

序

DOI: 10.12211/2096-8280.2024-045

药物合成生物学：药物研究的机遇与实践

胡友财¹, 刘文², 邓子新³

(¹ 中国医学科学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050; ² 中国科学院上海有机化学研究所, 生命过程小分子调控全国重点实验室, 上海 200032; ³ 上海交通大学生命科学技术学院, 微生物代谢国家重点实验室, 上海 200240)

中图分类号: Q819 文献标志码: A

数千年来, 大自然一直是人类药物的重要来源。从天然资源中提取活性物质并应用于疾病治疗的历史源远流长。在我国, 医学典籍《五十二病方》、《神农本草经》以及《本草纲目》等中都有大量关于动植物用药的记载。直到19世纪末, 几乎所有的药物都来源于天然资源。此后, 科学家们开始探究天然药物中真正发挥药效的活性成分, 逐渐进入了以发现和分离鉴定为主的经典天然产物研究阶段。这个阶段发现了一系列重要的活性天然药物, 如吗啡、奎宁、麻黄碱等, 并将其推向市场, 开启了人类利用天然产物类似物(或衍生物)作为药物的时代。

进入20世纪之后, 活性天然产物的发现取得了突飞猛进的进展, 特别是青霉素的发现开启了天然产物抗生素研究的黄金时代。在不到一百年的时间里, 抗生素的广泛应用彻底改变了现代医学, 大幅度延长了人类的平均寿命。到20世纪70年代中期, 天然产物在制药领域已经成为新型治疗药物的主要来源。据统计, 约三分之二的药物源自未经修饰的天然产物、天然产物的类似物或含有天然产物药效团的化合物^[1]。随着科学技术的不断进步, 药物研发已经从传统的试错法转向更加系统化和高效的方法。天然产物化学技术和生物合成研究的不断进步, 以及生物信息学的发展和基因组数据库的丰富, 为药物研发提供了新的工具和方法。合成生物学的兴起与发展, 以及各个学科之间的交叉融合, 逐步渗透到药物领域。将合成生物学、药物化学、生物信息学、药理学等多个领域的知识和技术相融合, 有望加速新药发现进程, 为药物研发带来了前所未有的机遇和挑战。

基于活性天然产物发现与优化的策略是新药研发的重要途径。然而, 时至今日, 对于天然产物的挖掘和利用仍然有很大的空间。同时, 随着全球环境变化、老龄化加剧以及生活方式的改变, 慢性复杂性疾病以及重大传染性疾病依然严重威胁人类健康。因此, 新药研发依然迫在眉睫。目前, 基因组测序和生物信息学分析技术的飞速发展揭示了大量功能未知的天然产物生物合成基因簇, 利用生物信息学工具等从这些庞大的基因簇数据中挖掘活性天然产物, 已经成为发现新型活性分子的重要途径。例如通过特殊结构基因或抗性基因导向的活性天然产物挖掘, 可以从微生物中发现具有特殊化学结构或特定作用靶标的活性天然产物, 为新药研发提供候选分子。

本专辑中, 南京大学戈惠明团队^[2]综述了基因组挖掘以及相关数据库和生物信息学工具的发展, 详细介绍了包括基于核心基因或后修饰基因的经典挖掘手段, 自抗性机制、进化理论指导的基因组挖掘和人工智能在活性天然产物发现中的具体应用, 并对基因组挖掘在药物发现和多学科交叉领域的影响和发

展进行了展望。中国科学院南海海洋研究所闫岩团队^[3]对利用自抗性基因作为探针进行天然产物发掘的代表性研究工作进行了整理和总结,重点介绍了利用自抗性基因指导天然产物研究的多种策略,以及运用这些研究策略所取得的研究进展。近年来,(宏)基因组文库构建在获取批量天然产物合成基因簇方面展现出明显优势,结合高效的基因簇靶向筛选方法,显著加速了新结构天然产物的系统发现。上海交通大学李雷团队^[4]系统阐述了(宏)基因组文库构建与靶向筛选驱动天然产物创新发现的策略。活性分子挖掘过程中的“三低”瓶颈(“产量低”“结构新颖性低”“研究通量低”)是限制天然产物药物发现的重要因素。武汉大学刘天罡团队^[5]介绍了多种高效微生物底盘、基因组深度挖掘策略、人工智能与自动化平台等驱动的萜类天然产物挖掘在解决“三低”瓶颈中的最新研究进展。

天然产物分子通常具有复杂的结构且化学合成难度较大。通过深入了解这些天然分子的生物合成途径,研究人员能够构建高效的细胞工厂,从而实现这些药物分子的异源生产。此外,还可以利用组合生物合成策略,通过整合不同微生物的代谢途径,合成更复杂、更多样化的活性分子。通过组学分析、底盘细胞构建、关键前体合成等合成生物学方法和工具,许多生物合成途径复杂的天然产物的生物合成机制被逐步揭示。国科大杭州高等研究院、中国科学院上海有机化学研究所唐功利团队^[6]总结了近十年美国食品药品监督管理局批准的天然产物及源自天然产物的半合成药物分子和重要半合成药物前体的生物合成研究进展,为更多天然产物创新药物的发现和研究提供了借鉴。中国科学院天津工业生物技术研究所江会锋团队^[7]针对需要20多步复杂酶催化反应的紫杉醇生物合成途径进行了系统性的综述,为全面解析紫杉醇的生物合成途径提供借鉴。中国药科大学陈依军团队^[8]对已报道的PKS内部杂合的聚酮化合物及其生物合成机制、人工重构杂合聚酮基因簇的最新进展,以及细菌基因组中潜在的聚酮内部杂合基因簇的挖掘和聚酮工程化重构进行了讨论和展望,为后续PKS内部杂合基因簇的挖掘和表征提供了新思路。近年来,利用非天然延伸单元改造聚酮结构的研究兴趣和热度日益高涨。上海交通大学瞿旭东团队^[9]总结了近十年来报道的聚酮非天然延伸单元的三种重要酶促合成方法,为加速聚酮类药物开发提供参考。长期以来,非核糖体肽在药物研发领域扮演着非常重要的角色,如青霉素、头孢菌素等。西南大学邹懿团队^[10]综述了真菌非核糖体肽药物的药物活性、生物合成途径、酶学机理和代谢工程改造的研究进展。浙江大学杜艺岭团队^[11]介绍了双嵌入家族非核糖体肽的结构与活性和生物合成途径,展望了其未来发展方向及面临的挑战。此外,4+2和2+2环加成反应均是构筑复杂环系结构的重要有机化学反应,在复杂天然产物、手性药物的化学合成和生物合成方面有广泛的应用。中国科学院上海有机化学研究所刘文团队^[12]综述了近期国内外对4+2和2+2环加成反应酶的蛋白结构和催化机制的研究进展,为采用合成生物学策略设计和优化新型环加成酶提供了参考。

在自然界中,天然药物分子往往在其生产者体内产量较低,且受其他成分干扰,导致直接获取相对困难。利用合成生物学建立的细胞工厂为这些药物分子的规模化制备和生产带来了新的机遇。通过利用微生物、植物或动物细胞工厂来制备目标分子,可以实现高效、绿色的规模化生产,从而满足市场需求。浙江大学李永泉团队^[13]从基因组重塑、调控通路重组、组合代谢工程及聚酮类化合物结构衍生与多样化等多角度讨论了放线菌聚酮类生物合成体系的重构,为工业规模生产聚酮类药物及其新型衍生物提供技术支撑。而对于中药而言,其药效往往源于多成分作用的叠加和协同,因此其药效物质通常是以活性分子群的形式呈现。中国医学科学院药物研究所许佳辰团队^[14]总结了挥发油、总皂苷、总黄酮、总木脂素、总生物碱等重要类型中药药效成分群的生物合成研究进展,并重点以檀香挥发油为例,介绍了如何通过酶工程和代谢工程的联合运用,实现药效成分群成分比例和产量的双重优化。这些研究表明,合成生物学不仅推动了天然产物药物的高效合成和工业化生产,还为中药药效成分群的优化提供了新的思路和技术方法。

生物技术的发展与应用为活性天然产物的高效发现提供了捷径,但不论是细胞工厂的开发还是基因簇的激活,都离不开高效的遗传操作体系。目前,利用基因编辑工具发现、生物合成和代谢调控天然产

物的方法受到广泛关注。CRISPR/Cas9 遗传编辑系统以其独特的靶向灵活性, 克服了其他遗传编辑方法对序列同源性或位点限制的常见问题, 简化了实验步骤, 提高了实验效率, 从而促进了天然产物研究领域的发展。深圳湾实验室唐啸宇团队^[15]介绍了 CRISPR/Cas9 系统在微生物天然产物发现、生物合成和工程改造方面的应用。该团队从 CRISPR/Cas9 系统的发展、天然产物生物合成基因簇的克隆和遗传编辑、天然产物结构衍生化和代谢调节以及沉默天然产物基因簇的激活等方面, 详细阐述了 CRISPR/Cas9 系统在微生物天然产物研究中的优势。针对具有独特形态和细胞构造、遗传操作困难的丝状真菌, 中国科学院南海海洋研究所鞠建华团队^[16]综述了丝状真菌中现有的 CRISPR/Cas9 系统的功能组分, 并讨论了多种新兴 CRISPR/Cas 技术在丝状真菌中的应用现状, 对这些技术的潜在问题和解决方法进行了总结和展望, 为不同类型的丝状真菌基因编辑平台的构建提供了宝贵的经验。CRISPR/Cas9 等新兴技术的应用为活性天然产物的发现、制备和开发提供了新的机遇。

总的来说, 合成生物学已经成为药物研发过程中不可或缺的重要组成部分, 为药物分子的发现、生产和应用提供了新的思路和方法。随着技术的不断进步和应用的不断拓展, 相信合成生物学将在未来药物研发过程中发挥越来越重要的作用, 为人类健康事业做出更大的贡献。

参 考 文 献

- [1] NEWMAN D J, CRAGG G M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019[J]. *Journal of Natural Products*, 2020, 83(3): 770-803.
- [2] 奚萌宇, 胡逸灵, 顾玉诚, 等. 基因组挖掘指导天然药物分子的发现[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):447-473.
XI Mengyu, HU Yiling, GU Yucheng, et al. Genome mining-directed discovery for natural medicinal products[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 447-473.
- [3] 宋永相, 张秀凤, 李艳芹, 等. 自抗性基因导向的活性天然产物挖掘[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):474-491.
SONG Yongxiang, ZHANG Xiufeng, LI Yanqin, et al. Resistance-gene directed discovery of bioactive natural products[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 474-491.
- [4] 虞旭昶, 吴辉, 李雷. 文库构建与基因簇靶向筛选驱动的微生物天然产物高效发现[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):492-506.
YU Xuchang, WU Hui, LI Lei. Library construction and targeted BGC screening for more efficient discovery of microbial natural products [J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 492-506.
- [5] 雷茹, 陶慧, 刘天罡. 基因组深度挖掘驱动微生物萜类化合物高效发现[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):507-526.
LEI Ru, TAO Hui, LIU Tiangang. Deep genome mining boosts the discovery of microbial terpenoids[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 507-526.
- [6] 冯金, 潘海学, 唐功利. 近十年天然产物药物的生物合成研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):408-446.
FENG Jin, PAN Haixue, TANG Gongli. Research advances in biosynthesis of natural product drugs within the past decade[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3):408-446.
- [7] 刘晓楠, 李静, 祝晓熙, 等. 紫杉醇生物合成机制研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):527-547.
LIU Xiaonan, LI Jing, ZHU Xiaoxi, et al. Research advances on paclitaxel biosynthesis[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 527-547.
- [8] 张瑞, 金文铮, 陈依军. 细菌聚酮合酶间的杂合方式及聚酮化合物生物合成逻辑[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):548-560.
ZHANG Rui, JIN Wenzheng, CHEN Yijun. Bacterial inter-PKS hybrids and the biosynthetic algorithm of polyketides[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 548-560.
- [9] 张俊, 金诗雪, 云倩, 等. 聚酮化合物非天然延伸单元的生物合成与结构改造应用[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):561-570.
ZHANG Jun, JIN Shixue, YUN Qian, et al. Biosynthesis of the unnatural extender units with polyketides and their structural modifications for applications in medicines[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 561-570.
- [10] 陈锡玮, 张华然, 邹懿. 真菌源非核糖体肽类药物生物合成及代谢工程[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):571-592.
CHEN Xiwei, ZHANG Huaran, ZOU Yi. Biosynthesis and metabolic engineering of fungal non-ribosomal peptides[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 571-592.
- [11] 施鑫杰, 杜艺岭. 双嵌入家族抗肿瘤非核糖体肽的生物合成研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):593-611.
SHI Xinjie, DU Yiling. Research advances in the biosynthesis of nonribosomal peptides within the bisintercalator family as anticancer drugs

- [J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 593-611.
- [12] 汤志军, 胡友财, 刘文. 酶促 4+2 和 2+2 环加成反应: 区域与立体选择性的理解与应用[J]. *合成生物学*, 2023, 5(3):401-407.
TANG Zhijun, HU Youcai, LIU Wen. Enzymatic (4+2)- and (2+2)-cycloaddition reactions: fundamentals and applications of regio- and stereoselectivity[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 401-407.
- [13] 谢皇, 郑义蕾, 苏依婷, 等. 放线菌聚酮类化合物生物合成体系重构研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):612-630.
XIE Huang, ZHENG Yilei, SU Yiting, et al. An overview on reconstructing the biosynthetic system of actinomycetes for polyketides production[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 612-630.
- [14] 查文龙, 卜兰, 訾佳辰. 中药药效成分群的合成生物学研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):631-657.
ZHA Wenlong, BU Lan, ZI Jiachen. Advances in synthetic biology for producing potent pharmaceutical ingredients of traditional Chinese medicine[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 631-657.
- [15] 惠真, 唐啸宇. CRISPR/Cas9 编辑系统在微生物天然产物研究中的应用[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):658-671.
HUI Zhen, TANG Xiaoyu. Applications of the CRISPR/Cas9 editing system in the study of microbial natural products [J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3):658-671.
- [16] 陈盈盈, 刘扬, 史俊杰, 等. CRISPR/Cas 基因编辑及其新兴技术在丝状真菌研究中的系统应用[J]. *合成生物学*, 2024, 5(3):672-693.
CHEN Yingying, LIU Yang, SHI Junjie, et al. CRISPR/Cas systems and their applications in gene editing with filamentous fungi[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(3): 672-693.



胡友财(1978—),男,博士,中国医学科学院药物研究所研究员。2008年于北京协和医学院获得博士学位,先后在美国得克萨斯大学西南医学中心和加州大学洛杉矶分校从事博士后研究。2014年加入中国医学科学院药物研究所,2022年获得国家杰出青年科学基金资助。兼任中国药学会中药与天然药物专业委员会副主任委员,中国菌物学会理事及菌物化学专业委员会副主任委员,北京药学会理事及天然药物专业委员会副主任委员等。陆续在 *Nature Chemistry*, *Journal of American Chemical Society*, *Angewandte Chemie International Edition* 等期刊发表系列论文。多篇论文受到国际生物和医学论文评价系统“Faculty of 1000”的推荐。研究方向为基于合成生物学的天然药物化学与新药创制。

E-mail: huyoucai@imm.ac.cn



刘文(1971—),男,博士,中国科学院上海有机化学研究所研究员、副所长。1992年毕业于四川大学,2000年获中国协和医科大学(中国医学科学院)博士学位,先后在美国加州大学戴维斯分校和威斯康星大学麦迪逊分校从事博士后研究,2003年加入上海有机化学研究所。2005年获得国家杰出青年科学基金资助,先后主持国家自然科学基金委员会重大项目、重点项目、国际交流合作重点项目和科技部重大专项项目。主要从事微生物来源天然产物的生物合成研究,同时关注国家需求,致力于我国大宗抗生素产品产业化方面一些关键科学问题的突破及相应理论和方法的应用转化。曾获得上海市自然科学奖一等奖、上海市科技进步奖一等奖、谈家桢生命科学创新奖等奖励。

E-mail: wliu@sioc.ac.cn



邓子新(1957—),中国科学院院士(Member, CAS),美国微生物科学院院士(Fellow, AAM),英国皇家化学学会会士(FRSC)。现担任微生物代谢国家重点实验室主任,中国微生物学会荣誉理事长,中国农业生物技术学会副理事长,全球工业微生物学会(GIM)主席。1982年获华中农业大学学士学位,1987年获英国东安格利亚大学(University of East Anglia)博士学位,在英国 John Innes 研究中心做博士后一年。长期从事微生物代谢的分子生物学研究,主攻放线菌遗传学及抗生素生物合成的化学生物学,打开 DNA 硫修饰新领域,在国内外学术刊物上发表四百余篇研究论文。先后获得国家自然科学二等奖(2008)、上海市(2004)和农业部科技进步一等奖(1994)、教育部自然科学一等奖(2015)、二等奖(2007)、“瑞典国王 Baudiouin 奖”(1997)和俄罗斯国家工程院金质勋章(2020)等。2005年、2006年连续入选中国高校十大科技进展和环球科学2007全球十大科学新闻。1990年以来,相继被授予国家级有突出贡献的专家(1991)、霍英东基金会青年教师奖(1991)、首届“中国青年科学家奖”提名奖(1993)、首届国家杰出青年科学基金奖(1994)、“中国青年科技奖”(1994)、上海市十大科技创新英才(2005)、上海市科技领军人物(2006)、上海市劳动模范(2007)、全国五一劳动奖章(2008)、全国先进工作者(2010)、何梁何利奖(2012)、谈家桢生命科学成就奖(2017)等。2004年被评为教育部“长江学者”特聘教授。

E-mail: zxdeng@sjtu.edu.cn