

· 综 述 ·

21 世纪, 中国的海洋药物

管华诗 耿美玉 王长云

(青岛海洋大学, 青岛 266003)

摘要 海洋是一个巨大的药源宝库。本世纪 60 年代以来, 从海洋动物、植物及微生物中已分离获得新型化合物 10000 多种, 其中 1/2 以上具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗凝血等药理活性; 这些新型化合物为药物设计提供了可贵的分子模型, 为海洋药物的开发提供了重要的先导化合物库。然而将这些活性化合物开发成药, 用于临床的并不多。究其原因, 药源是制约其海洋药物产业化的关键因素。纵观海洋药物研究现状、发展趋势, 基于现有的工作基础, 我们认为通过半合成手段、结合组合化学原理, 利用海洋生物技术进行海洋药物开发是解决药源的关键。

关键词 海洋药物, 药源, 半合成技术, 海洋生物技术, 组合化学技术

MARINE DRUGS IN CHINA TOWARDS 21ST CENTURY

Guan Huashi, Geng Meiyu, Wang Changyun

(Qingdao Ocean University, Qingdao 266003)

ABSTRACT Ocean is a huge drug resources. Nearly 6000 kinds of novel chemical compounds have been identified from marine living organisms, among which about 10000 compounds exert biologically activities. These bioactive substances certainly provide us of important molecular models for drug design. But unfortunately, very few has been developed into drugs clinically available.

KEY WORDS Marine drugs, Drug resources, Hemisynthetic methods, Marine biotechnology, Combinatorial chemistry

21 世纪人类社会面临着“人口剧增、资源匮乏、环境恶化”三大问题的严峻挑战。随着陆地资源的日益减少, 开发海洋, 向海洋索取资源变得日益迫切, 而开发海洋药物已迫在眉睫^[1]。

海洋作为一个巨大时空尺度的开放性复杂系统, 以其广阔的空间以及对全球环境的巨大调节作用维系着地球生态系统和人类生存的大环境, 是人类可持续发展的财富, 是拥有极大开发潜力的新兴领域。

海洋生物的生活环境与陆地生物迥异。海洋作为一个“立体水球”, 使海洋生物处于高盐、高压、低温、低营养和无光照的环境中。在海洋特殊的生态环境下, 各种海洋生物依其特殊的结构和功能维持其生命活动。海洋生物具有体表吸取营养的特点; 海洋生物间

存在着各种共生现象, 并广泛存在着生存竞争; 海洋生物具有很强的再生能力、防御能力和识别能力, 以防范潜在天敌的进攻及海洋共生菌的附着, 并维持物种之间的信息传递, 这些独特的功能与它们体内的许多成分分不开。海洋生物的多样性、复杂性和特殊性使源于其中的海洋天然产物也具有多样性、复杂性和特殊性, 这正为寻找海洋生物活性物质提供了丰富的物质来源^[2,3]。

利用海洋生物资源进行药物开发的系统研究始于 20 世纪 60 年代。随着人们对化学药品毒副作用的逐渐认识, 加之严重危害人民生命的常见病、疑难病症长期未能找到理想的治疗药物, 传统的新药研究手段和方式又很难满足社会需求, 海洋生物资源成为医药界关注的新热点。各国政府竞相投入巨资

进行海洋天然产物和海洋药物的研究,据不完全统计,美国国家研究委员会和国立癌症研究所每年用于海洋药物开发研究的经费分别为 5000 多万美元,而 NIH 的海洋药物研究基金已增至 11% (与合成药持平);日本海洋生物技术研究院及日本海洋科学和技术中心每年则投入经费达 1 亿多美金;欧洲作为世界上较早从事海洋药物研究的区域,则制定了海洋科学与技术计划,并每年投入 1 亿美金用于海洋药物的研究开发上。截止目前,全世界范围内已从海洋动植物及微生物中分离得到新型化合物有 10000 多种,其中申请专利的化合物有 200 余种^[4]。已发现的海洋生物活性物质种类繁多,包括萜类、皂甙类、有机酸类、蛋白质等等,而每一类活性物质中又包含着许多结构不同的化合物。另外,与陆生生物成分相比,海洋生物中还含有大量的有机卤化物(特别是溴化物)、甙衍生物、多氧和多醚类物质等等。由于海洋生物物种之间的生态作用远比陆生生物复杂和广泛,其作用多系通过物种间化学作用物质如信息素(pheromones)、种间激素(kairomones)、拒食剂(feeding deterrents)等来实现,因此赋予海洋生物的活性远比陆生生物要强,尤为重要是有些海洋生物活性物质的结构与陆生化合物不同,表现出独特的活性^[5-7]。

利用海洋生物活性物质开发海洋药物途径很多。然而,天然活性物质的发现,只是药物研究的开始。尽管来自海洋生物的活性化合物很多,但真正开发成药的并不多。如头孢菌素 C、阿糖胞苷、海人草酸、PSS 系列、萤试剂等^[8,9]。以海洋生物活性物质为基础开发海洋药物,直接提取利用的并不多,更常用的方法则是根据构效关系研究的结果,以海洋生物活性物质为分子模型,通过化学结构改造(分子修饰或人工半合成)或人工全合成,开发高效低毒药物。人工半合成适用于可从海洋生物中大量获取的活性化合物,而人工全合成一般针对那些活性很强,结构独特,但在原生海洋生物中微量存在,或原生海洋生物资源缺乏,无法用直接提取分离的手段大量

获取的化合物^[9]。

目前,由于提取分离、分析测试技术的进步,从海洋生物中发现新化合物已变得比较容易,但开发海洋药物则有许多困难。其关键在于药源难以解决。由于海洋特殊的生态环境,使得海洋生物活性物质具有许多独特的性质。除具有高活性特点外,海洋生物活性物质种类繁多,但多数结构特异而复杂,而且往往含量又很少。事实上,绝大多数海洋生物活性物质含量极微。这一特征表明,对大部分活性物质来说,直接利用海洋生物作原料进行分离提取,是很难满足需求的。此外,由于海洋生物的特殊生活环境,微量存在的生物活性物质,又因海洋生物种类、产地、季节不同,其量与质都有明显的变化,因而由原生海洋生物直接形成药物也是相当困难的。事实上,富有高活性的海洋生物往往结构也比较复杂,因此很难通过合成的手段获得目标化合物^[3,10]。

鉴于海洋药物的研究现状,寻找新的途径解决海洋药物存在的问题是摆在国内外海洋药物工作者面前的重要课题。纵观发展趋势,结合国内研究现状与工作基础,我们认为可通过以下途径来解决海洋药物的药源问题:

1. 半合成技术在海洋药物研究开发中仍十分重要

早在 50 年代,国外就有学者拟将海藻多糖修饰为肝素的类似物,意在获得类肝素药物,80 年代我国取得了成功。随着对多糖生物学功能的深入研究和揭示,随着对蛋白药物、脂类药物构效关系研究进展,当前海洋多糖及来源于海洋的蛋白质,脂类药物的研究已成为目前新药研究的一个兴奋点。此类研究的结果,给分子修饰提供更多、更有力的理论支持。特别是随着化合物结构测定方法的飞速发展及现代功能学检测方法的建立,使人们对修饰手段对活性的影响规律有了更深入的了解,从而大大降低了半合成过程中分子的盲目性。因此,利用少数可大量获得的海洋天然产物如海洋多糖、蛋白质、脂类等化合物作为基础原料,

采用定向修饰(半合成)手段,进行药物的研发仍是目前解决海洋药物研究开发过程中药源问题的重要途径之一^[9]。

2. 海洋生物技术是海洋药物产业化的主导技术和关键手段

由于海洋生物技术的迅速发展,运用海洋生物技术开发海洋药物的研究已引起高度重视。近年来,大量的生物学及生态学的研究结果表明,海洋生物活性物质初始来源,大部分甚至可能全部来自低等海洋生物及其共生微生物。而应用基因工程、细胞工程、发酵工程及生物反应器等生物技术生产生物活性物质,对于低等生物来说要比对高等生物易于实现得多。运用生物技术手段(基因工程、细胞工程、发酵工程或生物反应器等技术)来培植新的海洋药源生物,以获得大量海洋天然产物,这是在海洋药物的研究与开发过程中,解决药源问题的一个可行的现实途径。众多学者认为,海洋生物技术是海洋药物产业化的主导技术和关键手段。

海洋药物基因工程是利用海洋生物的药物基因生产海洋药物,或以海水养殖生物作为药物基因表达系统,以获得质优、量足廉价的药物。根据供体基因和表达系统的不同,可以分为三个方面:(1)将海洋药物基因转入陆地植物、动物或微生物中表达;(2)将来自陆地或人体的药物基因转入海水养殖生物中表达;(3)将海洋药物基因转入海水养殖生物中表达。利用海洋生物生产基因工程口服药物和疫苗,既能利用海洋生物生物量大、生产成本低的特点,又能避免表达后从海洋生物中提取、纯化的复杂性^[1]。

分离各种有价值的海洋生物活性物质基因,是一个富有旺盛生命力的新兴产业。90年代以来,开始了海洋药用基因的克隆以及在微生物中表达工作。例如,从腔肠动物海葵中分离的海葵毒素是近年来研究较多的一类海洋生物肽类毒素,具有强心作用。其基因已合成、重组、表达,产量可以达到每升培养液 1 毫克,且重组蛋白在氨基酸组成、氨基酸序列、二级结构及生物活性方面均与天然的相同。

对于海洋药用基因而言,可以将细菌和酵母作为首选表达系统。近年来,高等植物基因工程得到迅速发展,遗传转化技术不断完善,也可以作为海洋药物基因的表达系统。将高产、稳产的海水养殖生物作为表达生产药物的反应器,是海洋药物基因工程的另一重要内容。如海带作为表达系统,也具有广阔的应用前景^[11-13]。与陆地生物相比,尽管海洋生物基因组计划的实施起步稍晚,但很快便成为各海洋大国竞相开发的热点。海洋生物药用基因的分离、克隆与表达,不但解决了药源问题,而且还会开发出一些新药源,这将带动现代养殖业的纵深发展。因此,运用海洋生物技术开发药物不但可兴起一个崭新的制药业,亦为养殖业增加一个崭新的内容。

作为现代生物技术先驱的微生物发酵工程,经过几十年的发展,已形成了一整套成熟的发酵、后处理及分离纯化工艺,建立了大肠杆菌、枯草杆菌、酵母的高效表达系统。从海洋微生物中寻找特效海洋药物起步较晚,注意力转向海洋微生物发酵技术及其代谢产物的研究上是近几年的事情。目前已经有许多技术运用于实际生产,如利用微藻生物技术(发酵法)生产长链 ω -3 脂肪酸,可使藻体中 ω -3 脂肪酸含量提高 2-3 个数量级;用一种单细胞绿藻 *Chlorella pyrenoidosa* 可异养繁殖生产 L-维生素 C(藻体中维生素浓度提高 70 倍);用海洋微藻生产高纯褐藻胆蛋白及各种环肽化合物等等。最近几年,生物技术在海洋微藻生物活性物质的研究和开发方面的应用发展很快,形成了生物技术及其商业性应用新领域。目前美国、日本等在此领域内集中开发,已取得了不少成果,并产生了“海洋生物工程学”这一新兴学科。美国夏威夷大学已进行了多年的培养海洋藻类制取生物活性物质的工作。日本新组建了海洋生物工程研究公司,以单细胞杜氏盐藻 *Dunaliella salina* 生产 β -胡萝卜素;以海洋菌生产二十碳五烯酸(EPA);以水华束丝藻 *Aphanizomenon flosaquae* 制取石房蛤毒素,以海洋细菌生产河豚毒素等^[14]。由于海洋环境的独特性,为

海洋微生物能够产生新的活性物质提供了必要的条件和潜在的可能性,海洋微生物资源丰富,利用这些丰富的海洋天然产物,经适当的降解和化学修饰等手段来生产高活性的海洋药物,也不失为一条可行途径。

可以预测,21 世纪新药的研究开发将寄希望于海洋生物工程药物。随着生物技术向海洋生物研究领域的渗透,必将加速海洋药物的产业化进程。

3. 现有技术集成组装是现实可行的新途径

分析现有数千种海洋天然产物可以发现,某些微量存在的高活性海洋天然产物可拆分成几个结构单元,而这些结构单元可能在某些海洋生物中大量存在,也可从其他大量存在的海洋天然产物中获得。对这样的高活性海洋天然产物,可采用组合化学原理,进行模块式人工合成。基于这一想法,设计以某些微量存在、结构清楚、且结构单元可大量获得的高活性化合物作为分子模型,先运用海洋生物技术等手段,从易得的海洋天然产物中如糖类、蛋白质类、脂类等化合物获得大量单元化合物,再根据组合化学原理,半合成目标化合物,从而解决某些高效低毒药物的药源问题。

70 年代末期,我国开始海洋药物的研究开发工作。近十几年来,我国海洋药物的研究工作不断向广度和深度发展,取得了一系列成果,发现数百种新化合物,并开发了数种海洋新药,有些已达到国际先进水平。我国第一个抗艾滋病一类新药是从海洋藻类提取分离后经分子修饰而得的海洋药物,目前该药已完成临床前所有的药理学和药效学实验,批准进入临床研究阶段。该药如临床研究获得成功,将无疑为海洋药物研究提供一定的资源支撑。

总之,我国对提取分离技术、分子修饰技术、海洋生物技术在海洋药物开发方面的应用有了较大进展,特别在运用海洋生物技术方面有些重要突破。而针对海洋药物研究开发中存在的问题,运用现有技术的组装集成,形成关键技术体系将为我国海洋药物研究与

开发注入新的活力。随着人类社会的发展、环境的变迁和科学技术的进步,人类疾病谱已发生明显变化,各种新老疑难病症正严重威胁着人类的健康和生存。从海洋生物中获得的许多结构新颖、活性独特的生物活性物质,为获得全新结构的新药提供了宝贵的化合物来源;而各种技术的合理运用,为海洋药物的最终产业化提供了强有力的技术支持。相信 21 世纪初我国海洋药物研究与开发,特别是产业化方面,将有重大突破,真正使蓝色药业成为我国国民经济中举足轻重的高新技术产业。

参考文献:

- 1 曾呈奎. 海洋药物基因工程,海洋生物技术,山东科学技术出版社,1998,645
- 2 Ireland C M. Biomedical Potential of Marine Natural Products. *Marine Biotechnology*, Plenum Press, New York and London, 1993, 1: 1
- 3 Scheur P J. Some Marine ecological phenomena. *Chemical basis and Biomedical Potential Science*, 1990, 248: 1173
- 4 郭跃伟. 海洋天然产物的应用前景展望. *中国海洋药物*, 2000, 19(2): 51
- 5 Wallace K W: Drugs from the sea: harvesting the results of aeon chemical evolution. *Mol Med, Today*, 1997, 3(7): 291
- 6 Joseph R. Pawlik. Marine invertebrate chemical defenses. *Chem Rev*, 1993(93): 1911
- 7 丁庆伟. 海洋药物研究现状及发展趋势. *南京中医药大学学报*, 1999, 15(3): 129
- 8 王洛伟. 海洋药物开发现状及展望, *中华航海医学杂志*, 1999, 6(1): 59
- 9 管华诗. 对我国今后海洋药物研究与开发的几点认识, 面向 21 世纪的《中国蓝色农业》, 第 108 次香山科学会议, 1998, 52
- 10 关美君. 我国海洋药物主要成分研究概况, 中国第五届海洋湖沼药物学术开发研讨会(论文集,上册), 1998, 58
- 11 韦成礼. 国内外从海洋微生物开发新型药物的研究概况, *生物技术通报*, 1998, 2: 1
- 12 大岛太郎. 极限环境微生物. *Hand Bood Tokyo, Science Forum*, 1991, 149
- 13 Okamyi H., Marine Microorganisms as sources of Bioactive Agents. *Microbiol Ecology* 1986, 12: 65
- 14 Haruko T. Expression of EPO synthesis gene cluster from SHEWANELLA sp in a transgenic marine cyanobacterium *Synechococcus* sp. *Microbiology*, 1997, 143: 2725-031

(收稿日期: 2000-07-02)