

功能海洋生物分子

——发现与应用

谭仁祥 主编

石建功 郭跃伟 徐 琛 副主编

科学出版社
北京

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、材料科学、海洋资源学、食品工程等专业技术人员和研究生的参考书，又可用作海洋药物学、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 978-7-03-017003-2

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 琦
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：95.00 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用价值,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物学基础。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利用前景。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,又可用作海洋药物学、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和展望	(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 糖类的研究方法.....	(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新先导化合物。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10000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。

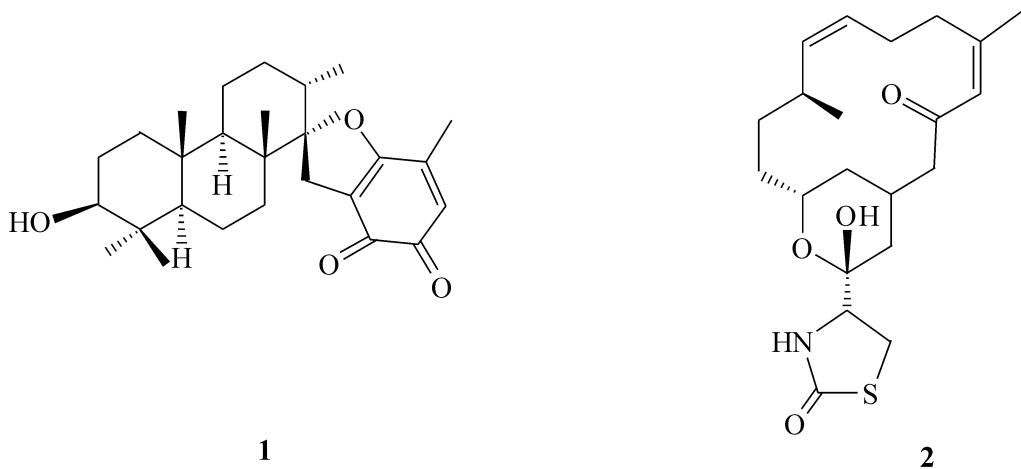
我国海域辽阔,海洋生物资源丰富。据初步统计,我国海洋生物经分类鉴定的有2万多种。其中,仅我国近海发现的具有药用价值的海洋生物就有700多种。许多具有免疫、抗炎、抗肿瘤、抗病毒以及作用于心血管和神经系统的生物活性物质先后被分离、提纯,并且对其中部分先导化合物进行临床前的研究,一些海洋新药已进入临床研究。显示了我国海洋生物资源良好的开发利用前景。但是由于多方面的原因,我国海洋药物的研究水平与世界发达国家相比尚有很大差距,我国目前能形成自主产权的海洋新药寥寥无几。主要原因是我海洋先导化合物的应用基础研究力量薄弱,未能提供足够的新颖结构化合物供生物活性的筛选,导致新药先导化合物发现的概率低。这与我国海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的研究,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 *Stylopodium 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 stypoldione (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也具有很强的细胞毒活性。

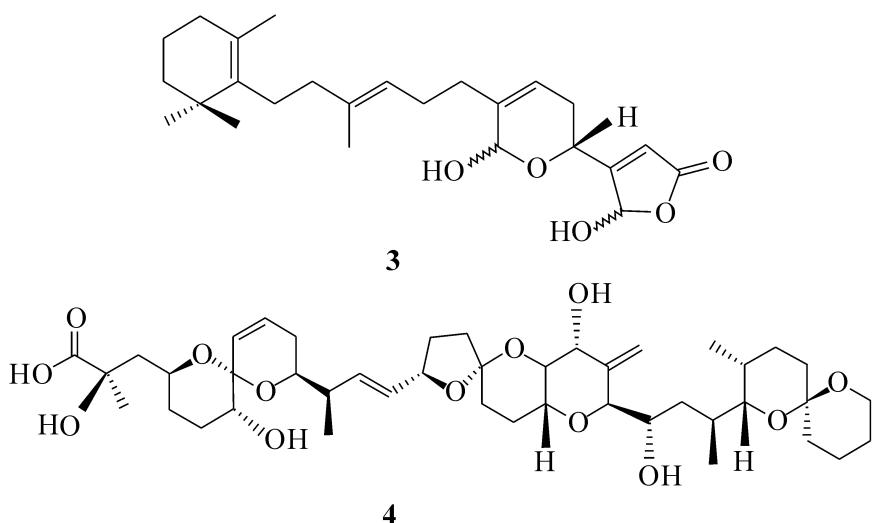


化学生态学研究已经证明很多海洋生物能够“巧妙地”代谢产生或吸纳一些小分子物质,并用作为防御潜在天敌的进攻、捕食的“武器”。如科学家发现红藻产生的次生代谢产物(多卤素取代的单萜类成分)能够被海兔 *Aplysia californica* 选择性地储藏在其内脏腺体和外皮部,而裸腮类软体动物 *Phyllidea varicosa* 所含的倍半萜异腈成分是其食物海绵 *Hymeniacidon* sp. 的次生代谢产物。这些发现使得科学家有理由认为很多失去坚硬外壳保护的软体动物在长期的进化过程中发展了一种从其食物中摄取的化学物质用来防御潜在天敌捕食的策略。另外,很多低等无脊椎海洋生物代谢产生的化学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。

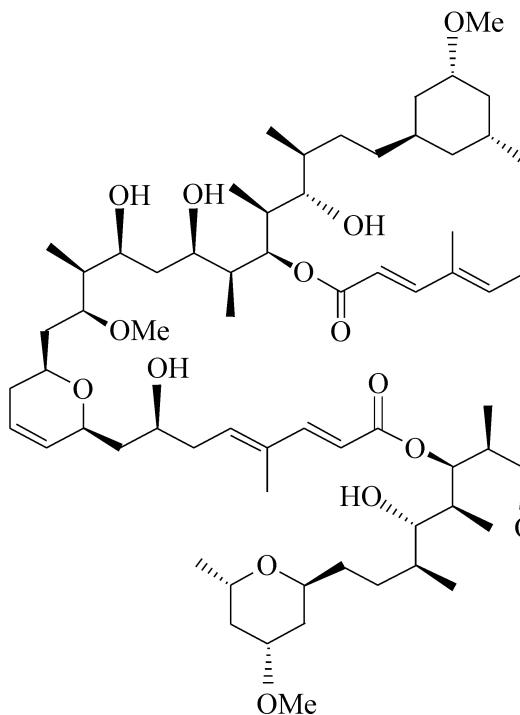
一、研究海洋药物有助于人类对某些疾病发病机制的认识

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**) (Bialojian C *et al.*, 1988) 就是早期发现的典型代表。

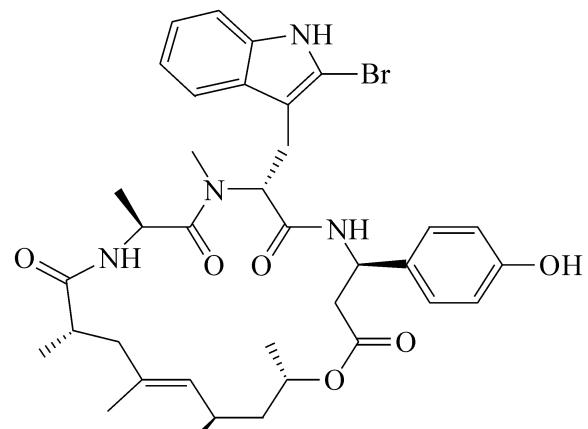


从采自夏威夷和加利福尼亚的海绵 *Luffariella variabilis* 中分得的大环内酯类化合物 manoalide 是第一个具有选择性抑制磷酸酯酶 A₂ (与许多炎症疾病有关)活性的化合物。从海绵 *Halichondria okadai* 中分得的环状聚醚 okadaic acid 则对蛋白磷酸酯酶具有高度的选择性抑制作用,可用来探测细胞磷酸化过程。Manoalide 和 okadaic acid 现已成为商品化的生化试剂,广泛用于炎症等疾病机制的生化研究。这些被称为“药理学探针”的化合物的发现极大地改变了人类对疾病生化过程的理解,加深了人类对一些常见、重大疾病的认识。

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。



5



6

海洋生物似乎能提供无数新化合物。近年来,从海洋生物中发现新化合物的速度和数量均超出了人们的想像,且不断地有全新骨架的海洋化合物被报道。在开展海洋药物研究的近 30 年历程中,科学家已从不同海洋生物中分离鉴定出近万种具有多方面生物活性的海洋有机分子,其中数百个海洋天然有机物由于具有强烈生物活性和重要应用前景而被申请了专利保护。海洋天然产物专利申请所涉及的领域也很广泛,包括保健卫生食品添加剂、矫形材料、用于聚合酶链反应的热稳定聚合物、生物胶粘材料等范围,而且所有上述专利均已达到了商业应用阶段。

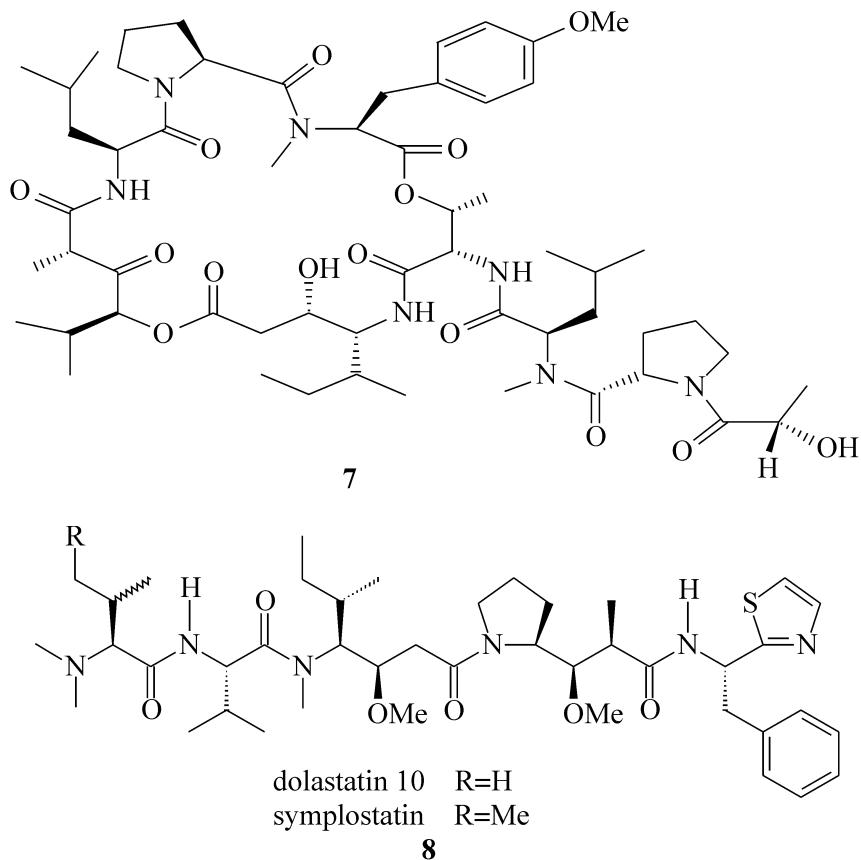
由于专利申请反映出申请人(主要是一些大制药化工公司)的“投资-回报”理念,通过对近年海洋天然产物工业应用专利申请的分析,不仅可以看出海洋药物研究的趋势与发展方向,而且这也为预测将来海洋天然产物的应用前景提供了有用的线索。

1. 专利申请人情况

1969 年以来,CA 共收载了 200 多项涉及海洋天然产物的专利,其中 64% 是由大公司申请的,只有少数是公司与大学共同申请的。另外,近 1/3 的工业应用专利由美国佛罗里达州的一家公司 (Harbor Branch Oceanographic Institution) 申请。该公司专门从事海洋天然产物的研究与开发,但其部分化学工作是由一些学术机构完成的。与之相似的另一家公司是西班牙的 PharmaMar,其化学工作则完全是由国外的实验室完成的。日本公司在申请专利中所占比例也很大,主要的两家是 Kawasaki Steel 和 Sankyo, 剩下的专利申请(约占全部专利的一半)分属于 40 多个独立公司。

三个美国的文化教育机构在海洋天然领域也很活跃,它们是亚利桑那州立大学 (Arizona State University)、伊利诺伊大学 (University of Illinois) 和加州大学 (University of California)。目前已进入临床有望成为抗癌新药的 didemnin B (7) (Sakai R *et al.*, 1996) 和 dolastatin 10 (8) (Pettit GR *et al.*, 1987) 就是由伊利诺伊大学 K. L. Rinehart 和亚

利桑那州立大学 G. R. Pettit 教授领导的研究小组发现的。

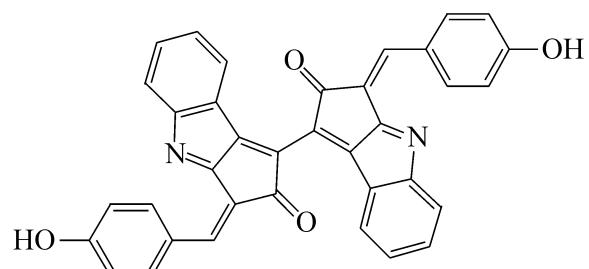
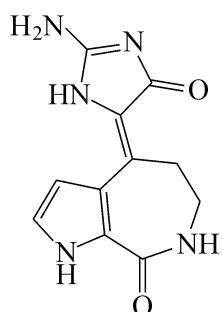
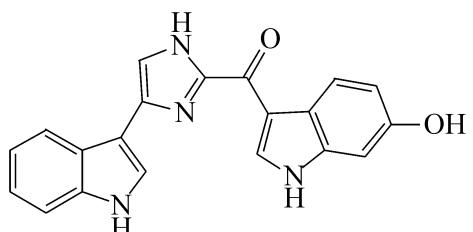
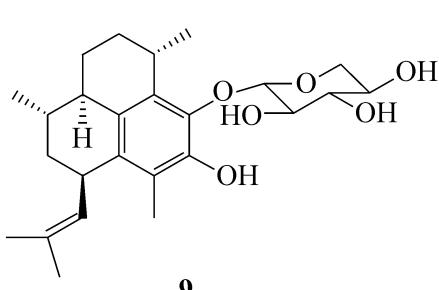


此外,澳大利亚、加拿大、丹麦、意大利、荷兰、波兰、罗马尼亚、瑞典、瑞士等国也申请了少量的海洋天然产物专利。

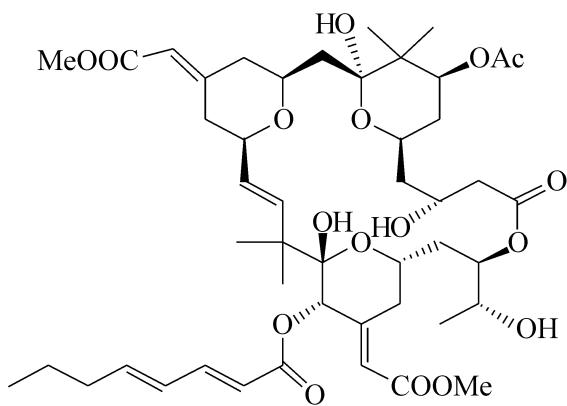
当然,仅从海洋天然产物工业应用专利申请的统计资料分析得出的海洋天然产物研发趋势是不太可靠的。尽管如此,由 20 世纪 70 年代只有极少数的专利申请(仅有几个有关前列腺素的专利申请)到 80 年代中期直至今日海洋天然产物专利申请数目大量增加的事实反映出人们(尤其是企业界)对海洋天然产物的研究、开发应用经历了一个由冷到热、由缺乏兴趣到兴趣日浓的过程。

2. 专利申请涉及的领域

海洋天然产物专利申请所涉及的领域十分广泛,其中有关人类健康的专利占了全部申请的 80% 以上。例如,由加勒比海的软珊瑚 *Pseudopterogorgia elisabethae* 中分得的一系列二萜葡萄糖苷类化合物——pseudopterosins (如 pseudopterosin A, **9**) 具有很强的抗炎活性而被用于皮肤病的治疗上 (Look S A *et al.*, 1986)。其抗炎作用机理是能够通过控制炎症反应的一个主要降解成分来调节、改善人体白细胞对炎症的反应。最近一家法国公司(Estee lauder)以此为基础开发出了一种新型化妆品添加剂用于该公司的多种护肤产品中。由 pseudopterosin 制得的衍生物 methopterosin 由于对多种炎症疾病如关节炎、牛皮癣、哮喘等均有很好的疗效,目前正在积极开发之中。还有许多海洋生物来源的抗炎活性成分,如 topsentin (**10**) (Bartik K *et al.*, 1987)、debromohymenialdisine (**11**) (Sharma G W *et al.*, 1980) 和 scytonemin (**15**) (Proteau P J *et al.*, 1993) 等都有很强的抗炎作用,也受到了广泛关注。



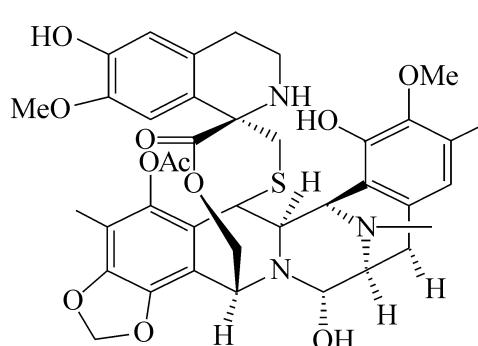
药物发现专利集中在抗癌和抗病毒两个方面。美国是世界上最早开展海洋药物研究的国家,美国国立卫生研究院(NIH)癌症研究所(NCI)每年投入于海洋药物研究的科研经费占其全部天然药物研究经费的一半以上。它们的这一巨大投入已获得了丰厚的回报,仅目前正在临床疗效评价的海洋抗癌药物就有6个以上。其中,bryostatin 1(13)(Pettit G R *et al.*, 1982; Haygood M G *et al.*, 1997)是反映海洋生化药物研究的历史和将来发展趋势的一个典型例子。



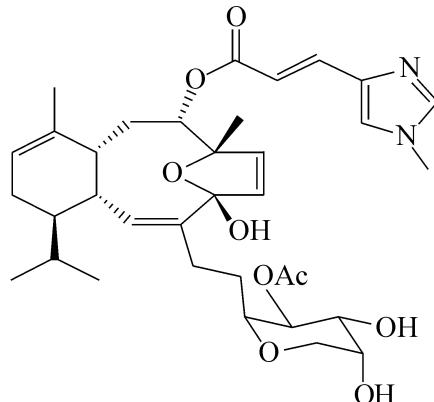
13

Bryostatin 1是20世纪70年代从草苔虫*Bugula neritina*中分离到的一个微量且结构复杂的大环内酯类化合物。它的结构研究历经10余年时间,在1982年采用单晶X射线衍射才将其结构最后确定下来。目前,这个化合物正在美国进行Ⅱ期临床研究。Bryostatin 1的抗癌活性非常强,但是它在草苔虫中的含量很低,甚至无法满足临床试验的需要。后来发现*B. neritina*可以通过人工养殖的方式大量繁殖,这一问题才得到解决。最近研究发现bryostatin 1很可能是由与草苔虫共生的细菌所产生的,这一发现意味着可以通过生物技术来生产bryostatin 1,从而彻底解决药源问题。另外,科学家还发现实验室半合成的bryostatins(bryostatin 1的衍生物)也具有同天然产物bryostatin 1一样的抗

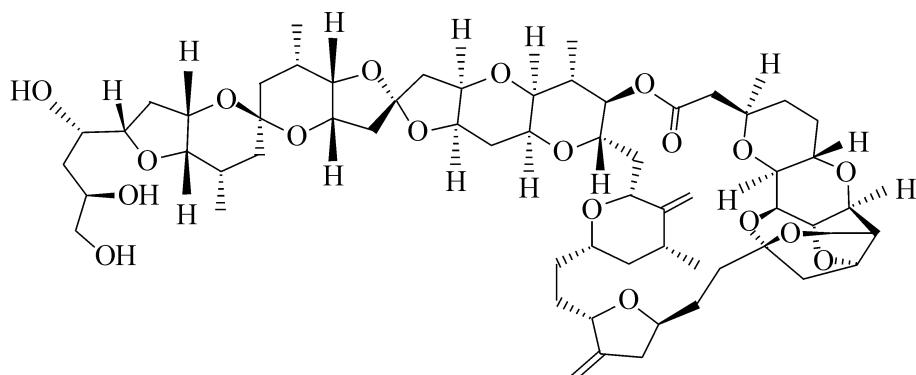
癌活性,为开发、生产这种药物开辟了另一条途径。其他正在积极研制阶段中的抗癌海洋药物还有 dehydrodidemnin B (7)、dolastatin 10 (8)、ecteinascidin 743 (14) (Wright A E *et al.*, 1990; Rinehart K L *et al.*, 1990)、halichondrin B (15) (Hirata Y *et al.*, 1986)、iso-homohalichondrin B (16) (Litaudon M *et al.*, 1994)、eleutherobin B (17) (Lindel T *et al.*, 1997) 和 sarcodictyin A (18) (D'Ambrosio M *et al.*, 1987)。尤其是从美洲红树海鞘 *Ecteinascidia turbinata* 中分得的新生物碱 ecteinascidin 743 对多种癌症有很好的治疗效果。此外还有一些很有前景的海洋药物候选物正在进行临床前研究。虽然从深海海绵 *Discodermia dissoluta* 中分离得到的化合物 discodermolide (19) (Gunasekera S P *et al.*, 1990) 和从蓝绿藻 *Lyngbya majuscula* 中得到的化合物 curacin A (20) (Gerwick W H *et al.*, 1994) 目前还没有进入临床前研究,但药理研究发现这两个化合物对癌细胞分化具有明显的抑制作用。其作用机制与著名的已在临床使用的抗癌药 Taxol[®] 相似。由于 Taxol[®] 治疗某些癌症的疗效优于一些老的抗癌药物,这两个化合物作为抗癌新药的前景十分看好。



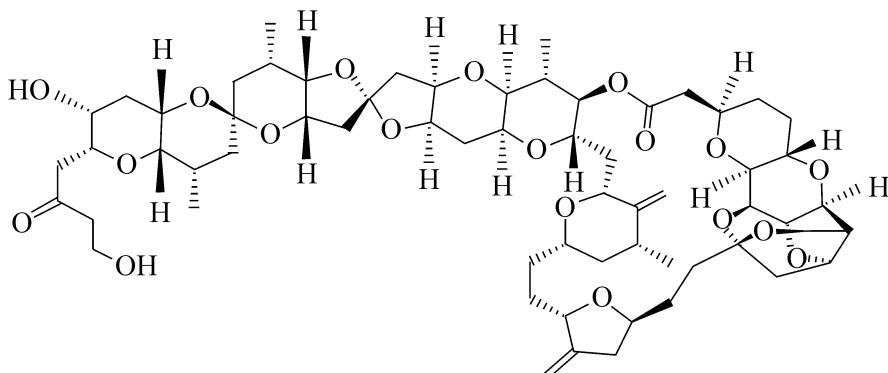
14



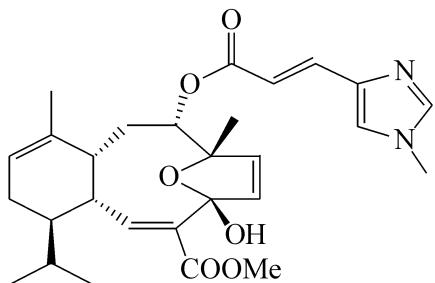
17



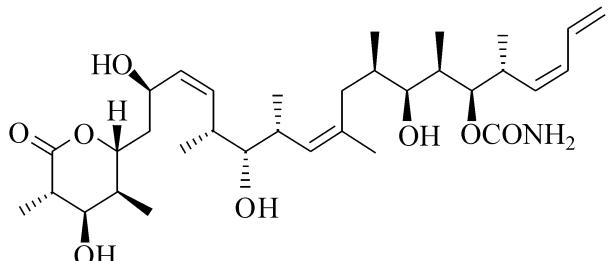
15



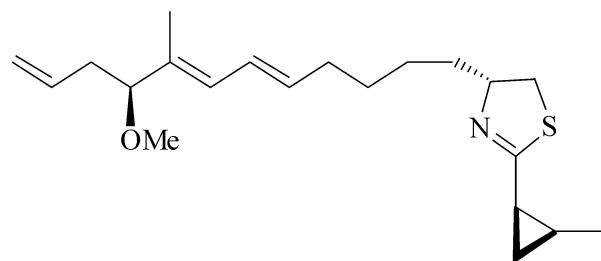
16



18



19



20

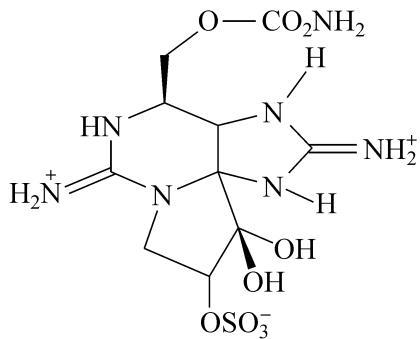
日本的 Sankyo 公司在通过细菌发酵培养寻找抗细菌和抗真菌药物方面做了大量的工作,他们还发现了很多具有较好应用前景的小肽化合物;美国的一些研究机构则从绿藻中寻找到了一些抗炎药物,如连有单半乳糖基甘油基的 5,8,11,14,17-二十碳五烯酸 (EPA)。

有关骨外科产品的专利具有巨大的潜在市场。法国 Inoteb 公司发明了用新卡里多尼亚的石珊瑚骨架填充在生物可吸收介质中的技术,而美国 Norian 公司则通过非蛋白指导下的生物合成来获得这种材料。

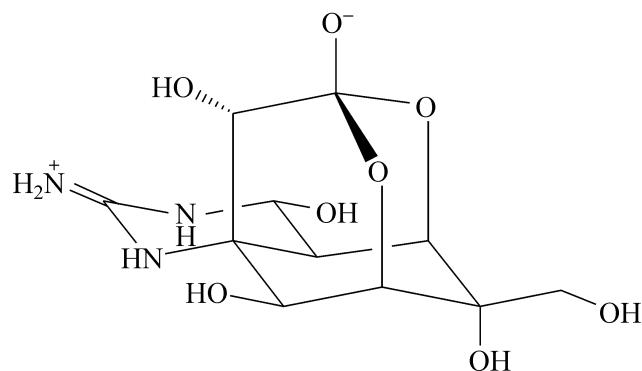
专利申请中用于免疫调节的药物不多,这可能与当前药理学家更倾向于杀死病原体而不是去增强病人的抵抗能力的策略有关。当然,找到一个有效的免疫调节剂也不是一件容易的事。治疗热带病的药物专利也不太多,可能由于制药公司并不认为这是一个有利可图的市场。

在食品领域,具有抗氧化、降低胆固醇及治疗动脉粥样硬化并可再生利用的产品专利很多。生产这些产品的原料可通过人工水产养殖软体动物或甲壳纲类动物来解决。另外,一些产品如二十二碳六烯酸 (DHA) 对婴儿出生后的脑发育很重要,日本 Kawaskai Steel 公司已能通过大规模培养甲藻来生产 DHA。该化合物的市场商品名为 Formulaid,主要用于非母乳哺育而靠牛乳的婴儿的一种补充食品。Sagami 化学研究公司利用细菌培养物生产 EPA。

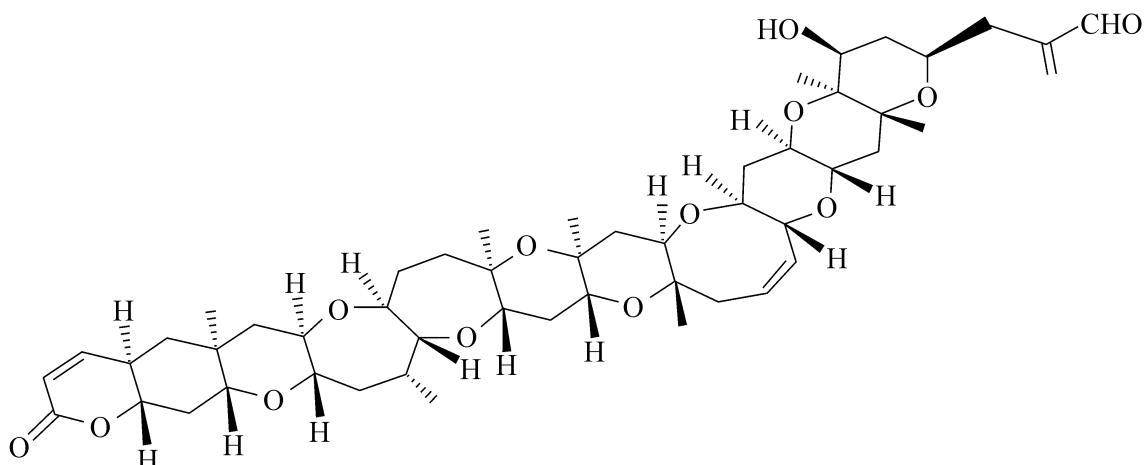
在海洋生物来源的技术/实验室工具药方面,酶领域非常活跃。产品包括用于链聚合反应 (PCR) 的聚合酯酶以及蛋白酶、酪氨酸酶、塑料-消化酶、荧光素酶等。用于水产养殖的普通生物胶粘蛋白和胶粘多糖也是令人感兴趣的产品。还有一些大分子毒素则被用于离子通道研究的工具,如石房蛤毒素 (saxitoxin, 21) 和河豚毒素 (tetrodotoxin, 22) 作为钠离子通道拮抗剂,而短裸甲藻毒素 (brevetoxin, 23) (Lin Y Y *et al.*, 1981) 则作为钠离子通道活化剂等。



21



22



23

相反,尽管有着美好的市场前景,但几乎没有海洋生物来源的天然抗生素附集产品,这很可能是由于海洋次生代谢产物在海水中不稳定,易于降解的缘故。抗海洋生物附集目前主要还是靠合成无机产品,且多有专利保护。

3. 海洋天然产物专利申请涉及海洋生物物种

从专利申请中涉及的海洋生物种类来看,普通海绵纲(Demosponges)的海绵一直是海洋天然产物化学家研究首选的海洋生物,这是因为它们易于采集,而且往往含有很多结构罕见的、具有抗癌或抗病毒活性的次生代谢产物。这就是在海洋天然产物专利申请中源于海绵的天然产物最多的原因。

原生生物(protists)在专利申请的数量上排在第二位,但却是最早成功地开发出商业产品的。这些原生生物来源的商业产品主要是由培养甲藻 *Cryptothecodium cohnii* 来生产 DHA 以及从绿藻纲 *Dunaliella* 属的微藻中生产反/顺-β-胡萝卜烯。另外,红藻和褐藻还是多糖的重要来源。

许多珊瑚专利申请与 20 世纪 70 年代 Upjohn 公司前列腺素的工作有关。尽管如此,最近从构成礁石的石珊瑚中开发出骨外科的材料值得注意。

源于细菌、海鞘(ascidians)和软体动物(molluscs)的专利申请数目排第四位。在细菌专利中, *Alteromonas putrefaciens* 由于可以大量生产 EPA 而引人注目,而从 Didemnidae 科的一些海鞘和源自毛里求斯岛的软体动物 *Dolabella auricularia* 中发现了一些具

有显著抗癌活性的化合物。源于苔藓动物(bryozoon)的专利很少,只有从草苔虫和旋花愚苔虫 *Amathia convoluta* 中发现了含量极低的难以开发利用的抗肿瘤大环内酯值得一提。源于较高等真菌、脊椎动物(鱼)和棘皮类动物(用于保健食品添加剂)的专利也很少。

从专利涉及的海洋生物的地域分布上看,生长在太平洋盆地,主要是冲绳附近海域的海洋生物占了全部申请专利的一半,而大西洋西北部海域——主要是巴哈马和加勒比海的生物约占了专利申请海洋物种的 1/3。剩下的生物分属于印度洋、红海和地中海。

这些数据并不意味着只有这些海域才富含可工业开发利用的海洋生物资源。但是,热带或亚热带水域,尤其是珊瑚礁地区的海洋生物占了专利申请的大多数的事实反映出由海洋生物种类的分布最多的海域极易产生极大的分子结构多样性,而后者又与海洋生物的生物活性密切相关。应当指出,上述海域的选择在某种程度上是基于逻辑推理的偏见及司法管理的限制。后一原因正在日益成为制约海洋天然产物研究开发的瓶颈。这是由于很多发展中国家现在意识到了遗传性资源的价值,对一些大公司要求到其管辖海域开发海洋生物产品的请求提出大大超出公司承受能力的经济补偿要求。

4. 海洋天然产物的种类

从化合物结构类型来看,海洋天然产物专利申请集中在 acetogenin 类化合物,其中 1/3 属于大环内酯。这些化合物尽管在自然界很少,但往往具有很强的抗肿瘤活性,而且结构过于复杂使人工合成非常困难。其他申请专利的 acetogenin 主要是聚不饱和脂肪酸、聚醚以及熟知的前列腺素类化合物(如前列腺素);其余化合物则分属甘油和神经鞘酯类、聚乙烯类、环过氧化物、含噻唑啉结构的脂肪酸衍生物和五环聚不饱和化合物。

仅次于 acetogenin 专利申请数目的化合物是生物碱,这类化合物主要来自于海绵和海鞘,它们属于不可再生资源,故更多地依靠人工合成解决其来源问题。

在萜类化合物中,反/顺- β -胡萝卜烯和虾青素作为食用色素有着世界范围的市场。

多糖作为食品和医学科学工具都有专利申请。尽管只占全部调查专利申请的 3.5%,但其潜在的应用前景值得重视。抗肿瘤作用很强的多肽 dolastatin 10 和环缩肽 didemine B 以及 dehydrodidemine B 也有望成为临床药品。

分析最近的海洋天然产物专利表明共有 4 个国家的五个公司和三个学术研究机构在海洋天然产物研究开发方面十分活跃。当然,经济效益并不一定与专利申请的数量成正比。其实,新产品(或其原料)的来源保障(不管其是来源于野生海洋生物、生物技术或化学合成)才是实现工业应用的重要决定因素。遗憾的是,只有少数几个海洋天然产物药物专利申请符合这一条件。一些来自于稀有动物,或是结构复杂难以全合成的化合物,如大环内酯类,尽管生物活性确凿,目前还难以进入市场。但是通过人工养殖无脊椎动物以获得生物活性化合物(产品)的努力已初见成效。美国加利福尼亚州的 CalBioMarine Technology 公司已能通过人工养殖草苔虫来生产抗癌化合物 bryostatin 1。尽管各制药企业出于商业竞争和保密原因,目前到底有多少海洋药物正在研制之中不得而知,但可以肯定,处于临床前不同研究阶段的海洋药物将不会是少数。

另外,即使是一个无原料来源限制的新药,从首次发现到进入临床正式上市也需要经过一个相当长的药品审批程序,如阿糖腺昔-A (Ara-A),其研究始于 20 世纪 60 年代初,但 80 年代该药才获准正式上市。所以,目前市场上海洋来源的药品很少也就不奇怪了。

其他一些海洋产品,如用于骨外科的特殊材料,相对来讲要比药物审批的要求简单容易一些,借助几个好的专利技术就可打开广阔的应用市场。海洋天然产物在健康食品、化妆品、科研工具药等方面的应用前景十分广阔。用于水产养殖的生物粘胶材料及耐热聚合酶的专利都有很好的市场前景。

化学全合成技术在海洋天然产物应用方面将会发挥什么样的作用呢?尽管复杂化合物的全合成不太可能被工业界接受,但是在海洋天然产物结构修饰方面,化学合成技术将会发挥重要作用。目前这方面所做的工作很少,最成功的例子只有食品添加剂 β -胡萝卜烯、杀虫剂巴丹(Cartap)的盐酸盐以及抗病毒药阿糖腺昔A(Ara-A)。与之形成对比的是,在有机化学合成杂志上可看到大量的文章报道用经典的方法对复杂分子结构小片段进行合成的研究。另外,海洋天然产物化学家对海洋天然产物构-效关系的研究的重视程度尚有待加强,这点对合成制药的厂家尤为重要。

二、从海洋生物中开发海洋药物前景

能否成功开发海洋药物在很大程度上依赖于整个热带浅水海域动物和植物资源的生物多样性。从这些海域采集的海洋生物中发现新药有较多成功的例子。但是不能回避的问题是海洋生物资源的有限性。海洋生物资源在开发药物方面的巨大潜力和美好的应用前景,使得世界各沿海国家都对开发海洋生物资源十分重视,纷纷制定出了各自研究海洋药物的计划,形成了一个世界范围的研究海洋天然产物的高潮。有人估计,以目前的研究速度,再过20年可能较易采集到的海洋生物将基本上都被研究过了。这种情况下科学家再从何处去不断开发和研究出新药呢?确切回答这个问题很难,因为现在开发研究新药的手段多种多样,包括计算机辅助药物设计、组合化学方法等。尽管如此,从海洋资源中发现新药还将是一条重要的途径。这是因为海洋中还存在有大量的海洋微生物。通过类似于从陆地环境微生物中发现青霉素、链霉素等抗生素的途径,从海洋微生物中寻找新药或新药先导化合物将大有可为。虽然国际上几年前对海洋微生物的研究还几乎是空白,但近年来对海洋微生物的生长和培养方面的研究进展很快。美国、日本、加拿大及欧洲各国都对海洋微生物的研究十分重视,并取得了很大成就。海洋微生物与陆地微生物有着很大的不同。海洋中营养的缺乏迫使许多海洋微生物与富含营养成分的海洋植物和动物共生以获得生存必需的营养。这种现象在海洋微生物中很普遍并具有很高的特异结合选择性。微生物物种之间争夺宿主的竞争也很激烈,导致很多微生物通过代谢产生一些小分子有机化合物来争夺有限的营养资源和进行自我防御。由于生存环境的不同,海洋微生物代谢产物具有结构新颖独特、生物活性多样显著的特点。例如,具有抗炎作用的 salinamides (Jesen P *et al.*, 1995) 和具有抗菌活性的 marinone (Pathirana C *et al.*, 1992) 等都来自于海洋微生物。虽然由海洋微生物发酵培养液中获得海洋药物的成功例子目前为数不多,但这一资源产生新药的巨大潜力不可忽视。

三、讨论与展望

首先,当前制药公司开发新药的努力方向主要还是集中在陆地资源上。究其原因主要是很多制药企业对海洋环境以及海洋生物资源对新药开发的重要性还不太了解。其次是科研人员与医药企业界的联系还不密切。因此,导致制药企业不愿意或不敢在开发海

洋药物方面投资或介入。但这种情形目前正有所转变,主要原因是由于近年来从在开发海洋药物方面所取得的一些重要成果,制药企业看到了海洋生物在未来产生新药方面的巨大潜力和广阔的应用前景。海洋微生物作为新药开发的巨大资源也引起人们越来越多的关注。根据一些研究报告,只要对过去20世纪60年代研究陆地微生物所采用的培养器械、生长条件做一些简单的改进,就可以用来发酵培养海洋微生物。所以,有理由相信从海洋微生物中开发海洋新药将是未来新药开发的一个重要领域和发展方向。另外,随着生物工程技术的发展,人类有可能通过将海洋生物分子的生物合成基因从一种海洋生物转至另一种海洋生物以获得足够量的目标化合物。届时海洋天然产物化学家的工作也将转向对微生物、转基因发酵物中化学成分的提取分离及结构鉴定方面。只有这样才能够不断从海洋生物中发现新化合物而同时又避免了因过分采集海洋生物而对海洋生态环境造成的破坏。基于上述分析,我们有理由乐观地相信,在21世纪海洋生物资源将成为新药的重要来源。

参 考 文 献

- Bartik K *et al.* 1987. Topsentins, new toxic bisindole alkaloids from the marine sponge *Topsentia geniuix*. *Can. J. Chem.*, 65: 2118
- Bialojian C *et al.* 1988. Inhibitory effect of a marine-sponge toxin, okadaic acid, protein phosphatases. *Biochem. J.*, 256: 283
- Crews P *et al.* 1986. Jasplakinolide, a cyclodepsipeptide from the marine sponge, *Jaspis* sp. *Tetrahedron Lett.*, 27: 2797
- D'Ambrosio M *et al.* 1987. Sarcodictyin A and sarcodictyin B, novel diterpenoidic alcohols esterified by (E)-N(1)-methy-lurocanic acid. Isolated from the Mediterranean stolonofer *Sarcodictyon roseum*. *Helv. Chim. Acta*, 70: 2019
- Faulkner D J. 2000. Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.*, 17: 7 and previous reviews of this series
- Gerwick W H *et al.* 1979. Stypotriol and stypoldione; ichthyotoxins of mixed biogenesis from the marine alga *Styropodium zonale*. *Tetrahedron Lett.*, 20: 145
- Gerwick W H *et al.* 1994. Structure of Curacin A, a Novel Antimitotic, Antiproliferative and Brine Shrimp Toxic Natural Product from the Marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. *J. Org. Chem.*, 59: 1243
- Gunasekera S P *et al.* 1990. Discodermolide: a new bioactive polyhydroxylated lactone from the marine sponge *Discodermia dissolute*. *J. Org. Chem.*, 55: 4912
- Haygood M G *et al.* 1997. Small subunit rRNA genes and situ hybridization with oligonucleotides specific for bacterial symbionts in the larvae of the bryozoan *Bugula neritina* and proposal of "Candidatus Endobugula sertula". *Appl. Env. Microbiol.*, 63: 4612
- Hirata Y *et al.* 1986. Halichondrins-antitumor polyether macrolides from a marine sponge. *Pure Appl. Chem.*, 58: 701
- Jesen P *et al.* 1995. The relative abundance and seawater requirements of Gram-positive bacteria in near-shore tropical marine samples. *Microb. Ecol.*, 29: 249
- Kitagawa I *et al.* 1990. Absolute stereostructure of swinholide A, a potent cytotoxic macrolide from the Okinawan marine sponge *Theonella swinhonis*. *J. Am. Chem. Soc.*, 112: 3710
- Lin Y Y *et al.* 1981. Isolation and structure of brevetoxin B from the "red tide" dinoflagellate *Ptychodiscus brevis* (Gymnodinium breve). *J. Am. Chem. Soc.*, 103: 6773
- Lindel T *et al.* 1997. Eleutherobin, a new cytotoxin that mimics paclitaxel (taxol) by stabilizing microtubules. *J. Am. Chem. Soc.*, 119: 8744
- Litaudon M *et al.* 1994. Isohomohalichondrin B, a new antitumour polyether macrolide from the New Zealand deep-water sponge *Lissodendoryx* sp. *Tetrahedron Lett.*, 35: 9435
- Look S A *et al.* 1986. The pseudopterosins: a new class of antiinflammatory and analgesic diterpene pentosides from the marine sea whip *Pseudopterogorgia elisabethae* (Octocorallia). *J. Org. Chem.*, 51: 5141

- Pathirana C *et al.* 1992. Marinone and debromomarinone: Antibiotic sesquiterpenoid naphthoquinones of a new structure class from a marine bacterium *Tetrahedron Lett.*, 33: 7663
- Pettit G R *et al.* 1982. Isolation and structure of bryostatin 1. *J. Am. Chem. Soc.*, 104: 6846
- Pettit G R *et al.* 1987. The isolation and structure of a remarkable marine animal antineoplastic constituent: dolastatin 10. *J. Am. Chem. Soc.*, 109: 6883
- Potts B C *et al.* 1992. Chemical mechanism of inactivation of bee venom phospholipase A2 by the marine natural products manoalide, luffariellolide, and scalaradial. *J. Am. Chem. Soc.*, 114: 5093
- Proteau P J *et al.* 1993. The structure of scytonemin, an ultraviolet sunscreen pigment from the sheaths of cyanobacteria. *Experientia*, 49: 825
- Rinehart K L *et al.* 1990. Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, and 770: potent antitumor agents from the Caribbean tunicate *Ecteinascidia turbinata*. *J. Org. Chem.*, 55: 4512
- Sakai R *et al.* 1996. Structure-activity relationships of the didemnins. *J. Med. Chem.*, 39: 2819
- Sharma G W *et al.* 1980. Charaterization of a yellow compound isolated from the marine sponge *Phakellia flabellata*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 35: 435
- Spector I *et al.* 1983. Latrunculins: novel marine toxins that disrupt microfilament organization in cultured cells. *Science*, 219: 493
- Wright A E *et al.* 1990. Antitumor tetrahydroisoquinoline alkaloids from the colonial ascidian *Ecteinascidia turbinata*. *J. Org. Chem.*, 55: 4508
- Zabriskie T M *et al.* 1986. Jaspamide, a modified peptide from a *Jaspis sponge*, with insecticidal and antifungal activity. *J. Am. Chem. Soc.*, 108: 3123

(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)

第三章 研究与开发

第一节 概 述

很久以来天然产物就是人类防病治病的“武器库”。随着科学技术的不断发展,出现了大量生产化合物的新方法(如组合化学和基因工程学)以及高通量活性筛选技术。但天然产物仍然是产生具有潜在药用价值生物活性化合物的重要资源 (Cragg G M *et al.*, 1999; Munro M H G *et al.*, 1999; Shu Y Z, 1998)。目前临幊上使用频率最高的 150 个药物中,57%是来源于天然产物 (Wallace R W, 1997),60%以上的已批准上市的抗癌和抗感染治疗药物也源于天然产物或其半合成衍生物 (Cragg G M *et al.*, 1997)。作为药物发现的重要来源,天然产物的最大优点就是其结构多样性 (Harvey A L, 1999)。近年来,有机化学合成药品方面的专利申请已低于生命科学领域的专利申请,这一变化趋势基本反映出相当多的制药企业已转向从天然资源中寻找幊发新药及生物工程产品方面。在发展中国家,政府为了减少公众卫生健康的费用,寄希望于从本国可利用自然资源中寻找和幊发药物以减轻日益增加的从工业化国家购买合成化学药品的经济压力。

海洋环境是一个能产生结构独特生物活性次生代谢产物的巨大资源宝库。很多海洋天然化合物属于全新的化学结构类型 (Carte B K, 1993)。海洋生物如海绵、珊瑚、草苔虫、海鞘以及海藻能代谢产生很多化合物用于竞争生存空间和自我防卫。这些海洋生物在基因、不同物种之间和生态系统水平上的相互作用是生物代谢生产这些化合物的基础。Hay 和 Fenical (1996) 对化学介质是如何对海洋生态系统、生物物种多样性及生物内产生特定海洋天然产物的多样性作用进行了深入研究,阐明了这些相互作用是如何影响海洋的化学和生物多样性。

迄今为止,有关海洋天然产物的研究论文有 10 000 多篇,并且这个数目还在不断地增加 (Munro M H G *et al.*, 1999)。尽管如此,有人估计人类目前对海洋环境,包括海洋大生物和微生物中的生物和化学多样性的了解也只是一点皮毛。相信随着海洋生物采集技术、海洋微生物分离和培养技术、海洋天然产物分离和结构鉴定技术的不断发展,从海洋生物中将会找到更多的新活性化合物。

第二节 海洋活性物质的作用靶点

寻找高效、选择性好的新药先导物是新药研究的迫切需要。最近的一篇综述 (Shu Y Z, 1998) 总结了天然产物(主要是来自于植物和微生物)在药物筛选中的一些结果。药物筛选的目的主要是寻找对耐药菌感染、神经性疾病(如帕金森病、老年前期痴呆)、心血管疾患、免疫排斥(如器官移植)、炎症(如关节炎)、病毒感染(尤其是艾滋病毒)、肿瘤(尤其是实体瘤)等疾病有治疗作用的药物,已发现了许多有抗感染、免疫调节、抗炎、抗病毒和抗肿瘤作用的海洋天然产物 (Ireland C M *et al.*, 1993)。

传统的药物筛选多是在体外细胞水平上进行,且化合物的药理活性测试集中在抗感染和细胞毒活性方面。近年来,针对疾病分子靶点已经发现了许多海洋活性天然产物(见表 3-1)。

表 3-1 海洋天然产物的分子作用靶点

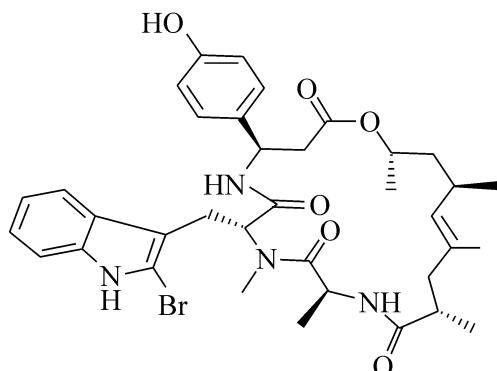
靶点	化合物	生物来源	治疗领域
肌动蛋白	jasplakinolide (1)	海绵, <i>Jaspis</i> sp.	抗癌(Bubb M R et al., 1994)
	latrunculin A (2)	海绵, <i>Latrunculia</i> sp.	抗癌(Spector I et al., 1983)
微管蛋白	discodermolide (3)	海绵, <i>Discodermia</i> sp.	抗癌(ter Haarr E et al., 1996)
	curacin (4)	蓝藻, <i>Lyngbya majuscula</i>	抗癌(Blokhin A V et al., 1995)
磷脂酶 A ₂	manoalide (5)	海绵, <i>Luffariella variabilis</i>	抗炎(Potts B C M et al., 1992)
蛋白磷酸酯酶	okadaic acid (6)	甲藻, <i>Prorocentrum lima</i>	抗癌(Bialojian C et al., 1988)
	dysidiolide(cdc25) (7)	海绵, <i>Dysidea etheria</i>	抗癌(Gunasekera S P et al., 1996)
	discorhabdin P (8)	海绵, <i>Batzella</i> sp.	心脏疾病(Gunasekera S P et al., 1999)
蛋白激酶 C	bryostatin 1 (9)	苔藓虫, <i>Bugula neritina</i>	抗癌(Hennings H et al., 1987)
离子通道	saxitoxin (10)	甲藻, <i>Alexandrium</i> spp.	止痛(Kao C Y, 1972)
<i>N</i> -乙酰胆碱受体	conus toxins	芋螺, <i>Conus</i> sp.	止痛(Leutje C W et al., 1990)
拓扑异构酶 II	makaluvamines (11)	海绵, <i>Zyzya</i> sp.	抗癌(Matsumoto S S et al., 1999; Barrows L R et al., 1993)

除了表 3-1 中所列一些常用分子药靶外,还有一些其他分子药靶也可用于天然产物的活性筛选。这些模型包括针对帕金森病的多巴胺受体和针对老年前期痴呆的乙酰胆碱酯酶。另外,能抑制多肽和蛋白的合成可成为抗感染药筛选的靶标。随着对疾病在分子水平认识程度的不断深入,将会发现更多的新靶点可用作分子水平的筛选模型。

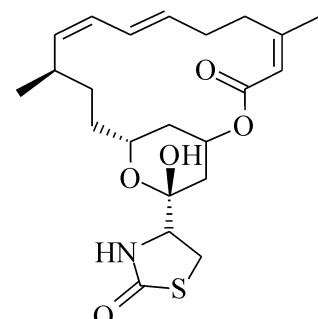
表 3-1 中所列的许多化合物如 manoalide (5)、okadaic acid (6) 以及神经毒素如 saxitoxin (10) 和 tetrodotoxin (McConnell O J et al., 1994) 还不是新药候选物,但是这些化合物已作为分子探针应用于生化基础研究领域。通过研究观察这些分子的作用机制有助于鉴定出新的药物作用靶点和发现新药候选物。

目前有 4 个海洋来源的化合物作为抗癌药正在进行临床试验。这 4 个化合物分别是 bryostatin 1 (1)、dolastatin 10 (2)、ecteinascidin 743 (3) 和 aplidine (11) (dehydrideminin B)。从草苔虫 *Bugula neritina* (Pettit G R *et al.*, 1982) 中发现的化合物 bryostatin 1 目前正在 NCI 资助下进行抗肿瘤(卵巢癌、乳腺癌等)Ⅱ期临床试验。从海兔 *Dolabella auricularia* (Ponect J, 1999) 中发现的化合物 dolastatin 10 则在 NCI 资助下正针对乳腺癌、肝癌、实体瘤及白血病进行Ⅰ期临床研究。分别得自海鞘 *Ecteinascidia turbinata* (Rinehart K L *et al.*, 1990; Wright A E *et al.*, 1990) 和 *Aplidium albicans* (Rinehart K L *et al.*, 1991) 中的 ET743 和 aplidine 已作为抗癌药物正由西班牙的 PharmaMar 公司进行Ⅱ期临床研究 (Valoti G. *et al.*, 1997; Depenbrock H *et al.*, 1998)。

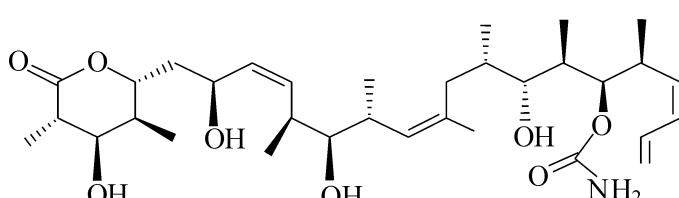
虽然这些化合物都是抗肿瘤药物,但其作用机制各不相同。Bryostatin 1 是一个大环内酯类成分,它的抗癌作用机制主要是通过抑制蛋白激酶 C(protein kinase C)来阻止肿瘤的生长。Aplidine 则通过抑制蛋白合成而发挥抗癌作用。Dolastatin 10 是一个直链多肽,ET743 是一个四氢异喹啉生物碱,两者虽然结构差别很大且都可抗细胞有丝分裂,但作用位点有所不同,前者主要作用在 GTP 连接位点,而后者是通过破坏细胞内微细管网组织发挥作用 (Munro M H G *et al.*, 1999)。



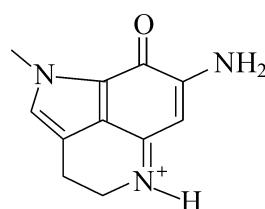
1



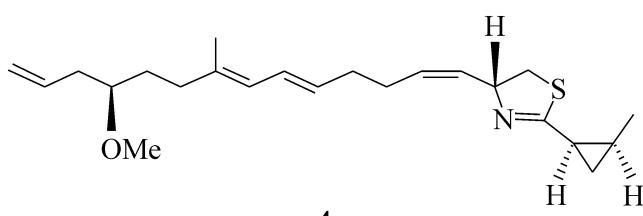
2



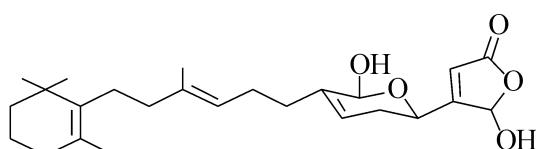
3



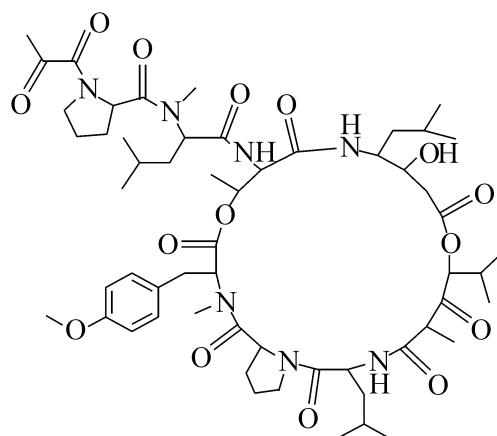
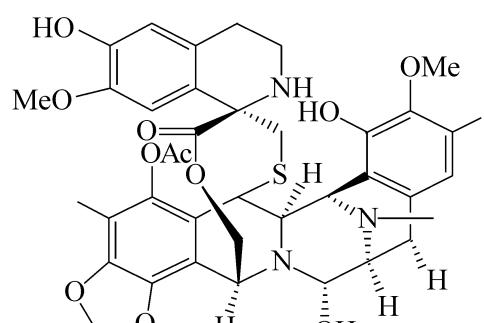
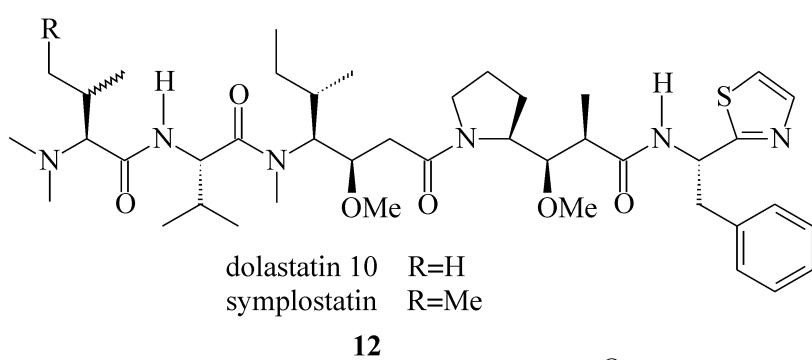
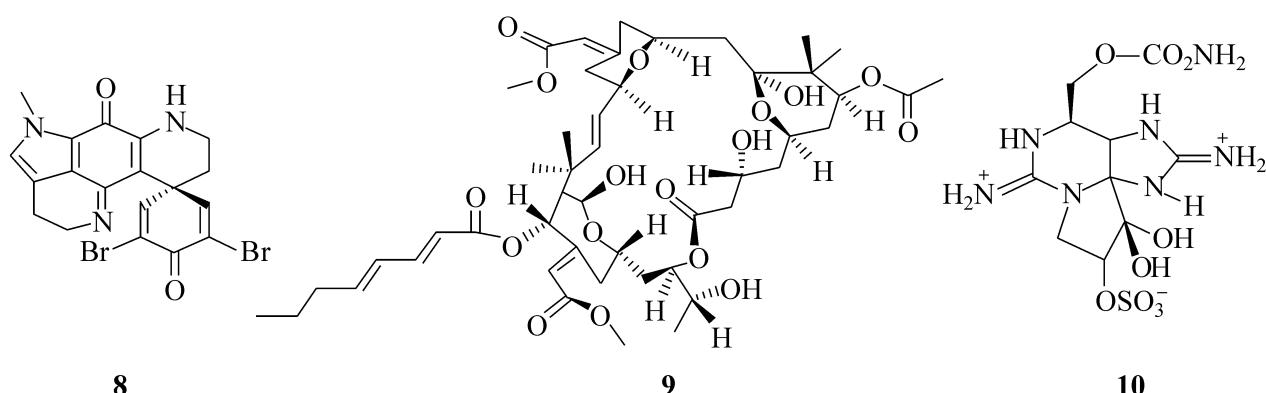
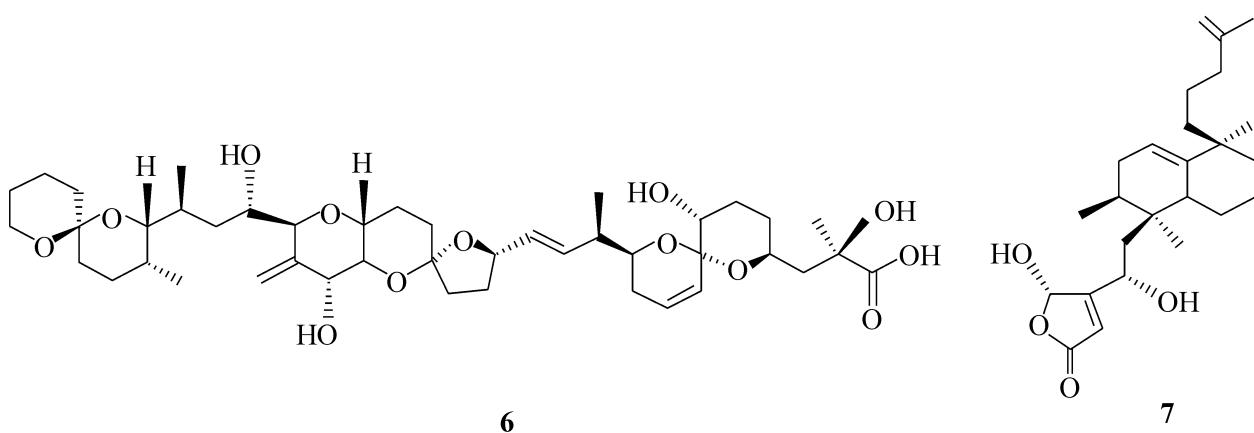
11



4



5



除了上述进入临床试验的化合物外,还有许多正在进行临床前研究的。Discodermolide (3) 是一个多羟基内酯,分自深水圆皮海绵 *Discodermia dissoluta* (Gunasekera S P et al., 1990), 它能抑制癌细胞有丝分裂, 诺华制药公司对此申请了专利保护, 目前已作