

海洋生物科技

主講人:
林全信 博士

國立中山大學海洋生物科技暨資源學系
教授

參考文章

- 林全信00a: 第七章海洋生物技術擷取自豐富的海洋資源書.pdf
- 林全信00b: The green fluorescent protein: discovery, expression and development Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2008 (The Royal Swedish Academy of Sciences, Information Department, Box 50005, SE-104 05 Stockholm, Sweden)
- 林全信00c: 海洋生物技術.pdf
- 林全信00d: 吳金洲著水產養殖9401-05.pdf
- http://www.ted.com/speakers/craig_venter.html

習題

- (1) 為什麼遺傳工程可跨越物種進行基因改造?
- (2) 試述海洋生物技術五個主要的研究領域。
- (3) 螢光蛋白質為何?有何應用?
- (4) 基因轉殖魚的商品化有何後遺症?
- (5) How did Craig Venter unveil the synthetic_life?

50%: Revise the ChT script and mail to shinlin@mail.nsysu.edu.tw (cc to TA)

林全信老師

10/22課堂小考50%
第二次考試50%

10/22上課前要先列印上課資料
(小考內容)
(<http://cu2.nsysu.edu.tw/>)
(中山網路大學)

50%: Revise the ChT script
shinlin@mail.nsysu.edu.tw (cc to TA)

- http://www.ted.com/talks/craig_venter_unveils_synthetic_life.html
- 大一-001-020: (2010)
- 大一-021-040: (2008)
- 大一-041- & Others: (2005)

科技歷史的痕跡

- 顯學
- 1800 金屬與紡織
- 1900 火車、電力、汽車
- 1950 航空、石化工業
- 1990 電子產業
- 2010 微電子、生物科技

生物技術

- 生物技術是近三十年方興未艾的科技，不只是探討生命現象必要的基礎同時深具經濟價值的產業，此技術使得傳統生物相關產業，如食品、農業、能源等工業為之一振，煥然一新地改變其製造程序、品質、與增添產品種類，也使得醫療產業起了革命性的變化，諸如複製生物、基因轉殖。本課程將就週遭常見之案例，解說其原由與生物技術的原理，範疇包括生物特性、技術層面、工程生產、cGMP規範、醫農食品環保的應用、法律政策、經營行銷。

生物技術

- 1 傳統生物技術產業
- 2 機能性生物產品
- 3 遺傳流程與操作
- 4 傳染病病毒與傳播
- 5 基因體與醫學
- 6 檢驗與診斷
- 7 疫苗
- 8 抗生素與細菌
- 9 生物技術資訊
- 10 專利及智慧財產
- 11 天譴與功蹟

四大明星產業比較

生物技術	電腦	半導體	軟體
萌芽期	成熟期	中年期	中年期
技術密集	技術密集	技術密集	技術密集
高度研發	高度研發	高度研發	高度研發
政府嚴格控制	不需	不需	不需
大量資金	中度資金	大量資金	少量資金
開發時程長	開發時程短	開發時程短	開發時程短

美國生技產品銷售額預估

主要產品	2000年	2005年	2010年	2000~2010年 成長率(%)
	(單位:百萬美元)			
人類治療用藥	11,700	20,600	36,300	12
人用檢驗試劑	2,500	3,700	5,400	8
生技農業	780	1,950	4,200	18
特用化學	550	1,170	2,400	16
非醫用檢驗試劑	320	480	700	8
總計	15,850	27,900	49,000	12

生物技術 (Biotechnology)

- 以生物體或基礎研究所研發出之生物技巧，發展成工業用途的科技
- 利用生物程序、生物細胞、或其代謝物質來製造產品及改進人類生活素質的科學技術
- 由生物技術衍生的工業就叫**生物工業**

生物技術的特性

- **高度整合的領域**：必須結合生物化學物理等自然科學及工程科學，應用生物體、細胞、或者其內含的有用分子，以製成產品或提供檢測服務
- **跨學門的整合科技**：生物、物理、化學、化工、電子、材料、資訊...等
- **原料**：以再生性資源為主
- **污染**：較低
- **人力資源**：碩博士級
- **產品附加價值高**：百萬倍、體積小(μl)
- **應用範圍廣**：
- **開發時程較長**：8-15年
- **投資金額龐大**：5000萬~

近代生物技術的一些重要發展

- 1943 盤尼西林 (青黴素) 上市
- 1953 DNA 雙股螺旋結構
- 1973 基因重組實驗成功
- 1974 融合瘤技術
- 1985 PCR (聚合酶連鎖反應) 技術
- 1997 複製羊
- 2003 人類基因組計劃完成

生物技術的應用

- 醫藥品：疫苗、生長激素、抗生素、基因治療
- 檢驗：驗孕、疾病診斷、食物中毒、環境監測
- 農業與糧食：育種、病蟲害防治
- 食品工業：加工、保鮮
- 能源：酒精、溶劑
- 環境保護：廢棄物處理

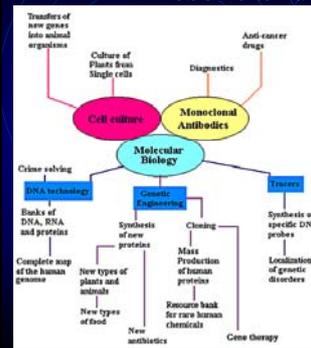
充實個人生物技術知識已成為生活的常識

生物技術產品開發路程

研試產銷人發財

- 基因改造 (GLP)
- 育種
- 量產：發酵工程 (cGMP)、農場經營與管理
- 純化與配方 (Validation)
- 臨床試驗與田間試驗 (GCP)：Phase I-IV
- 市場調查與銷售
- 專利申請與法律糾紛：公司間、公司與員工

Biotechnology: Present and Future



In 1885, a scientist named Roux demonstrated embryonic chick cells could be kept alive outside an animal's body. For the next hundred years, advances in cell tissue culture have provided fascinating glimpses into many different areas such as biological clocks and cancer therapy.

TABLE 9.1 Some Pharmaceutical Products of Genetic Engineering

Product	Comments
Alpha-interferon	Therapy for leukemia, melanoma, and hepatitis; produced by <i>E. coli</i> and <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (yeast).
Anitrypsin	Assists emphysema patients; produced by genetically modified sheep.
Beta-interferon	Treatment for multiple sclerosis; produced by mammalian cell culture.
Bone morphogenic proteins	Induces new bone formation; useful in healing fractures and reconstructive surgery; produced by mammalian cell culture.
Colony-stimulating factor (CSF)	Counteracts effects of chemotherapy; improves resistance to infectious disease such as AIDS; treatment of leukemia; produced by <i>E. coli</i> and <i>S. cerevisiae</i> .
Epidermal growth factor (EGF)	Heals wounds, burns, ulcers; produced by <i>E. coli</i> .
Erythropoietin (EPO)	Treatment of anemia; produced by mammalian cell culture.
Factor VII	Treatment of hemophilia; improves clotting; produced by mammalian cell culture.
Gamma-interferon	Treatment of chronic granulomatous disease; produced by <i>E. coli</i> .
Hepatitis B vaccine	Produced by <i>S. cerevisiae</i> that carries hepatitis-virus gene on a plasmid.
Human growth hormone (HGH)	Corrects growth deficiencies in children; produced by <i>E. coli</i> .
Human insulin	Therapy for diabetes; better tolerated than insulin extracted from animals; produced by <i>Escherichia coli</i> .

Table 9.1.1

TABLE 9.1 Some Pharmaceutical Products of Genetic Engineering (continued)

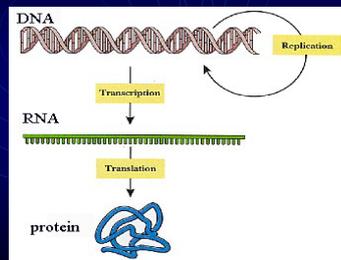
Product	Comments
Influenza vaccine	Trial vaccine made from <i>E. coli</i> or <i>S. cerevisiae</i> carrying virus genes.
Interleukins	Regulate the immune system; possible treatment for cancer; produced by <i>E. coli</i> .
Monoclonal antibodies	Possible therapy for cancer and transplant rejection; used in diagnostic tests; produced by mammalian cell culture (from fusion of cancer cell and antibody-producing cell).
Orthodone®	Monoclonal antibody used in transplant patients to help suppress the immune system, reducing the chance of tissue rejection; produced by mouse cells.
Protrokinase	Anticoagulant; therapy for heart attacks; produced by <i>E. coli</i> and yeast.
Pulmozyme® (ADNase)	Enzyme used to break down mucous secretions in cystic fibrosis patients; produced by mammalian cell culture.
Relaxin	Used to ease childbirth; produced by <i>E. coli</i> .
Superoxide dismutase (SOD)	Minimizes damage caused by oxygen free radicals when blood is resupplied to oxygen-deprived tissues; produced by <i>S. cerevisiae</i> and <i>Pichia pastoris</i> (yeast).
Taxol	Plant product used for treatment for ovarian cancer; produced in <i>E. coli</i> .
Tissue plasminogen activator (Activase®)	Dissolves the fibrin of blood clots; therapy for heart attacks; produced by mammalian cell culture.
Tumor necrosis factor (TNF)	Causes disintegration of tumor cells; produced by <i>E. coli</i> .

Table 9.1.2

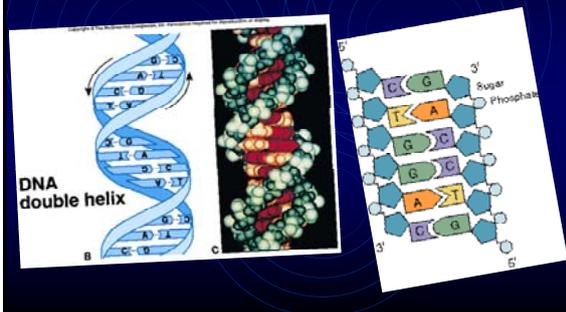
什麼是遺傳?

- 種瓜得瓜、種豆得豆
- 龍生龍、鳳生鳳
- 親代特徵傳給後代

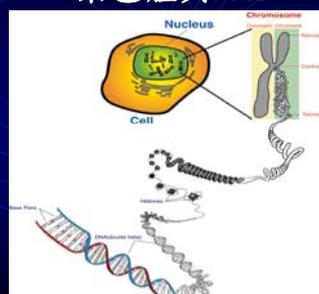
遺傳物質是核酸(DNA或RNA)



DNA構造



染色體與DNA

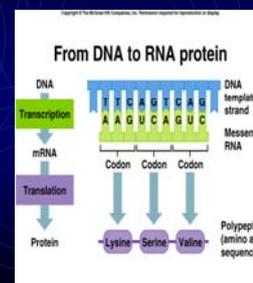


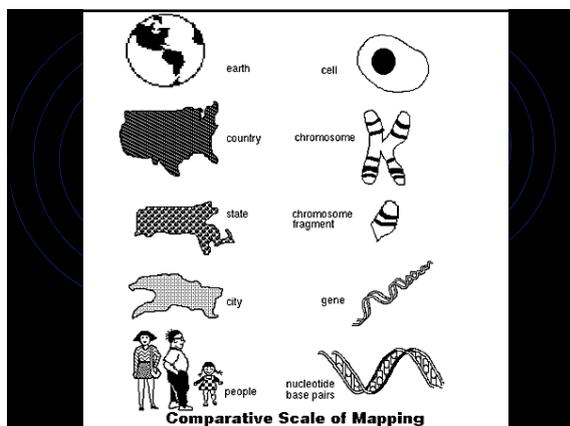
人類共有23對染色體



染色體, DNA, 與基因

- DNA上有四種氮基 (A,T,C,G) 排成序列,每三個氮基構成一組密碼
- 若多個密碼可合組一個有意義的序列,即稱為一個基因
- 一條染色體上有許多基因 (數百~數千)
- 這些基因的共同表現即造成了一個生物體的外表特性





何謂遺傳工程 (基因重組)?

- 所有生物均有DNA作為遺傳物質 (一些病毒可以RNA作為遺傳物質)
- 甲生物的DNA可以進入乙生物的細胞內並表現出遺傳特徵
- 用人為的方法將其基因剪切下來並植入其他生物細胞內, 以求新遺傳特徵表現的方法就稱為**遺傳工程**

何謂質體(plasmid)?

- 細菌細胞內除了具有一個環狀的染色體外, 尚具有一些小環狀的DNA, 稱為質體
- 質體上也具有基因, 可使細菌具備一些額外的功能
- 質體可以分離出來, 作為遺傳工程用的基因載體

遺傳工程程序

1. Pancreas: Insulin-producing Cell
 2. Strand of DNA from Insulin-producing Cell
 3. Insulin Gene is Cut Out of DNA
 4. Plasmid—a Ring of DNA—from Bacterium
 5. Insulin Gene is Spliced into Plasmid
 6. Hybrid Plasmid is Put Back into Bacterium
 7. Bacterium Makes Human Insulin

治療糖尿病

Cloning into a plasmid

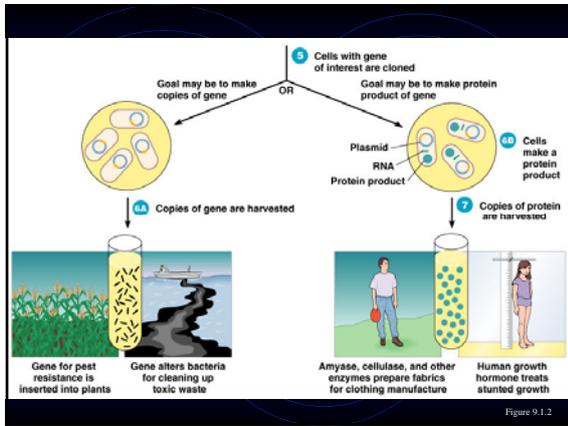
Foreign DNA regions of interest are cut with EcoRI, creating sticky ends. These are hybridized with a plasmid cut with EcoRI. DNA ligase seals the recombinant DNA.

Transfer and cloning of the Insulin gene

The recombinant plasmid is transferred into a bacterium. Only bacteria containing the recombinant DNA grow on antibiotic medium. The insulin gene is then cloned and transferred into a bacterium for production.

遺傳工程可跨越物種進行

USMIL-ARS-USDA



微生物生物技術

- 商業化大量生產—發酵槽
- 生物轉換法—固定化細胞或酵素
- 微生物與農業—抗凍菌、殺蟲劑、拮抗菌...等
- 微生物產品—酵素、氨基酸、維他命、酒精、多醣、乳酸、抗生素、色素、毒素、生物塑料...等
- 環境污染整治—廢水處理、油污染、毒物分解、重金屬吸收、環境監測...等

植物生物技術

- 植物組織培養—大量繁殖種苗、無病毒種苗、優良特徵的篩選
- 基因改造植物 (GMOs)—
 - ✓ 作物改良(提高營養價值、油脂成分改變、新品種開發...等)
 - ✓ 抗殺草劑作物
 - ✓ 抗蟲作物
 - ✓ 抗病毒作物
 - ✓ 生物反應器植物(以植物生產有價值物質)

動物疾病防治

- 病原的檢驗—細菌、病毒、寄生蟲
- 疫苗開發
- 防治藥物
- 傳染媒介

生物科技在法醫學上的應用

- 性侵害鑑定
- 親子鑑定
- 命案鑑定
- 大型災害罹難者身分鑑定
- 無名屍身分鑑定
- 保育類動植物鑑定
- 貴重財產暗藏主人DNA密碼
- 其他

海洋生物科技

- 水產養殖技術
- 海洋動物疾病防治—藥物、疫苗、水質控制
- 藻類產品的開發—藻類細胞、藻膠、洋菜、色素、油脂、燃料(氫氣、甲烷)...等
- 活性天然物—抗生素、抗病毒、抗癌

海洋生物

- 科學家與產業界對海洋生物的研究與開發與日俱增，理由有二：(1)它們是地球上最多生物群棲息的地方，有些族群甚至全數生存在海洋裡，科學家們最迫切想要了解的是它們的遺傳與代謝資訊；(2)海洋生物具有獨特的代謝路徑、適應功能、繁殖與生理系統，其中適應功能包括各種感應與防禦機制，這些特異的性質讓它們可以生長在極惡劣的環境中，從很冷的南北極(-20°C)到很熱的海底熱泉噴口，甚至在深水域的高壓區。
- 海洋微生物有很多被鑑定出來是有益的生物，但人們對它的認識卻仍非常有限。

海洋生物技術 五個主要的研究領域：

- 尋找海洋生物所生產的**活性物質**，探討其功能與作用模式。此研究領域能夠輔助醫療產業，開發**新的藥物**。
- 加強研究海洋生物生產一、二級代謝物的**調控因子**；控制因子包括環境因素、營養需求及基因要素。將有助於化合物的分離與**新生物產品的製造**。
- 了解海洋生物的遺傳學、生化、生理及生態學，對於確立新研究計畫的方向與釐訂海洋**保育策略**的時機，有很大的幫助。
- 開發各種技術與**診斷方法**，以改良海洋生物和淡水生物的健康、繁殖、生長、與培育。此生物技術對水產養殖將有莫大的助益。
- 開發生物處理的技術，以改善廢棄物處理與清理**海岸油污**，來改善海洋生物的養殖，增加魚類資源。

水產養殖

- 過漁 (overfishing) 現象 vs. 油價高漲
- 未來三十五年後，預估全球的海產需求量將增加70%；但是由於捕撈漁業衰退，因此人工水產養殖必須增加七倍的產量才能應付全球的需求。
- 幾千年的歷史，古代的水產養殖起源於遠東地區 (Far East) 的淡水養殖，中國的水產養殖可以追溯到三千年前，最早的記錄為西元前473年以單養的方式養殖鯉魚，隨著技術的改進，進而改為混養方式，將不同食性的魚類混養在一起，例如將魚類、貝類或甲殼類飼養於相同的池水之中。

水產養殖

- 現在很多國家已開始進行高密度養殖，例如菲律賓的草蝦養殖，其密度為每公頃放養10萬到30萬尾
- 飼養牡蠣 (oyster)、蛤類 (clam)、鮑魚 (abalone)、干貝或扇貝 (scallop)、豐年蝦 (brine shrimp)、藍蟹 (blue crab) 以及多種魚類的養殖技術亦有顯著的進步。
- 日本從海水養殖所獲得的漁獲，遠高於淡水養殖的產量，佔全日本水產養殖產量的92%以上，其中主要的水產品為日本牡蠣 (*Crassostrea gigas*) 和紫菜 (*Porphyra*)。紫菜是一種紅藻，是所有海藻中產量最大者。其他的產品包括鮭魚 (yellowtail jack)、紅海鯛 (red sea bream)、扇貝、和兩種褐藻 (裙帶菜和昆布)。

水產養殖

- 初級加工產品 (primary product)，不僅可以作為人類的食物及動物的飼料，而且也能作為食物補充品、天然物、醫用藥物、裝飾品、和裝飾魚 (ornamental fish)。
- 從1985年的1千萬噸增加到1993年的1千4百萬噸，估計到2005年時將增加到2千5百萬噸。
- 聯合國糧食及農業組織 (FAO)：人工水產養殖的產量將佔全世界漁獲量的20到25%。

腹足類 (Gastropod)、二枚貝、 和甲殼類的生產

- 蛤類、牡蠣、貽貝 (mussel)、鮑魚、蟹類、蝦子和龍蝦 (lobster) 等水產生物有很大的需求。
- 提高水產的生產量的方法：從在桶子裡飼養到使用浮動式箱網養殖
- 基因操作程序應用在養殖上，促進水產生物的生長和成熟速度，也可以提高生物對疾病的抵抗力、和製備三倍體生物。

腹足類 (Gastropod)、二枚貝、 和甲殼類的生產

- 正常二倍體的牡蠣在夏季產卵，因為生殖腺增長過大而導致失去了原有的風味。正常二倍體的牡蠣有兩套染色體，而太平洋牡蠣的三倍體則具有三套染色體（二套來自母系，另一套則來自父系）。
- 在養殖時，利用**細胞分裂抑制劑B (cytochalasin B)**來處理卵子，可以獲得三倍體的牡蠣；細胞分裂抑制劑會阻止卵子分裂成兩個細胞，但會防礙其染色體複製增倍(2X)。當此卵子與精子授精後，就會產生三倍體的個體，三倍體牡蠣不具繁殖能力且不形成生殖器官，不但更鮮美且多肉，也比二倍體牡蠣長得大且快，收成時間也較為縮短。
- 三倍體牡蠣在美國的產量很大，西北太平洋牡蠣養殖場有50%的牡蠣為三倍體。
- 為了減低消費者對細胞分裂抑制劑B安全性的顧慮，可以考慮利用**四倍體牡蠣**與正常二倍體牡蠣交配，來可獲得三倍體的牡蠣。

利用貝類繁殖週期的不同 養殖二枚貝和腹足類

- 如鮑魚，每磅價值20-30美元。
- 在養殖海水中，加入**過氧化氫 (H₂O₂)**誘導激素—前列腺素 (prostaglandin) 的合成，以刺激排卵。再添加**胺基酸γ-胺基丁酸 (γ-aminobutyric acid, GABA)**誘導幼苗附著於固著物上，GABA是一種重要的神經傳導物質，暴露於GABA的幼苗會加速的附著於固著物上，並且開始發育和進行細胞分化。
- 為了有效地控制鮑魚和其他貝類的養殖，可以選殖**促進生長的基因**；基因重組魚類的**生長激素**也可以應用在貝類上，促進貝類的生長。
- 另外也可以利用不同品系的**雜交**提高其產量和成長率，例如牡蠣的生長速率即可提高40%；

海洋動物的健康

- 海洋動物也會感染原蟲、細菌、病毒和真菌等疾病。
- 台灣草蝦的產量由1987年的114000噸降至1988年的50000噸，到1991年則只剩下30000噸；1991年全世界蝦的總產量為690100噸。目前仍沒有疫苗來預防蝦和其他貝類的疾病。

海洋動物的健康

- **IHN重組疫苗**：可以保護鱒魚養殖業和鮭魚種源庫，免於此致命病毒的威脅，IHN重組疫苗是利用細菌來生產該病毒的外殼蛋白次單元，目前正處於大規模田間試驗的階段。
- 新疫苗和高效攜帶系統的開發，會增加疫苗進入生物體的有效性，將可以提高幼苗的育成率，幼苗的育成是養殖生物生活史中最脆弱的階段。
- 海洋生物的代謝物 (metabolite) 和組成也能夠對抗某些疾病，例如貝類的萃取物已經被證實能增加藍蟹和蝦子的免疫力，而且也能保護鱒魚免受產氣單胞菌 (*Aeromonas*) 的感染。

藻類的產品

- 分兩大類：**微藻 (microalgae)**和**大型藻 (macroalgae)**，其中大型藻類最具經濟效益。
- 真核大型藻有三個主要的族群，分別為**綠藻 (Chlorophyta)**、**紅藻 (Rhodophyta)**和**褐藻 (Phaeophyta)**。
- 全世界藻類年產量約4百萬噸，價值約10億美元
- 產量：日本、中國、韓國、加州產褐藻

褐藻膠酸和藻膠多醣類

- 大量使用於食物、工業產品、肥料和能量，需求量很大；
- **褐藻酸鹽**的總產量超過3萬5千噸，其中50%用於紡織工業、30%用於食品工業上、5%用於製藥業、以及6%使用於造紙工業。
- **紅藻膠**則充分地應用在食品增稠劑，例如煉乳、冰淇淋、牙膏和各種的化妝品等。
- **洋菜**最初用在食品加工業，繼而也使用於藥品（例如藥物的膠囊成分）及實驗室的電泳膠體和固體培養基，在1990年時，其年產量大約是11000噸，價值約1億6千萬美元。
- 洋菜和瓊脂糖 (agarose) 是屬於高價的產品；洋菜每公斤的價格介於2和200美元之間，而瓊脂糖則介於250和40000美元之間，價格的高低完全視藻膠的純度而定。

TABLE 1 Some Examples of Commercially Available Marine Bioproducts

Product	Application	Original Source
<i>Pharmaceuticals</i>		
Ara-A (acyclovir)	Antiviral drug (herpes infections)	Marine sponge, <i>Coprosoplia cypta</i>
Ara-C (cytosar-U, cytarabine)	Anticancer drug (leukemia and non-Hodgkin's lymphoma)	Marine sponge, <i>Coprosoplia cypta</i>
<i>Molecular Probes</i>		
Okadaic acid	Phosphatase inhibitor	Dinoflagellate
Manoalide	Phospholipase A ₂ inhibitor	Marine sponge, <i>Luffierella varicellus</i>
Aequorin	Bioluminescent calcium indicator	Bioluminescent jellyfish, <i>Aequorea victoria</i>
Green fluorescent protein (GFP)	Reporter gene	Bioluminescent jellyfish, <i>Aequorea victoria</i>
<i>Enzymes</i>		
Vent and Deep Vent DNA polymerase (New England BioLabs)	Polymerase chain reaction enzyme	Deep-sea hydrothermal vent bacterium
<i>Nutritional Supplements</i>		
Formulaid (Marek Biosciences)	Fatty acids used as additive in infant formula nutritional supplement	Marine microalgae
<i>Pigment</i>		
Phycocyanin	Conjugated antibodies used in ELISAs and flow cytometry	Red algae
<i>Cosmetic additives</i>		
Resilience (L'Oréal Lauder)	"Marine extract" additive	Caribbean gorgonian, <i>Pseudopterogorgia elisabethae</i>

SOURCE: Adapted from Pomponi (1999).

TABLE 2 Some Commercially Available Marine-Derived Biomedical Research Probes

Source	Probe	Function	Price
Sponge	Manoalide	Phospholipase A2 inhibitor	\$120/mg
	Calyculin A	Protein phosphatase inhibitor	\$105/25 µg
	Luffariellolide	Phospholipase A2 inhibitor	\$100/mg
	12-epi-scalaridial	Phospholipase A2 inhibitor	\$136/mg
	Latrunculin B	Actin polymerization inhibitor	\$90/mg
	Mycalolide B	Actin polymerization inhibitor	\$21.2/20 µg
Dinoflagellate	Swinholide A	Actin microfilament disruptor	\$100/20 µg
	Okadaic acid	Protein phosphatase inhibitor	\$75/25 µg
Bryozoan	Bryostatin 1	Protein kinase C activator	\$88/10 µg
Sea hare	Dolastatin 15	Microtubule assembly inhibitor	\$125/mg

SOURCE: BioMol [www.biomol.com].

TABLE 3 Marine-Derived Antitumor Compounds Licensed for Development

Marine Source	Drug	Organism	Current Status
Sponge	Discodermolide	<i>Discodermia dissoluta</i>	To enter Phase I trials in 2002; licensed to Novartis
	Isohomo-halichondrin B	<i>Linodendoryx</i> sp.	Licensed to PharmaMar S.A.; in advanced preclinical trials
	Bengamide	<i>Jaspis</i> sp.	Synthetic derivative licensed to Novartis; in clinical trials
	Hemiasterlins A & B	<i>Cymbastella</i> sp.	Derivatives to enter clinical trials in 2002; licensed to Wyeth-Ayerst
Gyrodinium	Gyrodinium	<i>Pseudocynusa cantharella</i>	Licensed to Rhone Poulenc
	Bryostatin 1	<i>Bugula neritina</i>	In Phase I/II clinical trials in U.S./Europe; U.S. National Cancer Institute (NCI) sponsored trials

TABLE 3 Continued

Marine Source	Drug	Organism	Current Status
Sea hare	Dolastatin 10	<i>Dolabella auricularia</i>	Phase I clinical trials in U.S.; NCI sponsored trials
Tunicate	Ecteinascidin 743	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	Licensed to PharmaMar S.A.; in Phase III clinical trials in Europe and in U.S.
	Aplidine	<i>Aplidium albicans</i>	In Phase II clinical trials; licensed to PharmaMar S.A.
	Isogranulatimide	<i>Didemnum granulosum</i>	Licensed to Kinetic, Canada
Gastropod	Kahalalide F	<i>Elysia rubefescens</i>	In Phase I clinical trials; licensed to PharmaMar S.A.
Actinomycete	Thiocoraline	<i>Micromonospora marina</i>	Licensed to PharmaMar S.A.; in advanced preclinical trials

SOURCE: Data from David J. Newman, National Cancer Institute, Natural Products Branch, Bethesda, Md.

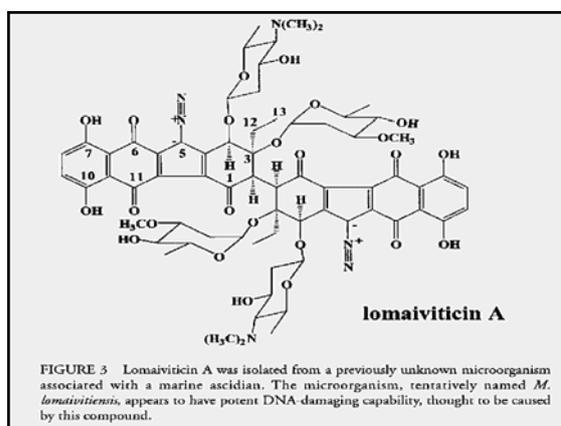
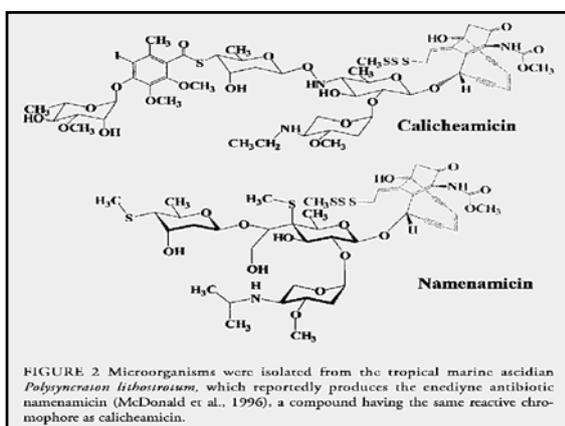


TABLE 4 A Sampling of Undeveloped Marine Compounds with Significant Indications of Efficacy

Marine Source	Compounds	Potential Uses	Reference
Sponge	Onnamide F	Antifungal, antineoplastic	Vuong et al., 2001
<i>Trachylectus</i>	stolid worm		
Sponge <i>Aka</i>	Kynureninase inhibitors	Neuroprotectants for use in AIDS-dementia and stroke	Feng et al., 2000
	serotonin sulfate		
Cyanobacterium <i>Lyngbya</i>	Hemiacetals A, B	Anticancer	Tan et al., 2000
Sponge	Adsonitrile-3	AntiTuberculosis	König et al., 2000
Sea whip <i>Pseudopterogorgia</i>	Pseudopterogorgia	AntiTuberculosis	Rodriguez et al., 1999
Sponge <i>Tectaria</i>	Cheilantheane	Kinase inhibitors, multiple uses	Buchanan et al., 2001
Fungus <i>Acremonium</i>	Osepinamide	Antiinflammatory	Belofsky et al., 2000
Fungus <i>Acremonium</i>	Pumiquinazoline	Antifungal	Belofsky et al., 2000
Natural source	Polycyclic acridines	Drug resistant lung cancer	Seanslas et al., 2000
Fungus <i>Acremonium</i>	Tridentatol A	Antioxidant inhibits LDL lipid peroxidation (superior to vitamin E)	Johnson et al., 1999
Hydroid	Lamellarin alpha 20-sulfate	AntiHIV virus	Reddy et al., 1999
Ascidian	Cyclic depsipeptide	AntiPox virus (MCV)	Hwang et al., 1999
Microorganisms	Sansalveride A	Anticancer	Matsumoto et al., 1999
Natural source	Gymnochrome D	Antidengue virus	Laille et al., 1998
Crinoid	Phomacins	Antagonist of platelet activating factor	Sugano et al., 1996
Fungus <i>Phoma</i>	Diterpenes and others	Antimalarial	Wright et al., 1996
Sponge <i>Cymbastela</i>	Xenospongione B, sepeptide, age	Cystic fibrosis, impotence, Alzheimer's, cancer	Vassas et al., 1996
Xetosporgia, <i>Agelas</i>			

海洋資源產品



- 保健食品: 螺旋藻、藍藻、綠藻



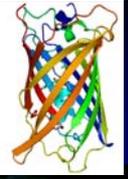


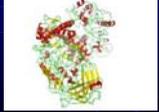
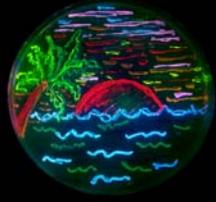

- 化妝品: 魚鱗膠原蛋白



海洋資源產品

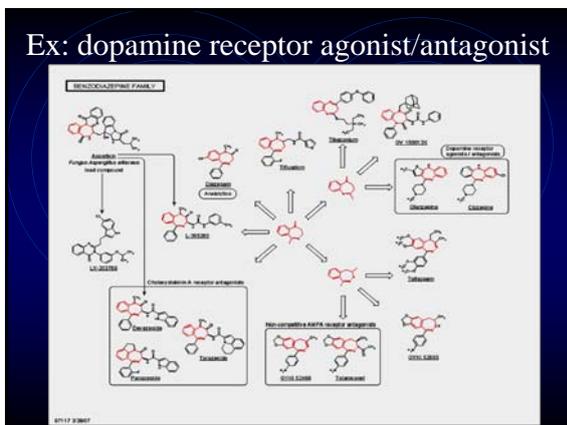
- PCR: 耐高溫聚合酶, *Taq*
- GFP: 綠螢光蛋白



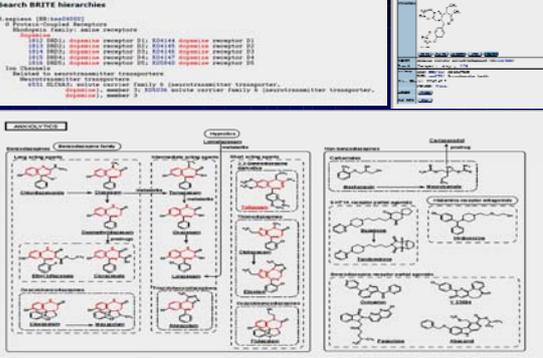



生物技術產業大未來

- Me too: 量產、良率 (鱗膠原蛋白)
- 借殼套用、另尋出路: 玻尿酸或醣醛酸、關節液
- From genes to compounds



From genes to compounds?



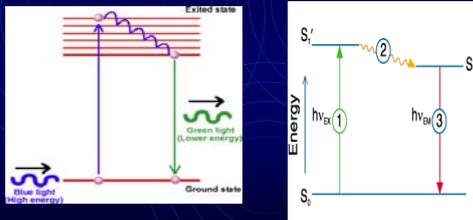
生物技術革命 螢光魚寵物

- 黑暗中養殖遺傳工程魚是最近生物技術的新發展。台灣台光 Taikong 公司販售螢光魚(約一吋大的米魚)，會發亮綠光。這是第一次遺傳工程魚寵物，規劃在黑暗中養殖，僅供娛樂之用的產品。原來這隻魚是在2001年台灣大學蔡懷楨教授為了研究用所選殖出來的實驗魚，它的螢光物質是水母的螢光蛋白，作為研究魚胚發育的標記蛋白。蔡教授原先只是要設計成螢光心臟，以供研究心臟發育之用；無奈卻意外地使得所有的細胞都具有螢光。此魚經台光公司(專營水族館設備公司)發掘，在2003年以「夜珍珠」商品名在台灣上市，同時搭配夜光水族缸、螢光塑膠珊瑚、和螢光食物一起販售。此魚的生殖力已被去除(不孕率為90%)，可避免與野生種交配繁殖。發光的顏色還有紅色(基因來自珊瑚)和半紅半綠。美國水族界極有興趣引進此魚，但是歐洲就非常反對。

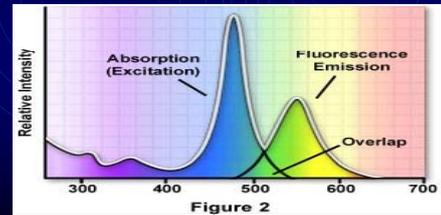
Green Fluorescent Protein (GFP)



Three stages: Absorption & Excitation and Emission



Excitation and Emission Spectrum



Introduction to GFP

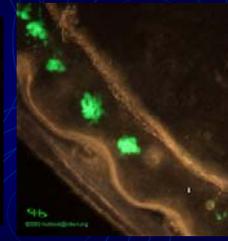
- 1962: Isolation from Jellyfish
- 1992: Cloning
- *Aequorea Victoria*
 - Bioluminescent jellyfish
- In *A. Victoria*, aequorin (luciferase) interacts with Ca^{2+} luminescent energy (blue) is transferred to the GFP (Green)



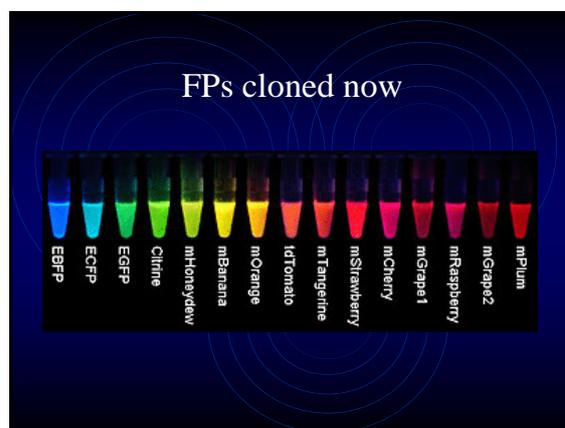
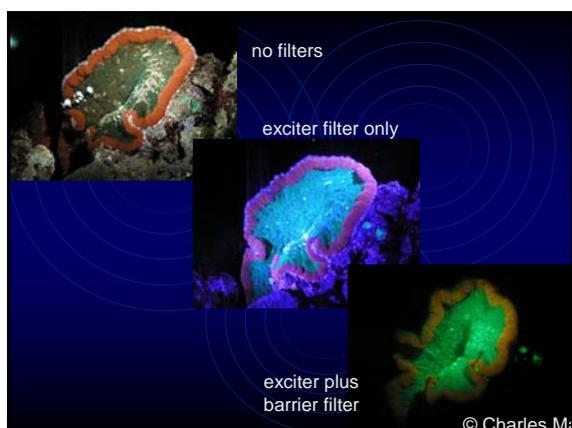
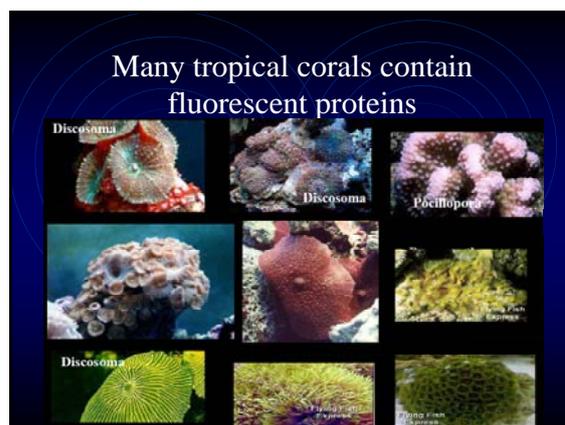
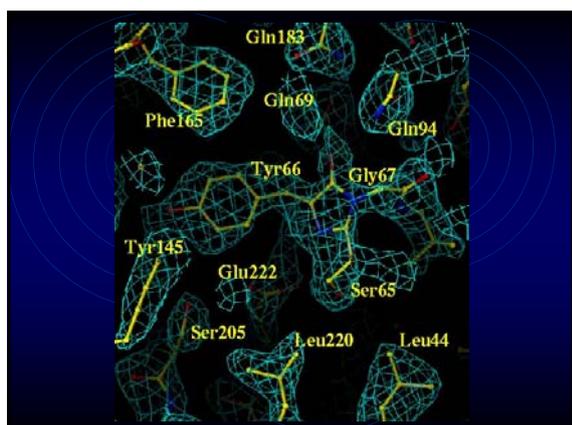
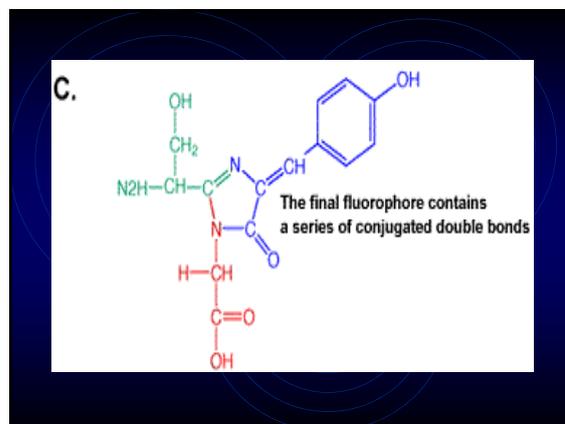
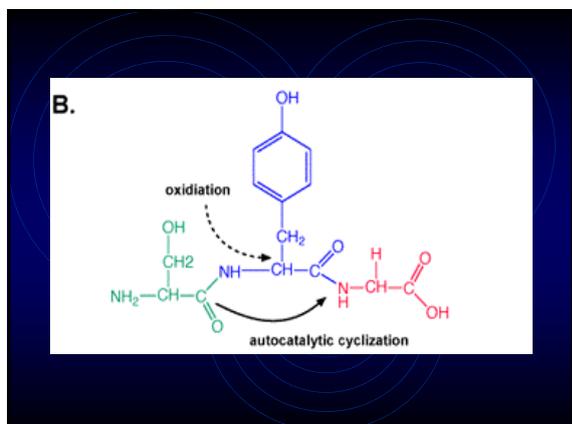
Myers, P., R. Espinosa, C. S. Pfan, T. Jones, G. S. Hammond, and T. A. Deery. 2006. The Animal Diversity Web (online). Accessed March 23, 2011. <http://animaldiversity.org/>

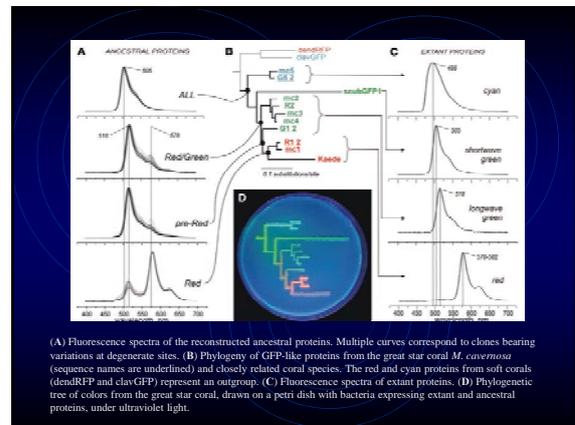
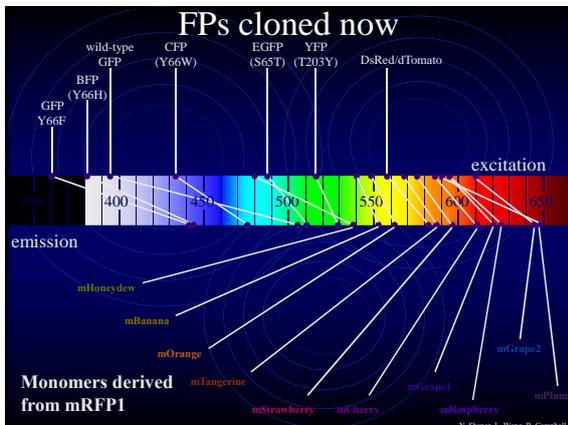


Aequorea Victoria

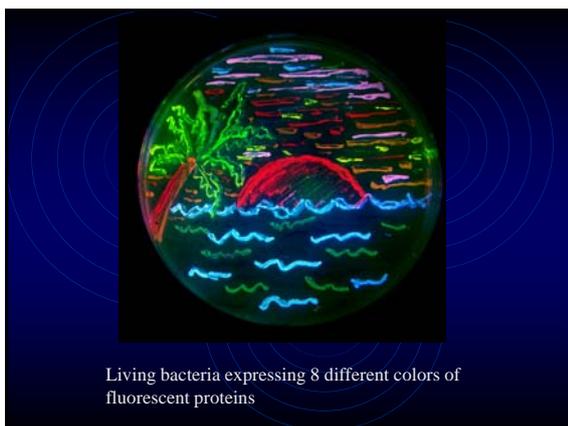


Aequorea victoria photoorgans





(A) Fluorescence spectra of the reconstructed ancestral proteins. Multiple curves correspond to clones bearing variations at degenerate sites. (B) Phylogeny of GFP-like proteins from the great star coral *M. cavernosa* (sequence names are underlined) and closely related coral species. The red and cyan proteins from soft corals (dendRFP and clavGFP) represent an outgroup. (C) Fluorescence spectra of extant proteins. (D) Phylogenetic tree of colors from the great star coral, drawn on a petri dish with bacteria expressing extant and ancestral proteins, under ultraviolet light.



Living bacteria expressing 8 different colors of fluorescent proteins

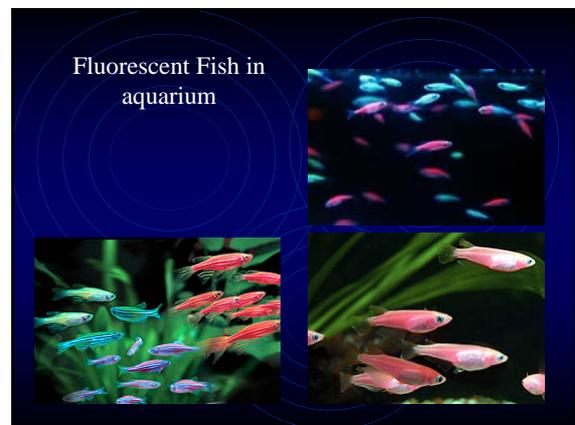
Application of Fluorescent Protein

- What's important of FPs ?
- In **cell** and **molecular biology**, the GFP gene is frequently used as a **reporter** of expression
- In modified forms it has been used to make **biosensors**, and many animals have been created that express GFP as a proof-of-concept that a gene can be expressed throughout a given organism.



GFP in Fish

Zebrafish



Fluorescent Fish in aquarium

GFP in mice



Image of mouse babies bred with the green fluorescent protein



RFP in Cats



GFP in Pigs



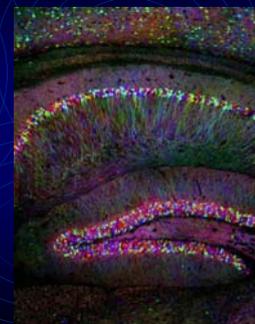
Fluorescent green pigs were first bred by a group of researchers led by Wu Shinn-Chih at National Taiwan University, January 2006.

GFP and RFP in Pigs

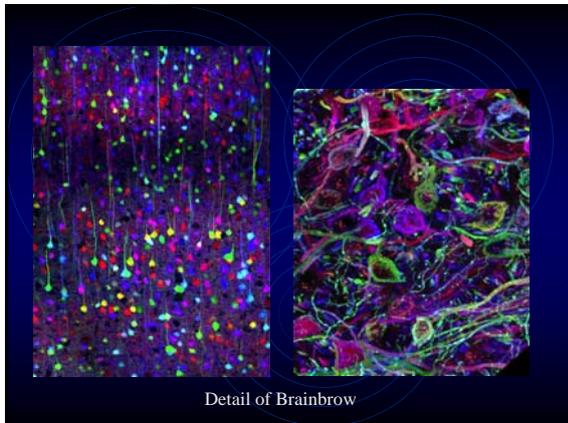


<http://www.conncoll.edu/ccacad/zimmer/GFP-ww/GFP4.htm>

Brainbow



The photographs of the mouse brains that appear in the November 1, 2007 issue of *Nature*.



生物技術的規範

- 生物法規
- 生物倫理
- 社會、道德、宗教的力量

爭議話題： 基因轉殖魚的商品化與走失到自然界

- 研發基因轉殖魚，使它具有合意特性如快速成長、耐冷、抗病
- 基因工程產物需要很長的時間才會被大眾接受，越大的改造就越需要有良好的計畫和政策來教導大眾，以確保產品的安全性。
- 研究環境衝擊，可以降低恐懼感，評估風險和確保安全。科學家有義務用大眾能夠懂得方式來傳播科學資訊，假如無法讓大眾清楚地了解正面的成果(應用、安全、與自然倫理)，新科技的產品就不會受到歡迎。

販售基因轉殖魚

- 已經有太多不好的例子發生，非基因改造的魚就已被大獄破壞環境，這些優勢魚種在新環境中打敗原生種(生長過快或吃掉原生種)，導致破壞生態平衡(通常是該原生種局部區域絕種)。
- 一旦不友善的外來魚種進入湖內或河流，就很難再把它移除。因此，我們必須要極為小心的處理這個難題，以確保在完善與高度控管的設施內養殖這魚。這雖然有些讓人洩氣，使人氣餒的現實，但我們一定要謹慎嚴肅地面對，尤其是在全球要積極發展基因轉殖魚之前，必須要有技術和政策來管制這些基因改造的魚，不可讓它們混入自然的魚類族群中。
- 引進至黃石國家公園黃石湖的湖鱒 (lake trout)，正在取代原地產的割喉鱒 (cutthroat trout)。即使經小幅度的基因修飾也可能大幅度地改變動物的習性及棲息範圍。
- 經Welland Canal進入Lake Erie的海水八目鱧已經遍及五大湖區，並且摧毀97%的鱒魚族群
- 按計劃地引進尼羅河鱸魚到非洲維托利亞湖，此魚掠殺吞食各種原地產的魚類，到1980年為止，估計已有300種原地產的魚類已被消滅。

習題

- (1) 為什麼遺傳工程可跨越物種進行基因改造?
- (2) 試述海洋生物技術五個主要的研究領域。
- (3) 螢光蛋白質為何?有何應用?
- (4) 基因轉殖魚的商品化有何後遺症?
- (5) How did Craig Venter unveil the synthetic life?

50%: Revise the ChT script and mail to shinlin@mail.nsysu.edu.tw (cc to TA)

參考文章

- 林全信00a第七章海洋生物技術擷取自豐富的海洋資源書.pdf
- 林全信00b: The green fluorescent protein: discovery, expression and development Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2008 (The Royal Swedish Academy of Sciences, Information Department, Box 50005, SE-104 05 Stockholm, Sweden)
- 林全信00c海洋生物技術.pdf
- 林全信00d--吳金列著水產養殖9401-05.pdf
- http://www.ted.com/speakers/craig_venter.html

林全信老師

10/22課堂小考50%
第二次考試50%

10/22上課前要先列印上課資料
(小考內容)
(<http://cu2.nsysu.edu.tw/>)
(中山網路大學)

50%: Revise the Ch1 script
shinlin@mail.nsysu.edu.tw (cc to TA)

- <http://www.ted.com/talks/>
- 大一-001-020: (2010)
craig_venter_unveils_synthetic_life.html
- 大一-021-040: (2008)
craig_venter_is_on_the_verge_of_creating_synthetic_life.html
- 大一-041- & Others: (2005)
craig_venter_on_dna_and_the_sea.html