenes), 其主要用于钙藻的化学防御机制。对钙藻以外的其他绿藻的研究非常少, 但查看 Cyclocymopols (*Cymopodia barbata*) 及 Avrainvilleols (*Avrainvillea* sp.) 等的化学结构可知, 从其他绿藻中有可能提取出与钙藻完全不同的天然产物。褐藻是在从寒带到热带的世界大部分海域广泛分布的藻类, 其天然产物主营是从 Fucales 目的果囊马尾藻中大量提取的间苯三酚 (Phloroglucinol) 类 Phlorotannins, 这类化合物具有链状或简单单环的倍半类萜 (Sesquiterpenoids)。另外还有从 Dictyotales 目褐藻中发现的多环类萜 (Poly-cyclic terpenoids), 代表性产物有从 *Zonaria*, *Styopodium* 和 *Cystoseria* 等种类中发现的氢醌 (Hydro-quinones) 或醌 (Quinones) 以及含有萜基的混合生物合成物质。红藻 (Rhodophyta) 是海洋植物中研究最为集中的种类, 特别是对 *Bonnemaisoniaceae*, *Plocamiaceae*, *Rhodomelaceae* 三科的研究最多。从 *Rhodomelaceae* 科 *Laurencia* 属中发现了数百种新的天然产物, 其作为一个属来说, 是所有海洋生物种类中压倒多数的天然产物宝库。在提取的类萜类产物中, 主要是从 *Plocamium* 中提取的单类萜 (Monoterpenoids) 从 *Sphaerococcus* 中提取的双类萜 (Diterpenoids)。另外还有从 *Asparagopsis* 中提取的大量的多样化的挥发性简单卤素类物质。

和上述碳架类构造天然产物比较而言, 红藻类的卤素构造天然产物更重要。而且在提取卤素类天然产物的同时, 类似构造的非卤素类天然产物一起被提取出来。目前它们之间生成的相互关系和酶体系已经被搞清楚。

海兔是属于 *Opisthobranchia* 亚纲 *Anaspidae* 或 *Aplysiomorpha* 目的草食性软体动物。从其身上提取的大部分天然产物属于海洋植物的代谢物, 少部分是植物代谢物通过海兔消化腺作用改变之后的诱导体。目前已搞清楚从海兔中分离出的天然产物主要来自于海兔有选择地捕食的红藻 *Laurencia* 和褐藻 *Dictyota*。

海洋微生物作为海洋生理活性物质新的来源受到重视。海洋微生物生成具有化学多样性、生物学重要性的次生代谢产物，其中有几种可用来进行药物研究或作为生物科学基础研究的工具。另外，有报告显示从海绵、腔肠动物、软体动物等海洋动物中分离出的生理活性物质的一部分实际上是由细菌、真菌、蓝藻及藻类、鞭毛虫类等共生微生物产生的。

将大型海洋生物身上的生理活性物质进行产业化开发最大的障碍是如何保证采集到足够数量的活性物质。作为解决这个问题的重要途径之一是通过培养与大型海洋生物共生的微生物，从而提取大量的生理活性物质，而不是靠采集大量生物样本。这种方法与陆地上的生物不同，多数海洋底栖群体动物与微生物有着共生关系。在很多情况下，从中分离出的生理活性物质估计来自于其共生的微生物。在海绵的体内经常存在着大量的真菌（Epiphytes）、微藻以及细菌等（对海绵 *Aplysina cavencicola* 而言，细菌占其整个组织体积的 38%）。因此，很难区分所提取的物质是海绵本身固有的代谢产物还是与其共生的微生物或者微藻的代谢产物。最近从海绵中提取的几种次生代谢产物在海绵分离出的微生物培养液中也分离出来。从百慕大海域采集的海绵 *Tedania ignis* 中分离出带有浅橙色的阳性菌 *Micrococcus*，从该细菌的培养液中分离出的三种 Diketopiperazines 与以前从海绵 *Tedania ignis* 的提取液中分离出的物质相同。Elyakov 集团指出从东萨摩亚群岛海域采集的 *Dysidea* 中分离出的 *Vibro* sp. 能够合成溴基二苯醚 (Brominated diphenyl ethers) 其实这就是以前从 *Dysidea* sp. 中提取物中发现的物质。Kobayashi 集团从日本海绵 *Halichondria okadai* 中分离出的 *Alteromonas*，从其共生细菌的菌体中分离出的具有细胞毒性的大环内酰胺 Macrocyclic lactam 类化合物 Alteramide A 从陆生种类 *Streptomyces* sp. 中提取的抗生素 Ikarugamycin 以及从加勒比海采集到的海绵 *Discodermia dissoluta* 中分离出的抗真菌和

细胞毒性物质 *Discodermide* , 比较上述物质可以看出其合成过程在基因上具有关联性。此外, 根据从海绵细菌中分离出 *Alteramide A* 的事实, 可以推测 *Discodermide* 也来自于微生物。除了海绵以外, 由共生微生物中分离出生理活性物质的还有热带海域珊瑚 (*Pacifigorgia*) 表面分离出的放线菌 *Streptomyces* sp. (Strain PG-19) 合成的 *Octalactin A*, *Octalactin B*。由 Fenical 集团发现的这种物质具有陆地上种类从未分离出的、特有的饱和 8 原子内酯环 (Saturated eight-membered lactone group) 而内酯环在固态下具有顺酯船型 (Cis-lactone's boat-chair 结构。 *Octalactin A* 具有很强的抗癌效果。 Fenical 集团还从虾 *Palaemon macrodactylus* 的胚胎中分离培养出细菌 *Alteromonas* sp. 并从中分离出 2,3-Indolinedione, 即被称作靛红 (Isatin) 的物质。现已证明该物质对引起虾 *Palaemon macrodactylus* 疾病的真菌 *Lagenidium callinectes* 具有很好的抑制作用, 而且对宿主虾本身无害。除此之外, 人们从软体动物象牙贝 *Babylonia japonica* 消化腺中分离出的细菌 *Coryneform* 中提取出了毒素 *Sunigatoxins*, 从 *Zoanthid palythoa toxica* 中分离出了最致命的蛋白质类海洋毒素, 从 *P. Tuberculosa*, *P. Mammilosa* 那样的种类中也发现了此类毒素。有报告指出因为这些物质来自于共生菌, 所以其浓度随季节变化而变化。也有报告说有名的 DSP 毒素 *Okadaic acid* 也是从海绵 *Halichondria okadai* 中首次提取的, 但实际上是鞭毛藻 (Dinoflagellate) *Prorocentrum lima* 的代谢产物。另外, 从其他海洋生物中提取的天然产物估计很多也是来自于鞭毛藻类 (Dinoflagellates), 只不过是通过食物链的累积作用保存在其他生物体内。从扇贝 *Patinopecten yessoensis* 中提取的 *Pectenotoxins* 的构造与 *Okadaic acids* 类似, 其表现出的中毒症状也一样, 估计也是鞭毛藻 (Dinoflagellate) 的代谢产物 (PSP)。曾长期被人们研究的 *Ciguatoxin* 是从海鳝 *Gymnothorax javanicus* 中提取出来的, 但最近的研究发

现其化学构成间接地证明了它是鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* 的代谢产物。

## 第四节 生理活性物质的批量生产技术

随着生理活性物质的发现，其批量生产的分离、提纯技术对其经济性及实用性的影响很大。由于大多数生理活性物质含量极少，数吨试验材料只能分离出几毫克提纯物质的现象很常见。为了解决这个问题，最近人们试图用发酵的方法来增加微生物的生物量，从而提取其生理活性物质。对于大型生物来说，也在通过对其生存环境的研究来进行人工培养的试验。最终将参与生理活性物质合成的酶通过改变基因的方法从细菌等生物中提取的研究也正在进行，但由于考虑到生理活性物质的复杂结构，其合成过程有多种酶的参与，因而将整个环境系统完整地进行复制是很困难的，近期也很难期待有什么结果。因此，人们现在正在试图搞清其生理活性物质的碳架结构，从而用化学方法合成后再将它转换成适当的诱导体以增加其生理活性程度。为此，利用酶或生物体本身的所谓生物转换功能进行生理活性物质的合成正在成为一种新的工业化合成方法。对于大型生物来说，复杂的食物链和共生或寄生关系混杂在一起，应首先对生理活性物质的来源进行研究。实际上，源于共生微生物或饵料摄取对象的生理活性物质常常被误认为是大型生物自身生成的，因此必须保证对其食物链及共生关系等生态学的研究。如前面讲的一些发达国家已经通过分离与大型海洋生物共生微生物的方法来提取海洋生理活性物质，并试图以此来进行有价值产物的批量生产。通过这种对海洋生物与共生微生物之间相互关系的研究，利用生态学的方法，以共生微生物为目标，来促进生理活性物质提取技术的开发，使其批量生产成为可能。美国的 Moore, Shimizu 和 Nakanishi, 日本的 Yasumoto 集团

等成功地进行了细菌 *Cyanobacteria* 和鞭毛藻 *Dinoflagellates* 的批量人工培养,改变了过去那种只依靠天然采集或少量培养的方式来提取生物天然产物的方法。在不久的将来,实现天然产物大规模生产最可能的方式是人工养殖。通过养殖来生产提取天然产物的海洋生物的方法比较便宜,而且在短期内开发的养殖方法也比较多,现已引起各方面的关注。可大规模养殖的生物种类有褐藻类、原索动物、棘皮动物以及软体动物等海洋生物。最近,夏威夷大学的 Bruening 集团尝试人工养殖生产抗癌制剂的原索动物,这意味着以提取天然产物为目的的海洋生物养殖在不久的将来将开始起步。目前,天然采集的方法仍是最佳的选择,但由于产业化发展及人类活动引起的污染的影响而受到威胁。随着人们发现天然产物来自于海洋生物的共生微生物,对这些海洋生物与共生微生物的相互作用的研究和以共生微生物为研究对象的生理活性物质的研究将日趋活跃。

## 第五节 海洋微生物和海洋微藻的种质保护

到 1994 年底,在世界信息中心正式登记的菌种培养收集机构共有 484 个,国际公认的委托保管机构 (IDA) 有 19 个,但发达国家一般都有比 IDA 毫不逊色的类似机构。有报告指出,有 22 个进行海洋生物的收集并进行相关研究的机构,其中一半左右在大学的相关院系内。除了以藻类为收集对象的 5 个机构外,其他的都进行包括海洋微生物在内的各种微生物的收集。

进行海洋微生物收集的机构大部分都集中在沿海国家,而且都在大学的相关院系或研究所里。大部分基因库除了进行保存、分配和分类的研究外,还进行分类及定属的服务工作,但正式进行海洋微生物定属工作的机构是美国马里兰大学的 WCUM (Working Collection, University of Maryland)。英国的菌株委托保管机

构( IDA ) 附属于各部门的研究所, 按照不同的领域也已形成网络。PPCCF(Portsmouth Polytechnic Culture Collection of marine Fungi 负责霉菌的定属 ,CCAP(Culture Collection of Algae and Protozoa 收集藻类 ,NCMB(National Collection of Marine Bacteria 专门负责海洋微生物。日本在 1944 年由 IFO(Institute for Fermentation)发起 在学校、企业成立了 20 多个种质保存机构。日本微生物保存联盟 JFCC(Japan Federation for Culture Collection 成立并进行信息交流, 目前正尝试实现在线数据传递, 为今后的资料共享奠定了基础。

## 参 考 文 献

- 1 金尚珍. 海洋生物工程领域国内外研究现状.( 韩国 生物工程. 9(3), P3 ~17, 1995.
- 2 金尚珍, 韩文姬. 关于海洋生物工程国内外现状和发展对策研究. 韩国海洋研究所, 韩国科学技术院( 内部资料), 1997.
- 3 相建海 李光友 王清印 21 世纪初我国海洋生物技术的发展. 中国海洋科学技术发展前瞻. 北京 海洋出版社, 2000.
- 4 Young Ja Lim, Bok Hee Bae *etc.* Bioactive Compound from Korea Marine Sponges, Pusan National University, Korea, 2000.
- 5 Lee, Hong Kum *etc.* Studies on life phenomena and Function Research, KORDI, P170. 2000.
- 6 Shin, Jong Heon, A Study on the Development of Novel and Biomedically Available Substances from Marine Organisms. KORDI, P470. 1999.