

中国海洋天然活性物质开发新技术 21 世纪发燕尾服战略

21TH CENTURY DEVELOPING STRATEGY OF MARINE NATURAL

ACTIVE PRODUCTS IN CHINA

宋金明

(中国科学院海洋研究所 青岛 266071)

海洋天然活性物质是指海水、沉积物和海洋环境生存的动植物体中所含有的具有生理活性的物质,一般情况下则指海洋生物体中的生物活性物质。几千年来,人们一直在探索和发现这类物质,并扩大它的应用,在当今人类回归大自然的浪潮中,海洋天然活性物质的开发成了国际热点之一^[1-9]。本文在分析了国外的进展,我国的水平与差距后,提出了我国海洋天然活性物质开发新技术的发展战略。

1 国外的进展

海洋天然活性物质的发现从科学的角度来说也有 100 多年的历史,最初的发现主要在大型海藻中,这一点很容易理解,因为大型海藻几千年来一直被用来食用,世界许多国家都流传吃海带可防治大脖子病,并有利尿、抗凝血等功能的传说。在 19 世纪有几个里程碑性的发现,这就是 1813 年, Courtois 从海藻中分离出碘; 1881 年, Stanford 发现了褐藻中的多糖——褐藻胶; 1884 年, Stenhouse 发现了褐藻中的甘露醇^[1-3]。在这之后的 80 年中,由于分离和分析技术的落后,海洋天然活性物质特别是微量活性组分的发现很少,到 20 世纪 70 年代前后,微量海洋活性物质的分离提取研究大量展开,可以毫不夸张地说,绝大部分的海洋生物活性物质都是在这一时期发现的,这一时期世界范围内的大批科学家进入这一领域,投入了大量的人力、物力、财力,基本奠定了海洋活性物质研发的总体格局,即优先分离提取有特异活性的物质,发现先导化合物,进行结构的判定,尔后研究其生物合成途径,从中得到启发进行全人工合成。这实际上有四大块组成,即发现提取、结构断定、生物合成途径的研究和全人工合成。

具有强生物活性的微量海洋天然活性物质研究极其困难,这一点可以从这一时期一个最典型的活性组分——岩沙海葵毒素(Palytoxin)的发现明确看出。1971 年,美国的 Scheuer 等报道了从腔肠动物岩沙海

葵中分离得到一个生理活性极强的化合物,称之为岩沙海葵毒素^[4],经过 10 a 的潜心研究,1981 年报道了这种化合物的平面结构,1982 年报道了其立体结构,他们当时分离出这种化合物后,仅根据 NMR 谱推测其立体结构。几乎在同时,日本的岸和平田等在 1974 年开始研究,也于 1981 年发表了其平面结构,1982 年底发表了其立体结构,他们立体专一性地合成了许多片断,证实其结构为图 1 所示。

这种强活性物质有 64 个手性不对称中心,分子量为 $2\ 678.9 \pm 0.2$, 1/10 最小致死量的这种物质可完全治愈艾氏腹水癌。

就目前而言,对海洋生物活性物质研究主要发现了海藻中系列 C₁₁、C₂₁ 等烃类,甾醇类、单萜、倍半萜、二萜、二倍半萜、C₂₁ 呋喃萜、多异戊二烯衍生物、三萜、类胡萝卜素、皂甙、大环内脂、聚醚类、含氮化合物、C₁₅ 乙酸原化合物、前列腺素类似物等 14 大类,分布于 2 000 余种海洋生物中。按种群分类,其中海藻占 40.86%,海绵 26.20%,腔肠动物 22.45%,棘皮动物 4.98%,被囊动物 2.70%,苔藓虫 1.76%,微生物 1.05%,按化学成分分类,最多的是萜类,占海藻活性物质的 58.4%,海绵的 37.3%,腔肠动物的 85.1%^[1,2,4-9]。

国外对有强生物活性的先导化合物发现、分离、提取还在进行,并且特别重视生物合成途径的研究,这在理论上和实际上意义重大。就海洋天然活性物质研究的主要目的而言,重点在寻找能治疗疾病的新药,主要在 3 个层次上开展,一是纯天然强活性组分药物的获得;二是对天然海洋活性组分进行接枝、修饰,增强其活性,降低其毒性;三是仿照天然活性先导化合物进行全人工合成。这 3 个层面上的工作其第一、二项是最基础和最根本的。

收稿日期:2000-07-12;修回日期:2001-02-20

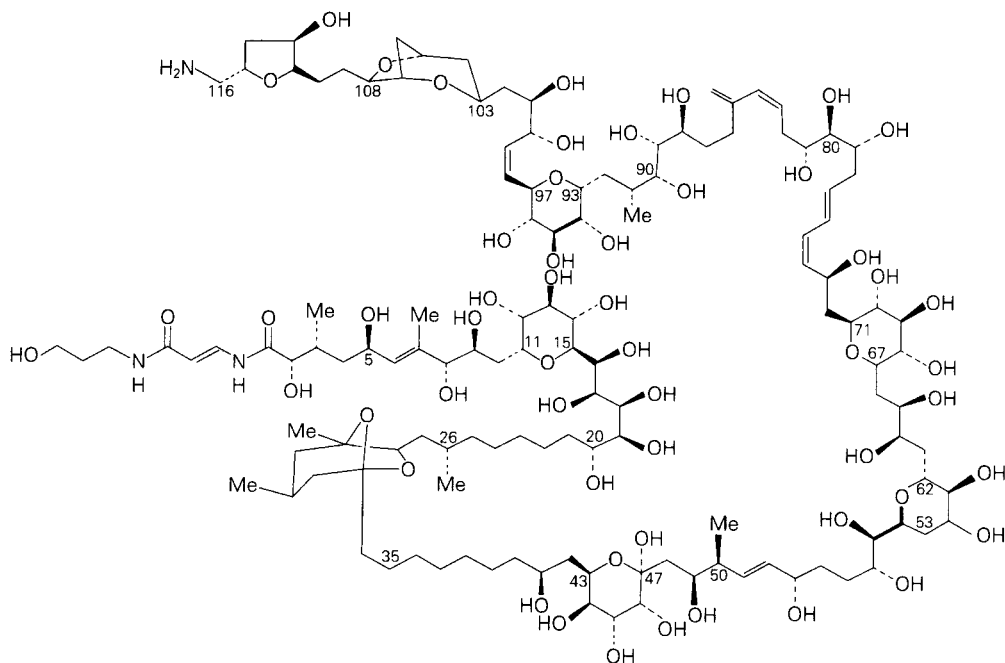


图1 岩沙海葵毒素的结构

海洋新药的创制是海洋精细化工重要的组成部分,在国外得到了极大的重视。最近,美国 C & EN 统计精细化工品的年销售额已达 413×10^8 美元,其雇用的化学家制药占了 23.7%,其他精细化工 13.5%,仅制药即占了近 1/4 的份额。一位著名的化学家曾用化工原料对时代进行了划分,即 1950 年前为已炔时代,1950~1980 年为石油天然气时代,1980~2000 年为合成气时代,2000 年后为生物质时代^[1],即人们所需用的东西将主要依靠生物物质为原料。显然,海洋天然活性物质开发新技术将是这其中最重要的代表性领域之一。

陆地生物活性物质开发的主要源动力是创造天然新药,同样海洋生物活性物质的研究源动力之一也是创制海洋新药。海洋动物种类约为陆地的 4 倍,由于海洋生物的生态环境与陆地生物迥然不同,导致体内生物合成过程不同,其生物活性物质也不同。海洋生物中含有大量结构独特的活性物质正期待着世界各国的科学家去探索、去发现。

2 我国的水平与差距

我国陆地生物活性物质的研究开展得相对较早,20 世纪 30 年代我国有机化学先驱赵承嘏等就对麻黄等中草药活性成分进行过研究,尔后黄鸣龙、曾广方等对中草药化学进行了系统的研究。在 50 年代

末就用各种氧化降解的方法完成了莲子芯碱与南瓜子氨酸结构的全合成证明^[4]。至 90 年代,我国科学家对陆地生物研究发现了至少 1 500 个有生理活性的新结构的化合物。可以这样讲,我国陆地生物活性物质研究在某些方面已达国际先进水平,并有中国资源的特色。

相对而言,我国海洋生物活性物质的开发大大落后于陆地,并远远落后于西方发达国家,主要表现在投入的人力、物力很少,仪器设备落后,发现的独特结构的生物活性先导化合物寥寥无几。我国对海洋微量活性组分的提取研究开始于 20 世纪 80 年代初,涉及的生物种类很少,主要是海藻和南海的海绵和珊瑚,发现了柳珊瑚酸等生物活性物质^[2]。应该说,在如此的条件下,我国在海洋生物活性物质方面的近 20 a 时间里还是取得了一些来之不易的成果,其突出的代表是中山大学一批从事海洋天然产物化学研究的科学家,他们发现了一些在心血管方面、抗肿瘤、调节人体免疫机能等方面有生理活性的物质,但大多是基础性的理论研究。

在实际应用方面,一些具有活性的混合提取物和非单一多聚物(分子在一定范围内)及其修饰后的衍生物制成的药物已开始应用,如藻酸双脂钠(PSS)、褐藻多糖硫酸酯(FPS)、刺参多糖钾注射液等。目前,海洋生物活性物质开发在我国代表性的体现就在这些

方面,但作为药物本身来讲,其基本要求是药物分子须有固定的分子结构或固定的代谢产物,而目前我国恰恰在单一生理活性药物开发上进展缓慢,原因既有客观技术条件上的,也有主观重视支持不够等方面。我国是一个海洋大国,同时又是医药消耗大国,技术的发展,国力的增强使开发海洋新药成为我国科技必须面对和进行的重大课题,进行大规模开发已是迫在眉睫,这是国家的需求,民族的期盼。

3 发展战略

我国海洋生物资源极其丰富,既有温带水性的海洋生物种群,也有大量热带暖性生物,其资源本身成为大规模开发海洋生物活性组分的基本条件之一。国力的增强和高新技术的发展为其提供了必要条件,同时 20 a 来的海洋天然产物研究也为此积累了可贵的经验。人类对海洋新药强烈的需求必将使大规模开发海洋生物活性物质变为现实。纵观这方面国内外情况,我国的发展战略应是:

(1) 从国家的层次上制定海洋天然活性物质开发新技术的顶层设计,稳定集中支持这方面系统的研发。对于一个新型而又具有强大活力的新领域,不从国家的角度上制定出切实可行的可操作方案,散兵游勇,个体或少量群体贯注其中,而又要想在较短的时间里形成气候是不现实的,这样的顶层设计是必须的。

(2) 引入新的高新技术,分离获取新的有独特生理活性的海洋天然活性组分,并确切判断其结构。以往大部分属于提取粗制品的一般性研发,或获取了新型化合物确定结构后就不再继续研究,针对这种实际,必须引进像特异性层析分离技术及 ^1H - ^1H Cosy 相关谱、 ^1H - ^{13}C Cosy 相关谱、Noesy、 ^1H - ^1H 与 ^1H - ^{13}C 远距离耦合相关谱等这一系统新技术,获取高纯度的单一分子活性物质后,从资源上分离获取在量上能成为新药,从两个层次上开展工作,一是用高新技术获得高收率的活性组分,二是用人工培养或转基因的方式增加含有这种活性组分的生物量。从发展趋势看,从海洋微生物中获取特异活性的先导化合物可能是一重要方向。

(3) 对于已获得量大的生物活性组分进行接枝修饰和结构衍变,增强其生物活性,创制有我国特色的海洋新药。我国有世界最大规模的海藻化学工业,生

产的褐藻胶、琼胶、卡拉胶等有一定活性的生物多糖及甘露醇等,以体内的致病微体为靶,对这种活性物质进行设计改性,利用已有的受体分子识别和诱导契合技术,有针对性地对其实施增活结构衍变。目前及今后的 10 a 左右时间里,这将是我国海洋天然活性组分新药创制的方向。

(4) 对特异性的强活性海洋生物组分,在确立了其生物活性和结构后,进行全人工合成。这种仿生合成法创制海洋新药将是海洋天然活性组分开发的最终目的,因为只有通过全人工合成,这种仿生的海洋新药才能真正地大批量进入医药市场,特别是对含量极微的强活性组分,这可能是比通过人工培养扩大其生物量更重要和更有前景的创药方向。

从上面的战略分析可以看出,与国外相比有相当的差异,主要表现在国外对生物活性组分的生物合成途径进行了很多研究,鉴于我国目前及今后相当一段时间里的情况综合分析,这方面我国不可能投入较大的力量去研究,这由中国国情决定。发展战略至关重要的是第一条,尔后进行实际的研究,第二与第三项并重,近期可大量开展。相对而言第四项战略实施的时间要靠后一些,但就具体的某一种生物活性海洋新药的研发,也不一定是这样的时序。

可以相信,随着高新技术发展和国力增强,海洋天然活性组分的开发必将成为我国海洋高新技术新产业群的中坚技术支撑,成为国民经济发展的支柱性产业之一。

参考文献

- 1 宋金明. 崛起的海洋资源开发. 济南: 山东科技出版社, 1999. 1~286
- 2 宋金明. 海洋开发技术. 济南: 山东科技出版社, 2000. 1~196
- 3 纪明候. 海藻化学. 北京: 科学出版社, 1997. 208~355
- 4 徐任生. 天然产物化学. 北京: 科学出版社, 1997. 755~836
- 5 Christine B.D., M. Lahaye and G. Fabienne. *J. Sci. Food Agric.*, 1997, 73(2): 149~159
- 6 Garnzazade A. and A. Sklyar. *Carbohydrate Polymers*, 1997, 34: 113~116
- 7 Hudson B., J. H. Kim and M. K. Lee. *J. Appl. Phy.*, 1999, 110: 427~434
- 8 Mansoor M., *Carbohydrate Polymers.*, 1997, 32: 193~199
- 9 Matsukawa R. *J. Appl. Phy.*, 1997, 9: 29~35