

文章编号:1004-0374(2005)01-0015-04

关注微生物来源的新药开发

戈梅^{1,2}, 陈代杰^{1,2*}

(1上海医药工业研究院,上海 200040; 2上海来益生物药物研究开发中心,上海 201203)

自然界中微生物的多样性及其代谢产物的多样性,提供了发现新药(以及先导化合物)的不竭动力。随着生命科学的发展,尤其是随着分子生物学技术的发展和运用,使得以微生物为源泉的新药研发有了更多的支持,微生物药物的研究越来越受到国内外的重视。

1 微生物——新药发现的重要来源

人类认识微生物的历史源远流长,但认识到微生物是新药发现的重要源泉,有目的地从微生物次级代谢产物中发现新药的历史,至今不到70年。

所谓微生物次级代谢产物,是指在微生物生命活动过程中产生的极其微量的、对微生物本身的生命活动没有明显作用,而对其他生物体往往具有不同的生理活性作用的一类物质。人们主要利用不同来源的细菌、放线菌和霉菌这些微生物,通过不同的分离培养技术,让其产生多种多样的次级代谢产物,然后再通过各种筛选技术和分析检测技术,寻找其中新的、具有各种生理活性的次级代谢产物——微生物新药。

微生物产生的次级代谢产物具有各种不同的生理活性,人们熟悉的抗生素就是具有抗感染、抗肿瘤作用的微生物次级代谢产物。1929年,英国细菌学家Fleming发现青霉素,随后由Florey和Chain将青霉素用于治疗并取得惊人的效果,这标志着抗生素时代的到来。1942年,美国科学家Waksman发现链霉素并很快将其用于临床。随后,科学家又从微生物次级代谢产物中发现了一大批,目前还一直用于临床的抗生素,如庆大霉素、卡那霉素、红霉素、螺旋霉素、麦迪霉素和林可霉素等,以及一大批半合成 β -内酰胺类抗生素和其他类别的半合成抗生素,基本上控制了细菌感染性疾病,使人类

的平均寿命延长了15年以上。

继Fleming和Waksman后,日本科学家梅译彦除了发现卡那霉素等多个具有临床应用价值的抗生素外,还提出了酶抑制剂的概念,开创了从微生物次级代谢产物中寻找其他生理活性物质的新时代。

参与生物体生命活动的酶的活性的高低,直接影响到生物体生命过程的正常与否,而人体内某种酶活性过高往往是导致疾病发生和发展的重要原因。在微生物代谢过程中,有可能产生能够抑制某种酶活性的生理活性物质,即酶抑制剂。而这种酶抑制剂从作用对象而言,并非传统意义上的抗菌、抗病毒或抗肿瘤类的抗生素。

目前,从发表的文献资料来看,从微生物次级代谢产物中筛选的各种生理活性物质,除了抗生素、酶抑制剂和免疫调节剂等外,在受体拮抗剂、抗氧化剂、细胞因子诱导剂等多个领域,都发现了很多具有药物开发价值的候选化合物。毫不夸张地说,在微生物的次级代谢产物中,存在着各种人们目前还无法想象的极好药物,有待于我们进一步开发利用。

2 发现微生物新药的新途径

随着从微生物次级代谢产物中获得的抗生素的大量问世,应用常规抗生素筛选模型,发现新药的几率明显下降。但是,随着近20年来生命科学的发展以及相关新技术的应用,不仅从微生物次级代谢产物中发现了很多具有重要应用价值的新抗生素,拓展了从微生物次级代谢产物中发现具有其他生理活性物质的领域;同时,还可以人为地创造获得多样性的“非天然”的天然化合物。

2.1 各种筛选模型的建立,为发现微生物新药的多样性提供了可能 微生物的分离培养是发现微生物

收稿日期:2004-10-29

基金项目:国家“863”项目(2004AA2Z3784)

作者简介:戈梅(1971—),女,博士,助理研究员;陈代杰(1957—),男,博士,研究员,*通讯作者。

新药的第一步,如果没有特殊的微生物分离培养技术,栖生于自然界的多样性微生物不可能在实验室条件下被发现,也不可能在实验室条件下产生多样性的次级代谢产物。如何从微生物的次级代谢产物中发现和寻找人们所期待的生理活性物质,这就完全依赖于应用何种筛选模型或筛选技术,而筛选模型或筛选技术的建立,则取决于生命科学的发展;取决于对人类疾病发生的有关病因学和药物作用机理的阐明。人们已经应用各种基于不同发病机制和药物作用机制的模型,从微生物的次级代谢产物中获得了一系列具有各种生物活性的物质。应该特别指出的是,从微生物次级代谢产物中所获得的这些小分子次级代谢产物往往用化学方法难以合成,即使在实验室能够合成,也往往难以实现产业化。这些小分子物质往往可以作为先导化合物,通过化学修饰的方法或其他修饰方法,得到具有应用价值的药物。目前在临床上治疗各种疾病的药物中,几乎都能够发现这类药物。

2.2 扩大微生物资源,为获得微生物药物的多样性提供了可能 微生物的多样性是提供微生物新药多样性的基础。近年来,为了获得微生物新药的多样性,科研人员不断地扩大微生物的来源,特别是扩大来源于极端环境的微生物(如栖身于极地、高压、高温、高盐、高渗、高寒,以及极端pH的微生物)、海洋微生物、稀有放线菌、粘细菌、植物内生菌和致病菌等。从这些微生物的次级代谢产物中,已经发现了令人振奋的生物活性物质,如紫杉醇和埃坡霉素等。即便如此,人类对栖身于地球的微生物的认识还不到3%。可以相信,随着微生物分离培养技术的发展,将会大大地提高获取微生物多样性的可能性,从而提高获取微生物新药多样性的可能性。

2.3 利用组合生物合成技术,创造获得多样性的“非天然”的天然化合物 近年来组合生物合成是发现微生物新药的研究热点之一。与组合化学合成不同,后者是指在不同结构的构建之间以共价键系统反复地进行连接,从而产生一批不同的分子实体。而组合生物合成是指在生产微生物次级代谢产物的合成途径中,涉及到的一些酶的编码基因之间进行互换,由此产生一些非天然的基因组或杂合基因,从而产生许多新的“非天然”的天然化合物。它是在生物体内的生物合成途径的基础上进行的。国外已有不少学者从红霉素等抗生素的生物合成基

因着手,进行组合生物合成的研究,获得了一些令人兴奋的研究结果。近年来,国内学者在这方面也进行了相关研究。中国医学科学院药物生物技术研究所以研究开发的必特螺旋霉素(在螺旋霉素产生菌中整合有异源酰化酶基因),即将结束临床实验进入市场,这是迄今为止,国内外惟一一个实现产业化的利用基因工程技术获得的“杂合抗生素”。

2.4 组合生物转化技术是发现微生物新药的有效途径 组合生物转化是指利用一种以上的具有特殊转化功能的微生物或酶,对同一个母体化合物进行组合转化,以得到化学结构的多样性。它是从已知化合物中寻找新型衍生物,这是从简单化合物制备复杂化合物的有效手段。已有研究表明:用3种不同的酶对一个腺苷分子进行两轮催化,可得到92种各种类型的衍生物;用7种不同的酶对岩白菜内酯分子进行两轮催化,可得到600种各种类型的衍生物;用3种不同的酶对BOD(一种重要的化合物)分子进行三轮催化,可得到1222种不同类型的衍生物。通过组合生物转化技术,构建某种具有潜在成为药物分子化合物库,这是一种发现新药的有效方法和途径。

3 微生物药物的研发进展

目前,国内外对微生物药物的研发主要集中在抗耐药菌和抗真菌抗生素、微生物来源的酶抑制剂、微生物来源的免疫抑制剂、非典型大环内酯类抗生素等方面,并且都取得了一定的进展。

3.1 抗耐药菌和抗真菌抗生素 细菌耐药性是21世纪全球关注的热点。战胜细菌耐药性的途径:(1)制定一系列措施,防止由于滥用抗生素而造成耐药菌的快速和广泛出现;(2)根据细菌产生耐药性的作用机制,不断地去研究开发新的抗菌药物,以有效地控制日益严重的耐药菌感染。最近几年,针对临床上棘手的甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)、万古霉素耐药肠球菌(VRE)和青霉素耐药肺炎链球菌(PRSP)等耐药菌,从微生物代谢产物中开发了一系列非常有效的药物,如链阳性菌素类抗生素:共杀霉素、肽类抗生素替考拉宁、达托霉素和雷莫拉宁,以及新型抗真菌抗生素:卡帕芬净、米卡芬净和anidulafungin等,这些药物对控制由耐药菌和真菌引起的感染起到了重要作用。

3.2 酶抑制剂 最近20多年,在微生物药物的研发过程中,最令人兴奋的成果之一就是从小分子次级代谢产物中发现了可抑制胆固醇合成过程的限速

步骤的酶的抑制剂,即HMG-CoA还原酶抑制剂——洛伐他汀和普伐他汀。随后,通过药物化学家的共同努力,应用化学合成的方法很快获得了辛伐他汀、氟伐他汀、得伐他汀、阿托伐他汀和罗舒伐他汀等一系列他汀类降血脂药物。由于这类药物的作用机制新颖和独特,能够特异性地抑制胆固醇生物合成途径中的关键酶的活性,从而有效地抑制胆固醇的合成,在治疗高血症方面已取得了十分显著的临床效果。日本《生命科学与工业》杂志曾这样引述医药界权威的评价:这种新颖药物对治疗高血症是一场革命,其深远影响可以和青霉素媲美。

此外,由德国拜耳制药公司开发的 α -糖苷酶抑制剂——阿卡波糖和米格列醇、由日本武田制药公司开发的伏格列波糖,以及由瑞士罗氏制药公司开发的胰脂酶抑制剂——奥利司他等酶抑制剂的相继问世,极大地鼓舞了药物研发人员从微生物代谢产物中寻找新药的信心。

3.3 免疫抑制剂 环孢素A首先是作为抗真菌药物被发现的。它作为免疫抑制剂用于临床抗器官移植排斥反应取得了惊人的效果,是临床免疫抑制疗法的一场革命。笔者认为,目前在临床应用的免疫抑制剂中,来源于微生物次级代谢产物的微生物药物起到了极其重要的作用。除环孢素A外,还包括有西罗莫司(雷帕霉素)、他克莫司(FK-506)、霉酚酸以及15-脱氧精肌菌素和咪唑立宾等也已经被应用于临床。

3.4 非典型大环内酯类抗生素 阿弗菌素类抗虫抗生素是近年来开发的一类非典型大环内酯类抗生素,这类抗生素具有抗蠕虫、杀体外寄生虫、杀虫和杀螨的作用,在畜牧业上的应用取得了巨大的成功。这类抗生素目前主要用于治疗动物寄生虫感染疾病,但在控制和治疗人盘丝虫病上亦发挥了重要的作用。已经应用和正在开发的主要品种有:阿维菌素、依维菌素(由阿维菌素经过化学修饰获得)、杜拉克汀、莫克西汀、密比克汀、密比霉素,以及emanectin和prinomectin等。

从临床用药情况来看,在抗感染治疗的领域中,直接来源于微生物代谢产物的抗生素及其衍生物用量最大、品种最多。在其他治疗领域,如抗肿瘤、免疫调节、降糖、降血脂等方面,微生物来源的药物量也在不断扩大。由于微生物药物的特殊性,其生命力往往优于其他药物。另外,作为

重要的生物农业用药和畜牧用药,微生物药物的应用不断扩大:(1)农业方面,有除草剂、植物生长促进剂和抗菌杀虫剂等;(2)畜牧业方面,有非典型大环内酯类抗生素和聚醚类抗生素,以及作为动物专用的生长促进剂等。

4 我国微生物药物的研发现状

与国际上微生物药物的研发相比,我国微生物药物的研发尚有一定的差距,主要表现在研发队伍有待壮大,研发力度有待加强。

20世纪50~60年代,是我国抗生素研究开发的黄金时期。一般而言,国外发现的新抗生素,我们在5年之内能够筛选得到,国内从事新抗生素筛选和抗生素研究的机构、队伍和热情,可以与我们现在研究生物技术药物或中药现代化相媲美。

但是,由于自20世纪70年代开始,发现新抗生素的难度增加以及抗生素研究周期长、投入大等原因;更为重要的是,随着我国改革开放,市场经济的全方位冲击,新抗生素筛选和抗生素研究的机构、队伍和热情迅速下降。一些原来非常重视抗生素生产研究的企业,其研究队伍目前已经基本没有了。最终导致近年来我国的化学合成仿制药物研究如火如荼,而微生物药物的仿制研究相形见绌,微生物新药创制研究更是冷落。目前,国内尚存的研究机构和研究队伍寥若晨星,仅有如中国科学院药物生物技术研究所、上海医药工业研究院、四川抗生素工业研究所、福建省微生物研究所、江苏省微生物研究所、云南大学微生物研究所、华北制药厂新药研究中心和上海来益生物药物研究开发中心等机构。

尽管与化学药物、生物技术药物和中药的研究开发相比,近年来微生物药物的研究开发进展缓慢,但也取得了一定的成果。在过去的20年间,我国也开发成功了不少微生物药物:(1)抗菌抗生素:螺旋霉素、麦迪霉素、吉他霉素、小诺霉素、万古霉素、替考拉宁;(2)抗肿瘤抗生素:阿霉素、丝裂霉素、博莱霉素、博安霉素等;(3)抗鸡球虫抗生素:盐霉素、莫能霉素等;(4)免疫抑制剂:环孢素、他克莫司等;(5)降血脂药物:普伐他汀、洛伐他汀等;(6)降糖药物:阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖;(7)非典型大环内酯类抗生素:阿维菌素、依维菌素等。特别值得欣喜的是,我国成功开发的具有独立知识产权的一类新药利福喷汀、依替米星已经实现了产业化;正在进行临床

研究的必特螺旋霉素和力大霉素具有很好的抗菌和抗肿瘤疗效，很快将实现产业化。

国家为了鼓励微生物新药的研究，科技部在“九五”期间建立的新药筛选平台中，有两个是微生物新药筛选重点实验室，分别设立在中国医学科学院药物生物研究所和福建微生物研究所，表明我国开始重视对微生物新药的研究，一些研究所和企业的研发机构也开始对微生物药物研究开发给予重视。因此，在“十五”期间，参与微生物新药研发的队伍有所扩大。

这些年来，国家对中药现代化、基因药物、化学创新药物以及新型药物制剂等领域，制定了一

系列的导向性政策，给予了很大的经费投入，使我国在这些研究领域有了长足的进步。纵观国外的研究进展，微生物药物的研发也是一个“经久不衰”的领域。我国幅员辽阔，微生物资源极其丰富，如何寻找我国特有的微生物资源，是寻找微生物药物的重要途径和方法。特别是对一些稀有微生物、极端环境微生物、海洋微生物和植物内生微生物，有必要进行深入的研究，它们是发现微生物新药的宝藏。随着各种新技术的应用和新学科的融合，相信不久的将来会有更多的微生物新药问世。为此，政府部门应该重视对微生物药物的研发，加大投入力度，以缩小我国微生物药物研发与国外的差距。

我国科学家在Cell上发表“神经细胞极性原理”论文

脑是最奇妙的信息加工和传导机构。脑神经传导信息必须是有次序的，有序的信息传导依赖神经细胞的特殊结构。一个神经细胞通常有两种纤维：树突用来接收信号，轴突用来发放信号。神经细胞的基本极性在于树突和轴突的差别。如果没有这个基本极性，神经信息的传导就会乱套。那么这个重要的极性是如何形成的呢？中国科学工作者们在分子水平研究了确定神经细胞极性的原理。最新一期的Cell杂志发表了他们最近的研究结果。研究者发现有一个蛋白质的活性对确定神经细胞极性起关键作用。这个发现除了阐明原理以外，还提示了一个可能治疗神经损伤的新途径。从事这项研究的科学工作者们来自中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所、中国科学院研究生院和北京生命科学研究院。第一作者蒋辉和其他作者郭纬、梁新华均为中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所读博士研究生，通讯作者是饶毅教授(美国西北大学神经科学系教授、中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所客座研究员)。

蒋辉等发现，在发育过程中，一个称为GSK的蛋白激酶的分布有极性，它在轴突中的活性比树突中的要低。如果这个分子活性太高，会没有轴突形成，太低就会把树突变成轴突，这个分子的活性又由上游分子来调控。多个分子形成一个通路，来控制神经细胞的极性。同时，他们还发现，GSK不仅确定神经细胞极性的形成，而且确定极性的维持。在已经有极性的神经细胞中，如果用药物改变GSK活性可以将树突变成轴突。这些研究提示，可以用一些药物来增加轴突数量，有助于神经损伤后的修复。所以，轴突和树突的形成不仅是有趣的生物学问题，其机理的阐明也有助于神经元的损伤修复和退行性神经系统疾病的治疗。

Cell杂志是生命科学的顶尖刊物，其与Nature、Science不同的特点在于要求研究不仅新颖，还要求全面和仔细，所以有很高的声誉。Cell于2005年1月14日发表蒋辉等的这篇论文，其全部研究均在中国本土进行。

摘编自<http://www.sibs.ac.cn>