

微生物药物：再次站在现代科技的聚光灯下 ——“微生物药物创新与高效制造”专刊序言

白林泉，邓子新

上海交通大学，微生物代谢国家重点实验室，上海 200240

Microbial drugs: captured again as S&T spotlight To the special issue “Innovation & Highly Efficient Production of Microbial Drugs”

Linquan Bai, Zixin Deng

State Key Laboratory of Microbial Metabolism, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

以青霉素、链霉素和阿维菌素为代表的微生物药物3次获得诺贝尔奖的青睐，凸显了微生物药物在治疗人类疾病、防治农业病害和修复生态环境中的重要作用。同时，病原生物抗药性的日趋严重、新型疾病的发生、节能减排高产的生产需求等呼唤新药物、新机理、新菌株、新工艺的药物创新和高效制造。旨在改变传统药物发现、研究、改造和生产模式，高通量筛选、沉默基因簇激活、定量代谢工程、组合生物合成、合成生物学等新技术、新理念不断涌现，极大推进了微生物药物的研发、改造与临床应用进程，催生了微生物作为优越的底盘生物来大规模异源生产青蒿素等植物源、动物源药物的新方向。特邀编辑刘天罡教授邀请多位专家，组织出版了本期“微生物药物创新与高效制造”专刊，以期彰显微生物药物的重要贡献并促进相关研究领域的发展。

2015年的诺贝尔生理学或医学奖分别颁发给

了因为发现了青蒿素的我国科学家屠呦呦、因为发现了阿维菌素的美国科学家坎贝尔和日本科学家大村智。这已经是阿维菌素为代表的微生物源药物第3次受到诺贝尔奖的青睐。1945年，弗莱明、弗洛里和钱恩因为发现了由点青霉产生的青霉素而荣获诺贝尔生理学或医学奖。1952年，瓦克斯曼因为发现了由灰色链霉菌产生的链霉素而被授予诺贝尔生理学或医学奖。青霉素、链霉素、阿维菌素等之所以备受瞩目，不是因为其结构新颖、价格昂贵、经济效益巨大，而是由于能够有效治疗传染性疾病、结核病、寄生虫病等重大疾病，挽救了千百万人类的生命，保障了粮食安全、食品安全、生态安全。弗莱明、瓦克斯曼、大村智等科学家的贡献不仅在于发现了这些重要的生物活性物质，更在于能够将它们廉价、大规模的生产和推向临床应用。无数的微生物学家、天然产物专家、药学家、发酵工程专家等投

身于微生物药物的发现、生物合成机理解析、改造、育种与产业化,使得数百种微生物源药物及其衍生物以较低的价格被用于各种疾病的防治。上世纪60年代,以国际链霉菌计划(International Streptomyces Projects, ISP)^[1]为标志的微生物药物发现与研究达到顶峰。

但是自上世纪80年代以来,微生物药物的发现与研究开发呈现下行趋势。已知微生物药物及其产生菌的重复筛选现象严重,导致新型结构药物的获得日益困难;新的药物作用靶标缺乏,已有靶标的使用更加剧了无效的重复筛选;医药行业大大减少了对微生物药物研发的投入,不但削弱了企业自身的研发力量,而且也阻碍了研究成果的产业化与市场化。我国作为抗生素的生产大国,还面临着品种少、产量低、能耗高、排放高、提取工艺落后等诸多问题。因此,国际国内的微生物药物研究与开发面临着共同的困境。近年来,由于功能组学(Functional omics)、生物信息学、结构生物学、合成生物学(Synthetic biology)等学科与技术的飞速发展,为微生物药物研发走出困境奠定了坚实基础。

在新药物的发现方面,大家把目光投向了海洋、沙漠、动植物共生体系等特殊生境的稀有微生物,发现和使用新的药物作用靶标,建立了特异、高效的高通量筛选体系和微量培养体系^[2],拓展了新药筛选的广度与深度。同时,大规模微生物基因组序列的测定,为我们展现了一个极其诱人的微生物药物资源宝库,通过异源表达^[3]等方式对放线菌、真菌等的沉默基因簇的激活,正产生出一个又一个新结构、新活性的药物先导化合物。

微生物产生多种多样的天然产物,因此也拥有数量巨大而多样的生物合成基因簇(Biosynthetic gene cluster)。迄今为止,已经有超过1300个微生物天然产物的基因簇被克隆。这不但揭示了多种药效基团和核心结构的生物合成机制,丰富了天然产物化学和生物化学研究的新机理,而且发现了多种调节因子及其调节机制,为通过定量代谢工程和合成生物学等手段,来定向改造微生物药

物的结构与活性、提高产量等奠定了基础。其中,我国科学家克隆了链丝菌素类、羊毛硫肽类、二硫吡咯酮类、聚酮类、多肽类、氨基糖苷类等数十种生物合成基因簇^[4],并揭示了林可霉素^[5]、井冈霉素、尼可霉素、多氧霉素、多杀菌素等微生物药物的生物合成与调控机制。

包括结构鉴定、活性分析、动物实验、临床检定和大规模应用在内的整个微生物药物研发过程都离不开产量的提高与工艺的优化,同时这也是降低生产成本、提升产品和行业竞争力的核心。在保护环境、维护生态平衡意识逐渐深入人心的今天,通过代谢工程和合成生物学手段实现高产、节能、降耗、减排的绿色生产目标成为当务之急。基于功能基因组分析、生物合成与调控机理解析、合成生物学元件的发掘与组装,以申嗉霉素^[6]、纳他霉素^[7]、阿维菌素等为代表的微生物药物的产量显著提高,生产成本显著下降,实现或推进了其产业化进程。

1985年, Hopwood、Floss、Omura 3个团队通过多学科交叉合作,实现了非天然的杂合II型聚酮天然产物的生物合成^[8],开拓了通过组合生物合成(Combinatorial biosynthesis)手段实现微生物药物改造的先河。今天,上千种生物合成基因簇的克隆与表征,深入揭示了微生物药物生物合成的催化组装、表达调控、前体合成与利用、辅因子供给、产物外运、产生菌自身抗性等共性或特殊机制,为通过组合生物合成、组合化学^[9]、合成生物学手段,获得新结构新活性衍生物提供了丰富的改造策略与元件。而本世纪初合成生物学技术的出现,为微生物药物的改造与高产带来了全新的理念与工具。打破物种界限,实现不同来源的元件与元件、途径与途径、途径与底盘生物、底盘生物与培养发酵环境间的适配性,合成生物学保证了微生物药物的高效制造,成为本世纪最为瞩目的战略新兴技术之一。

除了对微生物药物及其产生菌的定向改造外,合成生物学更是充分利用了微生物药物产生菌的优良特性,使其成为重要的植物源药物(如抗疟疾的青蒿素、抗肿瘤的紫杉醇)和动物源药物

(如神经节苷脂)异源高产的底盘生物, 解除这些药物的药源缺乏、活性组分多样、提取工艺复杂及连带的环境破坏与污染等问题。目前, 已经有多种以大肠杆菌、酵母、青霉、链霉菌等为出发的底盘生物用于合成生物学研究, 而且以体外完整成为代表的定量代谢工程研究体系, 能够快速揭示并解除代谢途径的限制因子, 实现植物源、动物源药物在微生物细胞中的高效合成。

因此, 微生物药物的贡献不应该由于其价格低廉、广泛应用而被熟视无睹, 微生物药物的研究不是被弱化, 而是应该进一步加强, 以应对病原生物抗药性增加、新型疾病、绿色生产等需求, 同时丰富化学结构、新颖催化机制等化学知识宝库, 并展现微生物底盘在异源高产植物源、动物源药物中的优质潜力。

参考文献

- [1] Shirling EB, Gottlieb D. Methods for characterization of *Streptomyces* sp.. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 1966, 16: 313-340.
- [2] Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Sporing AL, Engels I, Conlon BP, Mueller A, Schäberle TF, Hughes DE, Epstein S, Jones M, Lazarides L, Steadman VA, Cohen DR, Felix CR, Fetterman KA, Millett WP, Nitti AG, Zullo AM, Chen C, Lewis K. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*, 2015, 517: 455-459.
- [3] Zhao Z, Shi T, Xu M, Brock NL, Zhao YL, Wang Y, Deng Z, Pang X, Tao M. Hybrubins: Bipyrrrole tetramic acids obtained by crosstalk between a truncated undecylprodigiosin pathway and heterologous tetramic acid biosynthetic genes. *Organic Letters*, 2016, 18(3): 572-575.
- [4] Kang Q, Bai L, Deng Z. Toward steadfast growth of antibiotic research in China: From natural products to engineered biosynthesis. *Biotechnology Advances*, 2012, 30(6): 1228-1241.
- [5] Zhao Q, Wang M, Xu D, Zhang Q, Liu W. Metabolic coupling of two small-molecule thiols programs the biosynthesis of lincomycin A. *Nature*, 2015, 518: 115-119.
- [6] Du X, Li Y, Zhou Q, Xu Y. Regulation of gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* M18 by phenazine-1-carboxylic acid. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2015, 99(2): 813-825.
- [7] Liu SP, Yu P, Yuan PH, Zhou ZX, Bu QT, Mao XM, Li YQ. Sigma factor WhiGch positively regulates natamycin production in *Streptomyces chattanoogensis* L10. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2015, 99(6): 2715-2726.
- [8] Hopwood DA, Malpartida F, Kieser HM, Ikeda H, Duncan J, Fujii I, Rudd BA, Floss HG, Omura S. Production of 'hybrid' antibiotics by genetic engineering. *Nature*, 1985, 314: 642-644.
- [9] Yan Y, Chen J, Zhang L, Zheng Q, Han Y, Zhang H, Zhang D, Awakawa T, Abe I, Liu W. Multiplexing of combinatorial chemistry in antimycin biosynthesis: expansion of molecular diversity and utility. *Angewandte Chemie*, 2013, 52(47): 12308-12312.

白林泉 男, 上海交通大学微生物代谢国家重点实验室教授。主要从事抗肿瘤安丝霉素、抗水稻纹枯病井冈霉素和抗真菌杀念菌素等的生物合成机理研究、合成生物学结构改造和比较功能基因组研究。担任中国微生物学会分子微生物学专业委员会副主任委员、中国遗传学会微生物遗传学专业委员会副主任委员。



邓子新 男, 上海交通大学微生物代谢国家重点实验室教授, 中国科学院院士, 第三世界科学院院士, 美国微生物科学院院士, 中国微生物学会理事长, 上海交通大学生命科学技术学院院长, 微生物代谢国家重点实验室主任。长期从事抗生素和DNA硫修饰的基础研究, 在国内率先开展了抗生素代谢工程研究, 首次发现了DNA生命大分子的硫修饰, 对DNA结构理论研究做出了原创性贡献。

