

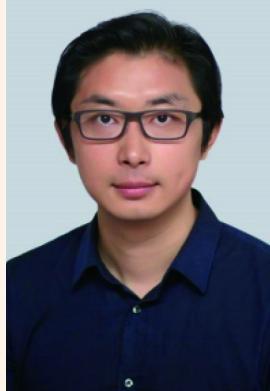
专栏: 糖化学生物学与糖类药物

· 专家评述 ·

基于糖化学生物学的糖类药物研发进展

秦春君¹, 熊德彩^{2*}, 尹 健^{1,3**}

(¹ 江南大学生物工程学院, 糖化学与生物技术教育部重点实验室, 无锡 214122; ² 北京大学药学院, 天然药物及仿生药物全国重点实验室, 北京 100191; ³ 江南大学生命科学与健康工程学院, 无锡 214122)



[专栏主编] 尹健,教授、博士生导师,江南大学生命科学与健康工程学院院长,糖疫苗与糖药物江苏省高校重点实验室主任,江南大学疫苗工程创新研究中心主任,国家杰出青年科学基金和国家海外高层次青年人才项目获得者。获聘中国疫苗行业协会糖疫苗专业委员会副主任委员兼秘书长、中国化工学会医药化工专业委员会委员、中国化学会糖化学专业委员会委员、中国生物工程学会糖生物工程专业委员会委员、中国生化制药工业协会糖类药物分会专家委员会委员、中国生物物理学会糖生物学分会委员等。获聘糖化学与生物技术教育部重点实验室学术委员会委员,广东省中药有效成分与肠道微生物组学重点实验室学术委员会委员。研究集中在“糖疫苗与药物工程”领域,近5年,以通信作者形式在 *J Am Chem Soc*, *Angew Chem Int Ed* 等期刊发表论文50余篇;获聘 *Carbohydrate Research*, *Journal of Carbohydrate Chemistry*、《中国天然药物》、《中国现代应用药学》和《药学进展》等期刊的编委以及《中国药科大学学报》青年编委;获得 T. Ogawa Young Investigator Award, Thieme Chemistry Journals Award, “张树政糖科学奖-优秀青年奖”,“张天民糖类药物奖-杰出青年奖”,新和成《中国化学》创新奖,国家级教学成果二等奖1项,江苏省教学成果一等奖2项等国内外奖励。



[专栏主编] 熊德彩,北京大学药学院研究员、博士生导师。2005年毕业于兰州大学化学专业,获学士学位;2010年毕业于北京大学药学院化学生物学专业,获博士学位,并留校任教。从事糖化学和糖类药物研究,在光/电驱动的糖基化反应、碳苷合成、糖类化合物的氟修饰等方面取得系列进展。共主持(完成)国家重点研发计划项目/子课题2项、国家自然科学基金项目6项等十余项国家级课题。在 *Angew Chem Int Ed*, *Nat Commun* 等杂志发表 SCI 论文50余篇,申请国际专利10项,获授权中国专利8项;获国家自然科学二等奖(第二完成人)、中国药学会科学技术一等奖(第二完成人)、教育部高等学校自然科学二等奖(第二完成人)、绿叶生物医药杰出青年学者奖、张天民糖类药物杰出青年奖等。*Journal of Carbohydrate Chemistry* 等期刊编委;中国疫苗行业协会糖疫苗专业委员会常务委员和副秘书长、中国化学会糖化学专业委员会委员、中国水利电力医学科学技术学会创新医药与医用材料分会理事、中国生物化学与分子生物学会糖复合物专业委员会青年工作委员会副主任委员。

中图分类号 R914.5; TQ460 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)04-0429-03

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2024071002

糖类物质广泛存在于各种生物体中,在多种生命过程中发挥重要作用,具有多种生物医药活性,被广泛应用于医药、食品、化妆品等领域。糖类药物包括不同来源的单糖、寡糖、多糖、糖苷类物质、糖缀合物和拟糖复合物等,被广泛应用于防治感染性疾病、肿瘤、心脑血管疾病、内分泌和代谢疾病、呼吸系统疾病、皮肤病、神经系统疾病、肌肉骨骼和结缔组织疾病、消化系统疾病、血液系统疾病等。此外,感染性病原体表面多糖被广泛应用于糖疫苗和诊断试剂的研发,进一步拓展了糖类药物的内涵。近年来,糖类药物的研发日益活跃,批准上市的糖类药物、糖疫苗的数量和销售量不断上升,已成为医药领域的重要分支。值得注意的是,天然多糖在已上市糖类药物中占比超 75%,如抗肿瘤佐剂、多糖结合疫苗等。然而,更多的生物活性多糖资源尚未被充分挖掘,且已上市多糖类药物往往面临国际化程度低的现状,其背后原因包括组分不均匀、作用机制不明确以及质量控制困难等。糖化学生物学是化学生物学的重要分支,旨在通过化学工具来解析、控制和干预生命过程中糖的合成、代谢和功能,为相关疾病的诊断和治疗提供方法。在糖类药物的研发过程中,糖化学生物学已成功应用于糖类物质的结构表征、精准合成、结构改造、药理机制解析和质量控制等。糖化学生物学的发展在国内日益受到重视,研究队伍不断壮大,极大促进了我国糖类药物研究与开发。为集中报道国内研究人员在糖类药物领域研究成果,共同促进国内糖类药物领域的科研与实践水平提升,本刊特策划“糖化学生物学与糖类药物”专栏。专栏通过报道植物活性糖类物质的提取制备、结构表征、生物法合成和活性机制解析,以及细菌多糖抗原的质量控制技术开发等方面内容,集中展示基于糖化学生物学的糖类药物研发进展。

1 植物活性糖类物质的研究进展

植物多糖具有多种生物活性,如调节免疫、抗肿瘤、抗氧化、降血糖等,且来源广泛、生物活性强、安全性高,已成为医药、食品、保健品等领域的研究热点。多糖丰富的生物活性与其复杂的结构密不可分,包含相对分子质量大小及分布、单糖组成及物质的量比、糖苷键连接方式、重复结构单元、分支度和修饰基团等。然而,由于植物多糖具

有高度的组分不均一性和结构多样性,其分离纯化和结构解析面临诸多挑战,如相对分子质量大、缺乏紫外吸收能力、提纯后直接检测困难、缺少用于定性定量分析的对照品、检测手段自动化程度低等,这些因素制约了多糖类产品的研发和应用。本期专题中包括由上海中医药大学中药研究所王顺春研究员课题组撰写的《Ⅱ型鼠李半乳糖醛酸聚糖的制备方法和结构表征的研究进展》一文,介绍了果胶多糖中Ⅱ型鼠李半乳糖醛酸聚糖的结构特点、制备方法和结构表征的研究进展。文中重点综述了内切多聚半乳糖醛酸酶和草酸青霉在提取中药中Ⅱ型鼠李半乳糖醛酸聚糖的应用,以及Ⅱ型鼠李半乳糖醛酸聚糖的相对分子质量、单糖组成、侧链等结构信息的表征方法。此外,文中还强调了从葡萄酒中快速制备大量Ⅱ型鼠李半乳糖醛酸聚糖标准品的方法,为中药活性多糖的质量控制和成药性研究提供了有益参考。

目前,天然活性多糖在医药领域的应用尚不充分,主要难点在于不同来源的活性多糖在细胞生物学中的作用机制尚未完全明确。在本期专题中,中国科学院上海药物研究所、中山药物创新研究院丁侃研究员课题组撰写的《鼠李科植物枣多糖的活性机制及其结构特征研究进展》一文介绍了鼠李科植物枣多糖发挥生物活性的潜在作用机制及其构效关系研究进展。文中重点综述了不同品种和不同产地来源的枣多糖化学结构表征,以及其在发挥促造血、抗氧化、抗肿瘤、抑制肝损伤、调节肠道菌群、免疫调节、抗炎等生物活性时的作用机制,为枣多糖生物活性构效关系的解析和基于枣多糖创新药物研究提供了范例。此外,河南中医药大学中医药科学院董春红教授课题组撰写的《中药多糖防治肾损伤作用机制的研究进展》一文则介绍了中药多糖对不同肾损伤的改善作用及其机制研究进展。文中重点综述了不同中药多糖对于各类肾损伤(包括糖尿病、高血压、化学毒物、药物诱导的肾损伤、肾炎及肾结石)的预防和治疗作用及其机制,为基于中药多糖防治肾损伤疾病新药开发提供了有益参考。

糖苷类化合物在自然界中分布广泛,几乎存在于所有的生物体内,植物来源糖苷具有广泛的药理活性,如芳香 C-糖苷是潜在治疗脑卒中、癌症、心血管和糖尿病等疾病的药物;β-D-糖苷类化合物可用于制备多种糖苷酶抑制剂,是潜在的糖尿病、癌

症和艾滋病治疗药物; 环烯醚萜苷类化合物有助于治疗乙型肝炎和各种肝脏损伤。鉴于糖苷类化合物在医药领域具有广泛的应用价值, 其化学合成和生物合成方法研究已取得显著进展, 尤其是绿色、温和、低成本的生物催化合成技术受到广泛关注。在本期专题中, 赣南医科大学药学院刘称福研究员课题组撰写的《酶法合成黄酮类糖苷化合物研究进展》一文介绍了酶法合成黄酮类 C-糖苷化合物研究进展。文中重点综述了各种 C-糖基转移酶的分类、来源和催化功能, 以及这些酶在催化合成黄酮类 C-糖苷方面的应用。文章对于 3 种黄酮类 C-糖苷的酶促合成策略(以黄酮类化合物为原料、以黄酮类酚苷为原料和多酶催化从头合成)作了综合比较, 并指出 C-糖基转移酶的改造、核苷磷酸糖供体产能的提升是未来发展方向, 为黄酮类 C-糖苷化合物的规模化生产工艺开发提供了新的思路。

2 细菌多糖抗原质量控制的研究进展

肺炎糖疫苗是一类重要的糖疫苗产品, 在预防由肺炎链球菌引起的肺炎和脑膜炎等疾病中发挥关键作用。肺炎链球菌荚膜多糖的质量控制是糖疫苗安全、有效的保障, 其中荚膜多糖、C-多糖和磷含量是肺炎糖疫苗研发和生产中多糖抗原质量控制的重要控制指标。近年来, 定量核磁共振法作为一种灵活的分析工具, 已被用于开发针对细菌多糖质量控制的新方法。在本期专题中, 江南大学生物工程学院、糖化学与生物技术教育部重点实验室尹健教授课题组撰写的《单一内标定量核磁法测定肺炎链球菌多糖抗原中荚膜多糖、C-多糖和磷含量》一文报道了基于单一内标物六甲基磷酰三胺的定量¹H NMR 和³¹P NMR 法, 实现了 6A、6B、18C、19A、19F 和 23F 型肺炎链球菌多糖抗原中荚膜多糖、C-多糖和磷含量的同步测定。文章还利用内参物比较法, 探究了多糖溶解性质对定量核磁测定的影响, 发现 3~15 mg/mL 的高黏度多糖和 5~25 mg/mL 低黏度多糖为最佳检测浓度范围。这种“一内标三定量”NMR 法具有良好的精密度、特异性和准确度, 为肺炎链球菌疫苗的质量控制提供了新策略。

3 展望

我国在糖类药物研发方面已取得了丰硕成果, 如在已上市糖类药物中占比达 30% 的多糖抗肿瘤佐剂大多由我国推向市场。然而, 我国在糖类药物研发、生产和销售等方面仍面临诸多挑战, 如中药多糖类药物难以打入国际市场、部分糖疫苗仍长期依赖国外制药公司的产品和关键技术。随着健康中国战略的实施, 糖类药物开发在我国日益受到重视。2023 年, 科技部批准了我国首个糖疫苗领域的国家重点研发计划——“抗感染糖疫苗关键技术研究及应用”。2024 年, 国家自然科学基金委启动了“破译生命的糖质密码重大研究计划”, 糖类药物、糖疫苗和糖诊断试剂的研发是该重大研究计划的重要研究方向。目前, 对于多数活性糖类物质的精确作用机制和活性结构域等重要信息仍未能充分揭示, 限制了相关糖类药物的研发。近年来, 新的糖基化方法(俞氏糖基化反应、亚砜糖基化反应、非氧鎓离子路径糖基化反应、光驱动糖基化反应等), 先进糖链合成策略(固相合成、预活化—釜合成、“隐蔽-活化”合成等)和糖链自动合成仪不断涌现, 为糖类药物开发提供了重要支撑。通过化学法或酶法制备结构明确、组分均一的天然糖类物质及其片段或衍生物, 并利用糖代谢标记、糖芯片等前沿技术开展糖类物质相关生物学功能评价, 已成为活性糖类物质药理机制探究和构效关系解析的重要手段。随着对糖类物质活性结构域信息的逐步明确, 糖类药物和糖疫苗将不断迭代升级, 如从肝素到磺达肝癸钠的转变以及从 b 型流感嗜血杆菌多糖疫苗向合成寡糖疫苗的发展。此外, 糖类药物结构复杂、组成不均一、生物活性各异, 且体内分析易受干扰, 给其质量控制和评价带来了困难, 也加剧了药物监管的复杂性。因此, 基于糖化学生物学的方法, 化学结构解析、活性结构域发现、体内活性分析等方法需进一步加强, 以推动糖类药物精准质控和评价。未来, 糖化学生物学的发展将继续吸纳合成化学、合成生物学、生物化学、分子生物学、免疫学、质谱组学、微生物学和医学等学科中的最新理论和技术, 促进糖类药物领域的持续发展。

引用本文 秦春君, 熊德彩, 尹健. 基于糖化学生物学的糖类药物研发进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(4): 429~431.

Cite this article as: QIN Chunjun, XIONG Decai, YIN Jian. Development of carbohydrate-based drugs driven by chemical glycobiology[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(4): 429~431.