

植物組織或細胞培養生產高價值二次代謝產物

農試所生技組　夏奇鈮 陳威臣 曹進義 吳明哲

一、簡介

植物是人類賴以生存的重要資源，舉凡人類營養所需的碳水化合物、脂類及蛋白質皆可自植物取得。此外，植物中含量較少之二次代謝物，更是作爲藥用、調味料、香水、生物農藥以及食物添加劑的重要來源。目前已知約三萬種天然物中，其中超過80% 皆源自於植物，植物在人類生活中之重要性可見一斑。以美國爲例，雖然藥物的生產主要以化學合成爲主，但其中亦有25% 源自於植物，這些二次代謝物的複雜性不易以化學方法合成，但隨著化學分析技術的進步以及對分子結構的瞭解，這些植物二次代謝物的生合成及作用機制將更爲清楚，由此觀之，植物未來仍將是新藥物的主要來源。在表一中列有源自於植物之重要藥用成分。

二、以植物細胞培養生產二次代謝物之利基及障礙

植物細胞培養可以取代全株植物生產高價二次代謝物，主要之立論基礎爲植物細胞具有分化全能性，亦即單一細胞攜有完全之遺傳訊息，具有生產其親本植物各種代謝物之能力，其所以被認爲較優於傳統農業栽培生產之原因有下列數點：1. 細胞培養可以不受地理、季節及環境之影響，土地使用非常集約；2. 是一種精密的生產系統 (植物工廠)，可以持續生產品質及產量恆定之產品；3. 細胞培養具有生產其親本所無法生產代謝物之潛力；4. 產物的回收效率較高；5. 生產週期短。表二中列舉了一些高產能之植物細胞培養系統。以治療白血病的長春鹼與長春新鹼爲例，因原植物體之藥用成分含量極微，因此生產1 公斤長春新鹼需要530 噸長春花葉來提取，其純化成本更高達每公斤175000 歐元；而利用長春花細胞培養生產長春鹼 (商品名Oncovin) 與長春新鹼 (商品名Velban) 兩樣產品之年產值即超過1 億6 千萬歐元。

植物細胞培養不乏成功之先例，例如利用人參癒傷組織生產人參皂甘，其含量爲植物體含量之6 倍，海巴戟 (*Morunda citrifolia*) 細胞培養生產蒽醌 (anthra quinones) 爲植物體含量之60 倍，小唐松草 (*Thalictrum minor*) 細胞培養生產小檗鹼爲植物體含量之1,000 倍。雖然如此仍有許多植物細胞培養無法商業大規模生產，究其原因可歸納爲細胞株的不穩定性、產量偏低以及不具放大生產的方法等。這些困境多年來在研究人員的努力下逐漸在克服，目前用以增進植物細胞培養生產二次代謝物產量的一些方法，主要可歸納爲：1. 篩選產量穩定之細胞株；2. 由高產細胞株篩選高成分含量之細胞株；

作　　者：夏副研究員奇鈮
連絡電話：04-23330725-211



表一、植物來源之重要藥物成分

產　品	用途	植物名稱	價格 (美元/公斤)
阿嗎鹼 (Ajmalicine)	抗高血壓	長春花 (*Cath. Roseus*)	37,000
青蒿素 (Artemisinin)	抗虐疾	青蒿 (*Artemisia annua*)	400
黃連素 (Berberine)	腸疾	茶花 (*C. japonica*)	3250
喜樹鹼 (Camptothecin)	抗腫瘤	喜樹 (*Camptotheca acuminate*)	432,000
辣椒素 (Capsaicin)	反刺激劑	小米椒 (*Ca. frutescens*)	750
可待因 (Codeine)	鎮靜劑	罌粟 (*P. somniferum*)	17,000
秋水仙鹼 (Colchicine)	抗腫瘤	秋水仙 (*Colchium autumnale*)	35,000
毛地黃素(Digoxin)	心臟刺激劑	毛地黃 (*Di. lanata*)	3000
薯蕷皂苷配基(Diosgenin)	類固醇前趨物	三葉薯蕷 (*Dioscorea deltoidea*)	1000
玫瑰樹鹼 (Ellipticine)	抗腫瘤	莫氏玫瑰樹 *Ochrosia elliptica*	240,000
嗎啡 (Morphine)	鎮靜劑	罌粟 (*P. somniferum*)	340,000
奎寧 (Quinine)	抗虐	金雞納 (*Cinchon. Ledgeriana*)	500
血根鹼 (Sanguinarine)	抗瘟疫	美洲血根草 (*Sanguinaria Canadensis*) 罌粟 (*P. somniferum*)	4,800
紫草素 (Shikonin)	抗菌	紫草 (*L. erythrorhizon*)	4500
紫杉醇 (Taxol)	抗癌	短葉紅豆杉 (*Taxus brevifolia*)	600,000
長春新鹼 (Vincristine)	抗白血病	長春花 (*Cath. Roseus*)	2,000,000
長春鹼 (Vinblastine)	抗白血病	長春花 (*Cath. Roseus*)	1,000,000

節錄自 Ravishankar and Ramachandra Rao (2000)。

表二、高二次代謝物產量之植物細胞培養系統

產物	植物名稱	產量 (乾重, %)
迷迭香酸 (Rosmarinic acid)	鼠尾草 (*Sa. Officinalis*)	36.0
迷迭香酸 (Rosmarinic acid)	錦紫蘇 *Col. blumei*	21.4
蒽醌 (Anthroquinones)	檄樹 (*M. citrifolia*)	18.0
紫草素 (Shikonin)	紫草 (*L. erythrorhizon*)	12.4
小檗鹼 (Berberine)	亞歐唐松草 (*Th. Minus*)	10.6
藥根鹼 (Jatrorhizine)	金花小檗 (*Berberis wilsonae*)	10.0
花青素 (Anthocyanins)	紫蘇 (*Pe. Frutescens*)	8.9
小檗鹼 (Berberine)	茶花 (*C. japonica*)	7.5
薯蕷皂苷配基 (Diosgenin)	三葉薯蕷 (*Diosc. Deltoidea*)	3.8
血根鹼 (Sanguinarine)	罌粟 (*P. somniferum*)	2.5
蛇根鹼 (Serpentine)	長春花 (*Cath. Roseus*)	2.2

節錄自 Ravishankar and Ramachandra Rao (2000)。

3. 調整培養基成分以促進細胞產量或提高成分含量；4. 經由植物代謝機轉的研究，以生物技術的轉基因技術進行遺傳改變，生產符合人類經濟效益之新成分；5. 利用各種前驅物 (precursor) 或誘引劑 (elicitor) 刺激或誘導成分增加以及加速成分的產生；6. 提升產物的回收效率，如將產物在培養容器內加以區隔，減少回饋機制的產生；7. 利用生物反應器將培養條件自動化，擴大生產規模。以生產治療卵巢癌及轉移性乳癌的太平洋紫杉醇 (Taxol) 的細胞培養爲例，利用對於細胞培養的各種改進，將原本不具商業生產價值的細胞培養系統，在二年間 (1996-1997) 經由生物反應器的改進及誘引劑甲基茉莉酸 (methyl jasmonate) 的添加，把紫杉醇產量提高一百多倍。

三、展望

相對於動物的細胞培養，植物細胞具有可放大培養規模、產物具生物活性，不會有哺乳類病毒或病菌污染的優點；與菌類發酵培養相比，植物細胞培養則可生產許多高等複雜的蛋白質，節省後段蛋白質修飾的成本，這些經由生物反應器或分子農場生產之植物細胞產品，與傳統植物原物料相較，除了具有較佳的產量外，在品質上則減少了天然物的不確定性及栽種植物對環境及土地的依賴程度。隨著生物技術與分子生物的持續發展，轉殖技術從第一波針對抗病或抗蟲性的提高增加作物產量，第二波針對作物功能品質的改進，進入第三波以轉基因植物做爲分子農場，大量生產藥用成分、疫苗、特殊的蛋白質，作爲工業、醫藥或科學用合成之用，也因此我們可以預見植物細胞培養生產二次代謝物的榮景仍將持續的蓬勃發展，值得吾人期待。

四、參考文獻

Bourgaud F., Gravo A., Milesi S. and Gontier E. 2001. Production of plant secondary metabolites: a historical perspective. Plant Sci. 161: 839-851.

Misawa M. 1994. Plant tissue culture: An alternative for production of useful metabolite. FAO Agricultural Services Bulletin No. 108.

Roberts S. C. and Shuler M. L. 1997. Large-scale plant cell culture. Curr. Opinion in Biotechnol 2: 154-159.

Rao S. R. and Ravishankar G. A. 2002. Plant cell cultures: Chemical factories of secondary metabolites. Biotechnol. Adv. 20: 101-153.

Ravishankar G. A. and Ramachamdra R. S. 2000. Biotechnology production of phyto-pharmaceuticals. J. Biochem. Mol. Biol. Biophys. 4: 73-102.

Sorvari S., Fari M.G., Laszlo M. and Toldi O. 2006. Application of tissue culture and molecular farming in the production of pharmaceuticals. Acta Hort 725: 585-596.

Stockigt J., ObitzP., Flakenhagen H., Lutterbach R. and Endress R. 1995. Natural products and enzymes from plant cell cultures. Plant Cell Tiss. Org. Cult. 43: 914-920.

Yukimune Y., Tabata H., Higashi Y., and Hara Y. 1996. Methyl jasmonate induced overproduction of paclitaxel and baccatin III in Taxus cell suspension cultures. Nat. Biotechnol. 14: 1129-1132.