

doi: 10.3969/j.issn.1672-8513.2010.02.001

· 特约稿件 ·

生物多样性利用与生物经济

刘吉开

(中国科学院昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650000)

摘要: 生物多样性的保护和可持续利用对于生物经济的发展十分重要,也是研究生物技术发展及生物产业的着眼点和基石.对生物多样性的保护和持续利用的关系,以及在制药、生物农药和生物能源中的重要性进行了讨论.

关键词: 生物多样性;创新药物;生物农药;生物质能源

中图分类号: X176; S216 **文献标识码:** A **文章编号:** 1672-8513(2010)02-0079-04

Sustainable Uses of Biodiversity and Bioeconomy

LU Jikai

(State Key Laboratory of Phytochemistry, Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, China Academy of Sciences, Kunming 650204, China)

Abstract: The protection and sustainable uses of biodiversity is crucial to biotechnology and bioeconomy. Biodiversity is very important for new drug discovery, the development of new agricultural protection agents and biofuels from plant biomass. The relationship of protection and sustainable uses for biodiversity is discussed in this report.

Key words: biodiversity; new drug; agricultural protection; biomass

生物多样性是大自然母亲赠送给人类的一份珍贵礼物,是人类赖以生存和发展以及维护人口健康的重要物质基础.同时也是生命科学创新的重要源泉,是实现可持续发展战略的重要资源.21世纪是生命科学的世纪,也是“生物经济”迅速发展的世纪.生物技术上的突破及其在产业上的应用将给人类社会的生产和生活方式带来深刻的变革,并呈现巨大的发展潜力.在这个过程中,生物多样性占有特殊的战略地位,并发挥着重要的作用.中国幅员辽阔,生态环境多样,物种资源丰富,为生物技术的发展提供了资源的保证.如何通过知识和技术创新将这种生物多样性的资源优势转化为经济优势,提高我国国际竞争地位,实现社会的科学和谐发展,是一重大课题.我们别无选择,必须通过技术的进步、生

物技术水平的提高,在保护生物多样性的前提下,实现生物资源的可持续高效利用.

生物产业具有源头资源依赖性强、技术依赖性强等特点,为资源丰富、技术基础相对较差的国家和地区实现跨越式发展带来了难得的发展机遇.发展生命科学和“生物经济”的重要基础之一就是要掌握和生物资源有关的知识与技术诀窍,并有效利用生物资源.谁占据知识的制高点,谁拥有丰富的生物资源以及先进的生物技术,谁就能够在未来生物产业中引领潮流.问题的关键是:我们要做一个智慧的生物多样性应用和保护者,而不是愚蠢的生物多样性掠夺和破坏者.

1 生物多样性利用与制药

人类社会具有悠久的应用生物资源与疾病作斗

收稿日期: 2009-11-25

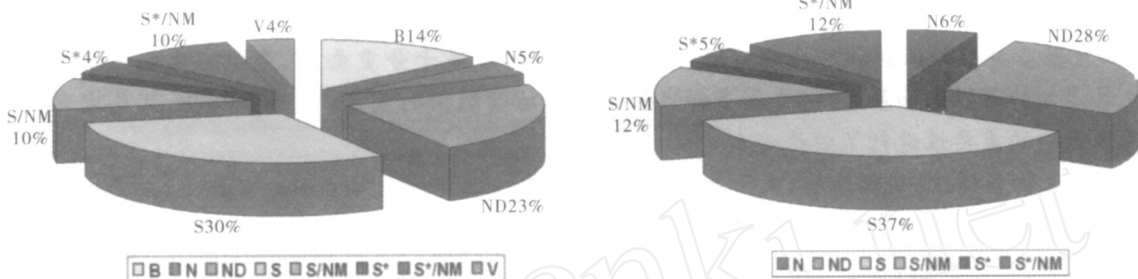
基金项目: 国家自然科学基金(30830113)

作者简介: 刘吉开(1962-),男,博士,研究员,在国际性刊物和国内核心期刊上已发表论文160余篇,被SCI收录120余篇,申请国内外专利8项,曾获2003年度国家自然科学基金二等奖,2007年度云南省自然科学一等奖.主要研究方向:高等真菌药物化学与生物活性成分的系统研究.

争的历史,到现在也不例外.现在临床上使用的药物中大约有一半来源于天然产物.2007年全球处方药销售为7120亿美元,其中基于生物多样性基础上的天然药物约占其中的30%,在非处方药物中,所占比例更大.2007年全球畅销药前10位品种的销售金额达到673.7亿美元,降血脂药阿托伐他汀(立普妥,Lipitor)依然独占鳌头,是全球最畅销的品种,

立普妥已经连续6年荣登最畅销药物榜首.而该药物最开始就是从真菌中分离得到的.

由于天然产物经过了进化选择(Evolutionary Selection),使天然药物作用具有高度的特异性和选择性^[1-2]天然产物不仅是现今治疗人类各种疾病的药物极为重要的来源,并且在今后的创新药物发现中发挥愈加重要的作用^[3].



B: 生物药; N: 天然产物; ND: 天然产物衍生物; S: 合成药物; S*: 全合成,但药效团来源于天然产物; V: 疫苗

(a) 化学实体药物 (N=1184)

(b) 小分子化学实体药物 (N=974)

图1 1981年1月~2006年6月全世界批准的所有化学实体药物与小分子化学实体药物

这可以从过去25年全球发现的新化学实体药物统计数据看出明显的趋势.前25年间,全世界推出的所有药物新化学实体和小分子药物新化学实体中,分别有52%和63%可追溯到天然产物^[4](见图1).天然产物在某些疾病治疗药物中占有率非常

高:78%的抗感染药物和65%的抗肿瘤药物来自于天然产物或其衍生物.目前,世界销售额前20位的药物品种中80%以上是小分子药物^[5](单品种年销售额10亿美元以上,见表1).

表1^a 标记为天然来源的药物

Rank	2000	2001	2002
1	Omeprazole	Atorvastatin ^a	Atorvastatin ^a
2	Atorvastatin ^a	Omeprazole	Simvastatin ^a
3	Simvastatin ^a	Simvastatin ^a	Omeprazole
4	Amiodipine	Lansoprazole	Erythropoietin (J&J)
5	Lansoprazole	Amiodipine	Amiodipine
6	Loratadine	Erythropoietin (J&J)	Lansoprazole
7	Erythropoietin (J&J)	Loratadine	Olanzapine
8	Celecoxib	Celecoxib	Paroxetine
9	Fluoxetine	Olanzapine	Celecoxib
10	Olanzapine	Paroxetine	Sertraline
11	Paroxetine	Sertraline	Interferon - 2b + ribarvarin ^a
12	Sertraline	Metformin/Metformin + Glyburide	Rofecoxib
13	Rofecoxib	Rofecoxib	Salmeterol + Fluticasone propionate ^a
14	Erythropoietin (Amgen)	Erythropoietin (Amgen)	Gabapentin ^a
15	Metformin/Metformin + Glyburide	Pravastatin (BMS) ^a	Pravastatin (BMS) ^a
16	Estrone ^a	Estrone ^a	Erythropoietin (Amgen)
17	Amoxicillin + Clavulanic acid ^a	Amoxicillin + Clavulanic acid ^a	Alendronate Sodium
18	Enalapril ^f	Fluoxetine	Losartan/Losartan + Hydrothiazide
19	Pravastatin (BMS) ^a	Risperidone	Risperidone
20	Insulin	Losartan/Losartan + Hydrothiazide	Venlafaxine

与合成药物分子相比,植物天然产物具有更为复杂的立体构型和更为显著的环系多样性^[6]正因为如此,具有生物活性的植物天然产物,往往由于其特殊的化学结构而具有特异的作用机制. Taxol抗肿瘤

瘤作用及其作用机制的发现,导致了药物化学和药理研究的一场新的革命.青蒿素的发现,不仅显示了天然抗癌药物化学结构上的独特性,而且在临床上所表现出来的有效性和抗多药耐药性的特点,使

其至发现 30 年后的今天仍然在国际上受到广泛的重视和深入研究,成为具有重大国际影响力的我国传统药用植物研究的经典之作。此外,抗肿瘤药物靛玉红、斑蝥素、10-羟基喜树碱,抗早老性痴呆药物石杉碱甲等天然药物均由我国学者率先研究并引起国际同行的重视和跟踪研究^[7]。

微生物在维护人类健康方面发挥着日益重要的作用,在国际上,从微生物资源中先后发现了一系列治疗人类重大疾病的药物或先导化合物,如:青霉菌中青霉素(Penicillin)的发现为人类生命健康作出了巨大贡献;由 *Tolyocladium inflatum* 中分离的环孢菌素 A(Cyclosporin A)被用于抑制器官移植中的排异反应,又创造了人类医疗史上的一个奇迹;降血糖药物阿卡波糖(Acarbose拜唐苹)和降血脂药物洛伐他汀(Lovastatin, Merinoln)等在临床上得到了广泛应用。

高等真菌(Higher fungi,子囊菌 Ascomycetes和担子菌 Basidiomycetes)全世界估计有 14 万种,目前已知的有 14 000 种。即使在已知的高等真菌中,经过深入研究的比例很低,因此,高等真菌中具有非常大的潜力发现新的不同功能重要活性分子,特别在抗肿瘤、抗病毒等方面^[8]。近年来,高等真菌愈来愈引起人们的重视。一方面是因为从高等真菌中不断发现结构新颖和具有显著生物活性的化合物,且结构变化大,这对于药物发现具有重要意义。另一方面高等真菌不仅可以直接用子实体作为研究材料,而且可以收藏菌种,很多种类可以较方便地发酵培养,一旦发现具有应用价值的化合物,有可能通过发酵解决工业化生产的资源来源问题^[9]。

陆栖微生物代谢产物长期以来一直是重要的药物先导化合物的重要来源,近年来人们又将视野转向海洋。虽然海洋微生物药物的研究历史与陆栖微生物比较要短很多,但现在越来越得到大家的重视。来自海洋微生物的分泌物头孢菌素 C 成为活跃了近百年的青霉素类药物的替代品,显示出了海洋微生物药物的无比优越性。海洋微生物生存在高压、高盐、低温、低营养、无光照等极端特殊环境中,形成了特殊的代谢途径和酶反应系统,由此产生化学结构多样、活性多样的代谢产物;海洋生物中分离到的生物活性物质,许多被证实是与这些海洋生物共生或寄生的海洋微生物所产生;另外,微生物具有繁殖快、易培养的特点,可以结合现代发酵工程和基因工程进行工业化生产,降低成本,作为可利用的再生资源具有极大的开发潜力,不会对海洋生态及资源造成破坏。

我国是海洋大国,包括南海、东海、黄海、渤海四

大海域,海岸线长 1.8 万 km,岛屿海岸线长 1.4 万 km,海域面积约 473 万 km²,其中南海面积占 70% 以上。特别是南海地处热带和亚热带,是我国面积最大、最深的海区,为海洋生物、微生物的生长提供了有利条件。但是我国却不是一个海洋强国,充分利用我国丰富的海洋资源,进行海洋生物为源头的自主知识产权的新药创制对于在药物自主研发始终处于弱势地位的中国是一条适于我国国情的捷径。

动物毒素分子框架和结构模体的多潜能性使得很多天然毒素分子可作为药物研发的模板,使某些毒素经过蛋白质工程改造增强其药效与专一性,降低毒副作用从而研制出高效药物^[10]。例如临床上首个成功的血管紧张素转化酶抑制剂 captopril(普利类)是从毒素舒缓激肽增强肽结构发展而来的;美国默克公司于 1998 年向市场推出了以非洲曼巴蛇毒素为分子模板研制的一种被命名为“Agrastant”新药,该药可使心绞痛发生率减少三分之一;两栖动物丰富的抗菌肽多样性已成为新型抗生素和抗病毒药物的分子模板^[11]。

总之,基于生物多样性基础上的天然药物和先导化合物的发现,过去、现在与将来仍然是制药行业创新药物的主要来源之一。

2 生物多样性利用与农作物保护

据联合国粮农组织调查,由于病虫害的蔓延,全世界每年谷物收成减少 20% ~ 40%,造成经济损失约 1 200 亿美元。我国是农业大国,年使用农药约 80 ~ 100 万 t,居世界首位。化学农药的长期使用使昆虫产生抗药性,导致农药剂量不断加大,环境遭受严重污染,大量生物灭绝。据报载,遭受巨大污染的昆明滇池,湖底共积淤着大量农药、化肥等化学物质。据有关部门介绍,大城市市民每人每年由于食物而食入了一定量的农药,这些农药中的有害化学成分残留在食物中进入人体,极难在体内分解,是导致癌症等疾病的重要成因之一。大量使用化学农药,也使我国的出口业务遭受到严重的损失,由于农药残留检验不合格的出口农副产品被大量退货。随着我国溶入世界贸易体系,以农药残留为主的技术壁垒,使我国的农产品出口蒙受巨大损失。而如果仿制国际上比较安全、低毒无污染的新型农药,同样面临知识产权的压力。为使我国的社会发展避免陷入困境,因而加强具有自主知识产权的绿色天然农药的研究,已成为大势所趋。

随着在全球范围内控制化学农药的销售和使

用,化学农药的生产和使用受到严重限制和挑战,全球生存环境的不断恶化及粮食危机,要求发展更多的无公害绿色农药.这不但要求充分地开发利用已有的天然农药,同时迫切要求发现创新的或新型天然农药及先导化合物.为此,不仅有大批科学家加入到天然产物农药研究开发的行列,而且引起了世界各国政府和国际大公司的密切关注,并纷纷在财政上支持该领域的研究.天然农药的研究与应用近些年来也取得显著进展.这方面已有商业成功的先例:如德国巴斯夫公司(BASF)从高等真菌 *Strobilurus tenacellus* 中天然产物 strobilurines 开发出的一类新农药 Kresoxim-methyl(商品名 Brio, Allegro, Discus, Juwel, Mento, Zeneca 公司的 Amistar 等杀霉菌剂).此类化合物现在每年的全球销售额达到 5 亿多美元^[12-13].2007 年世界农药前 20 强公司其销售额已达到 372.49 亿美元.虽然目前生物农药在市场上占据的份额不是太大,随着人们对环境和自身健康的关注度越来越大,使基于生物多样性基础上的天然农药应用将越来越广泛.

3 生物多样性利用与生物能源

在化石燃料发现以前,人类主要是利用植物生物物质来满足对能量的需求.19 世纪石油的发现及应用大大促进了发达国家的工业化过程以及整个生活水平的提高.随着石油的枯竭和新经济体发展对能源的巨大需求以及人们对环境保护认识的加强,生物质能源的可持续利用成为人们的关注焦点.而生物多样性的有效利用是生物能源的重要保证.

美国农业部和橡树岭国家实验室研究指出,美国在保证食品供应和出口的情况下,每年仍可以持续提供 1.3×10^9 t 的生物质.这相当于 3.8×10^9 桶石油(美国年消费 7×10^9 桶石油).到 2050 年全世界有潜力能够提供相当于 $(25 \sim 76) \times 10^9$ 桶石油的生物质能源^[14].生物柴油的发展同时对农业也具有促进作用,据估计由此美国农业的收入年可增加 30~60 亿美元.除植物生物质能源外,蘑菇发酵可以将秸秆转化为乙醇.微生物的多样性也为生物能源的发展提供了非常大发展空间.由生物废料通过微生物发酵产生的生物氢气(biological H₂)是非常环保的能源.可以通过筛选微生物,由易发酵的生物废料高效转化产生生物氢气^[15].此外,生物多样性利用还涉及:日用化工(化妆品、保健、天然香料等),精细化工(酶、食品和啤酒行业、皮类加工等),

农业生物多样性与食品安全,这些均是生物经济涉及的主要领域,具有巨大的产业化前景.

参考文献:

- [1] PATERSON I, ANDERSON E A. CHEMISTRY: The renaissance of natural products as drug candidates[J]. Science, 2005, 310(5747): 451 - 453.
- [2] MOUHAT S, JOUROU B, MOSBAH A, et al Diversity of folds in animal toxins acting on ion channels[J]. Biochemical Journal, 2004, 378: 717 - 726.
- [3] CLARDY J, WALSH C. Lessons from natural molecules[J]. Nature, 2004, 432: 829 - 837.
- [4] NEWMAN D J, CRAGG G M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years[J]. Journal of Natural Products, 2007, 70(3): 461 - 477.
- [5] BUTLER M S. The role of natural product chemistry in drug discovery[J]. Journal of Natural Products, 2004, 67(12): 2141 - 2153.
- [6] LOPEZ S N, RAMALLO I A, SIERRA M G, et al. Furlanchemically engineered extracts as an alternative source of bioactive natural product-like compounds[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(2): 441 - 444.
- [7] WANG Ming-wei, HAO Xiao-jiang, Chen Kai-xian. Biological screening of natural products and drug innovation in China[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2007, 362(1482): 1093 - 1105.
- [8] LINDENQUIST U, NIEDERMEYER T H J, JÜLICH W D. The pharmacological potential of mushrooms[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2005, 2(3): 285 - 299.
- [9] 刘吉开.高等真菌化学[M].北京:中国科学技术出版社,2004.
- [10] MENEZ A. Perspectives in molecular toxicology[M]. Weinheim, Wiley - VCH, 2002.
- [11] THOMAS C. Frog skin yields antiviral peptides[J]. Nature Medicine, 2005, 11(10): 1046.
- [12] BEAUTEMENT K, CLOUGH J M, FRANE P J D, et al. Fungicidal methoxyacrylates from natural products to novel synthetic agricultural fungicides[J]. Pestic Sci, 1991, 31: 499 - 519.
- [13] GRABLEY S, THIERCKE R. Drug discovery from nature[M]. Berlin Heidelberg: Springer, 2000.
- [14] HUBER G W, BORRA S, CORMA A. Synthesis of transportation fuels from biomass: chemistry, catalysts, and engineering[J]. Chemical Reviews, 2006, 106(9): 4 044 - 4 098.
- [15] KALIA V C, PUROHIT H J. Microbial diversity and genomics in aid of bioenergy[J]. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 2008, 35(5): 403 - 419.

(责任编辑 王琳)