

· 药咖论坛 ·

INSIDERS FORUM



· 评述 ·

糖化学：糖类药物研发的重要驱动力

尹健¹, 叶新山²

(1. 江南大学生物工程学院, 江苏 无锡 214122; 2. 北京大学药学院, 北京 100191)

作为除蛋白质和核酸之外的第3类生物大分子, 糖类物质是生物体能量的来源和物质循环的中心, 也是维持细胞形态和构架的重要骨架和支撑单元。20世纪60年代起, 人们进一步认识到, 糖类以寡糖、多糖、糖蛋白、糖脂等游离或复合物的形式直接参与细胞的分化、增殖、免疫、衰老、信息传递、迁移等几乎所有生命活动。人类多种疾病与糖类物质密切相关。例如, 肿瘤细胞高表达的特异性糖链在肿瘤细胞转移过程中发挥重要作用。又如, 糖类物质与病原体的免疫逃逸、识别和侵入宿主细胞密切相关。近日, 牛津大学糖生物学研究所所长 Raymond Dwek 教授指出, 严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2) 的高度糖基化现象与病毒的多种突变密切相关。

1 糖类药物及其研发现状

狭义的糖类药物 (carbohydrate drug) 是指不含糖类以外其他组分的药物, 主要包括不同来源的单糖、寡糖、多糖及其衍生物等, 如阿卡波糖、肝素等。

广义的糖类药物 (carbohydrate-based drug) 可拓展至为数众多的结构中含有糖基或糖链的药物, 包括糖苷类药物、糖缀合物药物 (糖蛋白、糖脂等)、拟糖复合物等, 如恩格列净、盐酸阿柔比星、地高辛等。从更广泛的角度来讲, 许多以糖相关物质作为靶点的药物 (carbohydrate-related drug) 也可视为糖类药物, 如磷酸奥司他韦等。

世界范围内, 糖类药物的研发日益活跃, 批准上市的糖类药物数量和销售量不断上升。以六元环的吡喃糖、五元环的呋喃糖、氮杂糖和高碳糖唾液酸等为结构骨架进行药物信息检索, 可查到糖类化学药物有150多种, 其中已上市药物70种。这些药物被广泛应用于感染性疾病、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、血液系统疾病等领域。恩格列净、达格列净、依诺肝素、布瑞亭等“重磅炸弹”级糖类药物2019年全球销售额均超过10亿美元。再考虑到大量疫苗、诊



【本期栏目主编】尹健: 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教授、博士生导师, 国家级青年人才计划入选。从事糖生物医药工程研究, 近5年以通讯作者形式在 *J Am Chem Soc*、*Angew Chem Int Ed* 和 *Adv Funct Mater* 等期刊发表论文30余篇, 获授权发明专利7件。获得高等学校国家级教学成果二等奖, 张树政糖科学优秀青年奖等奖励。



【专家介绍】叶新山: 北京大学药学院教授、博士生导师, 国家杰出青年科学基金获得者、教育部长江学者特聘教授。从事糖化学、糖药物化学和糖化学生物学研究, 发表论文170余篇, 获授权发明专利10余件。部分成果获国家自然科学基金二等奖、中国药学会科学技术一等奖、第十三届吴阶平-保罗杨森医学药学奖、张树政糖科学杰出成就奖等奖励。

断试剂、药用辅料、营养剂和甜味剂等糖类物质, 糖类药物巨大的市场价值和前景难以估量。

糖类药物开发在我国日益受到重视。中国海洋大学海洋药物教育部重点实验室建立了海洋糖工程药物研究开发技术体系, 以海洋多糖为基础原料构建了我国第 1 个海洋糖库。山东大学国家糖工程技术研究中心于 2010 年通过验收并正式挂牌; 江西师范大学随后也成立了国家单糖化学合成工程技术研究中心。2018 年, 张江药物实验室宣布成立并组织糖科学和糖类药物大科学计划建议方案, 争取“十四五”大科学设施“药物靶标发现与确证交叉科学设施”落户。2018 年 12 月, 国际糖组研究中心/国际多糖研究中心在上海国际医学园区成立。

2019 年底, 国家药品监督管理局批准玉溪沃森生物技术有限公司申报的 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗的上市注册申请。该多糖结合疫苗是我国首个自主研发生产的国产疫苗, 将为保护婴幼儿健康、预防相应血清型肺炎球菌引起的侵袭性疾病发挥重要作用。

同样在 2019 年底, 国家药品监督管理局有条件批准了甘露特钠胶囊(商品名“九期一”)的上市注册申请, 用于改善轻度至中度阿尔茨海默病患者的认知功能, 填补了这一领域 17 年无新药上市的空白。“九期一”是以海洋褐藻提取物为原料制备得到的低分子酸性寡糖化合物, 在中国海洋大学管华诗院士和中国科学院上海药物研究所耿美玉研究员及其团队领导下历经 22 年研发得到。2020 年 4 月, 该药已获批在美国进行临床试验。

2 糖化学在糖类药物研发中的驱动作用

糖类药物开发蓬勃发展, 但由于糖化学和糖生物学的研究显著滞后于核酸和蛋白质, 糖类药物研发仍是极具挑战性的课题。糖类多样的化学结构、立体构型和连接方式使得其能够储存的生物信息比核酸和蛋白质高出几个数量级, 但也决定了糖类物质具有高度的复杂性和多样性。直接从天然产物中得到的糖类物质往往结构不均一, 且分离纯化和结构鉴定十分困难, 极大地限制了糖类纯品的获取和进一步开发。

糖化学作为一门旨在重点解决糖类物质的获得性问题的学科, 是糖类药物研发的重要基础。糖类

化合物独特的结构决定了其合成面临诸多挑战, 如糖苷键的不稳定性、多种羟基的反应选择性、手性碳原子造成的立体结构复杂性等。与核酸、蛋白质高效成熟的合成方法相比, 目前, 复杂聚糖的合成并没有一般的通法, 对糖化学工作者合成经验和技巧的要求极高。近些年, 新的糖基化方法(俞氏糖基化反应)和先进合成策略(预活化一釜合成、“隐蔽-活化”合成、全自动固相合成等)不断涌现, 成为推动糖类药物、糖类疫苗、糖类诊断试剂等开发的重要驱动力, 在一定程度上解决了糖类药物开发“巧妇难为无米之炊”的困境。

糖化学的发展在国内日益受到重视, 研究队伍日益壮大。江南大学糖化学与生物技术教育部重点实验室, 于 2011 年 4 月开始筹建, 2014 年 12 月通过教育部科技司专家组的验收并投入正式运行。2019 年 9 月 21 日, 第三届全国糖化学会议召开期间, 中国化学会糖化学专业委员会正式成立。

3 本期文章点评

本期药咖论坛邀请到 5 位国内糖化学和糖生物学研究领域的青年专家撰写综述, 聚焦于糖化学驱动的糖类药物研究。

糖类在免疫过程中的作用越来越受到关注。多种糖类亚单位疫苗包括多糖疫苗和糖蛋白疫苗等也被陆续开发出来, 并显示出低毒副作用、高安全性等优势。北京大学药学院熊德彩教授等撰写的《人工合成糖疫苗的研究进展与发展趋势》一文聚焦近期糖类疫苗的研究成果及其课题组的相关工作, 介绍了糖疫苗在应对细菌感染性疾病、艾滋病和肿瘤方面所取得的进展以及面临的挑战, 为新型糖疫苗的开发提供了思路。

糖苷类化合物洋地黄毒苷是一种广泛使用的强心苷类药物, 因其良好的抗肿瘤活性引起了广泛关注。华中科技大学同济医学院药学院万谦教授和曾静教授等撰写的《洋地黄毒苷的合成及基于抗肿瘤活性的糖基修饰研究进展》一文结合国内外研究现状, 总结了近十年来洋地黄毒苷的全合成及针对其糖基部分进行的结构修饰和改造方面的研究进展, 为强心苷的合成、结构修饰及发现高效低毒的洋地黄毒

苷类抗肿瘤药物提供了参考。

3-脱氧-D-甘露-2-辛酮糖酸(Kdo)是一种非哺乳动物源的高碳糖,普遍存在于细菌的脂多糖和荚膜多糖中,被认为是研发抗菌疫苗和诊断工具的潜在靶标。华东理工大学药学院杨友教授等在《3-脱氧-D-甘露-2-辛酮糖酸寡糖的合成研究进展》一文中综述了Kdo糖苷化反应的最新进展,并着重介绍了这些糖苷化方法在一些代表性的复杂Kdo寡糖合成中的应用。

孕甾皂苷P57和果同尼皂苷F是从南非仙人掌类植物火地亚中分离得到的具有抑制食欲活性的孕甾皂苷类化合物。中国药科大学药学院李微研究员等撰写的《食欲抑制剂孕甾皂苷P57和果同尼皂苷F的研究进展》一文针对P57和果同尼皂苷F的化学合成、生物活性和作用机制研究进行了综述。

利用糖基进行前药修饰是提高化疗药物肿瘤靶向性、降低药物毒副作用、提高抗肿瘤活性的有效策略。江南大学生物工程学院尹健教授等在《用于肿瘤靶向治疗的糖基前药研究进展》一文中结合近

年来该领域的代表性实例,对糖类物质在肿瘤靶向治疗中的价值以及糖基前药构建的基本方法和规律进行了综述。

以上5篇综述从不同角度生动展示了糖化学与糖类药物研发的相互结合,不仅较全面地综述了相关领域的最新进展,也对目前存在的问题进行了分析,对发展前景作出了展望,对糖类药物研发具有借鉴和参考价值。

4 展望

糖类物质已成为后基因组时代新药开发的重要来源,为恶性肿瘤、病毒感染、阿尔茨海默病、糖尿病等重大疾病的新药研发提供了新的可能;而糖链结构的高度复杂性又使得结构明确的糖类化合物的高效和规模化制备成为制约糖类药物开发的主要瓶颈。糖化学的发展为突破上述瓶颈提供了关键的技术支持,成为推动糖类药物研发的重要驱动力。随着糖化学、糖生物学的不断进步,糖类这一大自然赋予人类的天然宝藏必将得到更加科学有效的开发,造福人类健康事业。

《药学进展》杂志征稿启事

《药学进展》杂志由中国药科大学和中国药学会共同主办、国家教育部主管,月刊,80页,全彩印刷。刊物以反映药学科领域的新方法、新成果、新进展、新趋势为宗旨,以综述、评述为特色,以药学科进展、技术进展、新药研发各环节前沿科技信息为重点,主要报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展,是一本专注于医药科技前沿、创新药物研发、医药产业前沿的专业媒体。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编,编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》注重内容策划,加强组稿约稿,以各类专题突出栏目特色。为拓宽报道广度,增加报道深度,“药咖论坛”栏目细分领域和药学科,已连续组稿策划“肿瘤药理学研究进展”、“聚焦心脑血管疾病药物”、“糖尿病药物研发策略”、“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”、“化学探针在药学领域中的应用”等50余个重点专题,并邀请知名专家对每一专题进行评述。同时,本刊还定期刊登“生物制药论坛”、“新技术新方法”和“医药知识产权”等专栏,逐步形成系统、全面、前瞻的期刊特色。现以国家自然科学基金、国家重点研发计划的部分选题为报道重点,就以下专题广泛征稿:

- 药物新靶点作用机制及相关药物研发
- 精准药物设计
- 重大疾病的传统药物的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 伴随新药临床试验的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 神经类疾病个体化治疗靶标发现
- 心血管药理学研究进展
- 免疫系统药物研发
- 多学科交叉领域

欢迎来稿!

投稿系统: <http://www.cpupps.cn> 联系电话: 025-83271227