



点 评

2015 年诺贝尔奖分子阿维菌素与青蒿素不同在哪里?

陈金松^{①⑤†}, 苗靳^{①†}, 刘梅^{①⑤†}, 刘雪婷^①, 暴连群^②, 姜玉国^③, 王得明^③, 张庆^{④*}, 张立新^{①⑤*}

① 中国科学院微生物研究所, 中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101;

② 石家庄市兴柏生物工程有限公司, 石家庄 050000;

③ 齐鲁制药(内蒙古)有限公司, 呼和浩特 010080;

④ 内蒙古新威远生物化工有限公司, 鄂尔多斯 014300;

⑤ 中国科学院大学生命科学学院, 北京 100049

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: zhangqing@veyong.com; lzhang03@gmail.com

收稿日期: 2015-12-29; 接受日期: 2016-02-29; 网络版发表日期: 2016-03-09

国家重点基础研究发展计划(批准号: 2013CB734000, 2012CB725203)、国家自然科学基金(批准号: 31170095, 31000057, 31100075)、科技部国家重大科技专项(批准号: 2011ZX11102-011-11, 2013ZX10005004-005)和中国大洋矿产资源研究开发协会项目(批准号: DY125-15-T-07)资助

2015 年诺贝尔生理与医学奖授予青蒿素的发现者屠呦呦和阿维菌素的发现者大村智(Satoshi Ōmura)和 William C. Campbell, 青蒿素和阿维菌素这两种天然产物在治疗寄生虫感染病上的功效再次获得世界范围认可, 天然产物研发迎来第二个黄金时代. 青蒿素是中国人的原创发现, 但是当前的现实是中国在该项目上没有自主知识产权、国际领先的独特技术和国际市场的话语权; 而阿维菌素的情况正好相反. 在第四次工业革命浪潮初起之时, 深入剖析和借鉴阿维菌素的成功经验, 希望助力中国早日实现从“发酵大国”向“发酵强国”的转变.

纵观世界历史, 科技的兴起和机制体制的突破是大国崛起的核心要素. 18 世纪中叶以来, 人类历史上先后发生了 3 次工业革命, 第一次工业革命开创了

“蒸汽时代”(1760~1840 年), 标志着农耕文明向工业文明的过渡; 第二次工业革命进入了“电气时代”(1840~1950 年), 电力、钢铁、铁路、化工、汽车等工业兴起, 石油成为新能源, 促使交通迅速发展, 世界各国交流更趋频繁, 国际经济逐渐走向全球化; 第二次世界大战之后开始的第三次工业革命以电子工业为基础, 开创了“信息时代”(1950 年~). 方兴未艾的合成生物学以智能制造为主导, 汇聚制造业数字化、网络化、智能化的核心成果, 将形成第四次工业革命(2006 年~).

合成生物学把工程理念引入生物技术领域, 提高对复杂生命体系的设计能力, 将改变中国发酵工业片面追求规模的状况, 更加注重菌株改造, 提高单位产量、得率和产率. 本文以阿维菌素为例, 希望剖

引用格式: 陈金松, 苗靳, 刘梅, 等. 2015 年诺贝尔奖分子阿维菌素与青蒿素不同在哪里? 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 346–348

Chen J S, Miao J, Liu M, et al. The difference of the Nobel Prize winning molecules avermectin and artemisinin in 2015. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 346–348, doi: 10.1360/N052015-00390

析其被发现的历史沿革、合成生物学改造及其在中国产业化发展历程, 为促进“中国创造”新时代的到来提供借鉴.

日本北里研究所(Kitasato Institute)的大村智于 1974 年在从日本静冈地区一个土壤样品里分离得到链霉菌属的一个新种, 后经美国默克公司鉴定命名为阿维链霉菌(*Streptomyces avermitilis*). 1975 年中分离得到阿维菌素(ivermectin), 阿维菌素衍生得到伊维菌素, William C. Campbell 发现了伊维菌素可以治疗线虫类寄生虫感染, 20 世纪 80 年代后广泛应用于农业、畜牧业和医药行业上, 帮助根除了颈盘尾丝虫感染马引发的疾病和旋盘尾丝虫感染人产生的河盲症(图 1). 通过高通量互动模型筛选^[1]还发现, 阿维菌素可以互动清除抗耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)^[2], 预示着它作为抗感染药物的市场潜力.

在发现阿维菌素生物合成基因簇之前, 工业上应用发酵工艺优化和诱变筛选将阿维菌素产量从开始的 0.009 g/L 提高到 0.5 g/L. 阿维链霉菌全基因组测序推动了代谢工程改造. 例如, 过量表达麦芽糖转运蛋白 *malEFG* 提高淀粉利用率, 增加了前体供应. 过量表达 *AvtAB* 转运蛋白提高了阿维菌素的外排. 针对阿维菌素生物合成基因簇内唯一正调控基因

aveR, 中国科学院微生物研究所发现全局转录调控因子 σ^{hrdB} 为高产的关键因子, 通过体外定向进化和高通量筛选方法获得高产菌株 A56, 在 180 m³ 发酵罐上阿维菌素 B1a 效价稳定达到 6.382 g/L^[3]. 之后, 应用合成生物学方法在链霉菌中开发的调控元件将促进阿维菌素生物合成途径的设计和改造^[4]. 此外, 优化发酵培养基、接种方法、分离提取工艺、发酵废水循环利用、补糖工艺等, 在提高产量的同时, 而有效地解决了阿维菌素发酵废水回收利用问题.

中国有关阿维菌素的研究起步于 1984 年, 先后经过沈寅初、李季伦的重要贡献(两位大师与诺贝尔奖失之交臂), 实现了大规模生产. 刘文在阿维菌素组分的优化方面也有精彩工作. 文莹对阿维菌素调控网络的解析做了系统的研究工作. 白林泉在阿维菌素外排泵方面取得了突破^[5]. 向文胜和覃重军在多拉菌素的研发和应用方面做出了突出的贡献. 之后, 中国科学院微生物研究所采用合成生物学技术使产量提高至 9 g/L, 市场价格降低 40 倍^[5]. 2010 年 4 月, 13 家阿维菌素生产企业成立中国农业工业协会阿维菌素协作组. 2013 年 1 月, 国家重点基础研究发展计划“合成微生物体系的适配性研究”针对提高阿维菌素的单位生产效率立项. 截至 2015 年 9 月, 中国成为阿维菌素唯一的生产国, 年产值达到 30 亿元, 完成了弯道超车、打破国外垄断并世界领先的创举^[5]. 2015 年 12 月 4 日, 在上海科学会堂中国科学院上海药物研究所蒋华良解读了 2015 年诺贝尔生理学或医学奖, 介绍了中国科学院微生物研究所在阿维菌素产业化上的贡献和青蒿素类过氧桥生物合成机制解析的文章在 *Nature* 上发表^[6](<http://dwz.cn/2u0RbE>). 他指出, 中国学者屠呦呦发现青蒿素而分享了 2015 年诺贝尔生理与医学奖, 但在中国却出现了“三无”的情况: (i) 无自主知识产权; (ii) 无国际领先的创新技术; (iii) 无国际市场的话语权; 但在阿维菌素产品上中国是“三有”. 合成生物学已经把阿维菌素产生菌设计成很好的底盘或者细胞工厂, 可以私人订制和生物制造其他天然产物^[4]. 帮助在“世界工厂”的基础上升级换代, 环境友好, 注重知识产权保护、提高市场占有率等, 真正实现中国“发酵强国”的梦想.



图 1 大村智在世界卫生组织总部雕像前的照片

雕像表现了一个小男孩正带领着一位患河盲症而失明的成年人, 这一切因为特效药伊维菌素而成为过去. 大村智非常感谢中国科学家和制药公司在阿维菌素生产、研发上所作的贡献

参考文献

- 1 Zhang L, Yan K, Zhang Y, et al. High-throughput synergy screening identifies microbial metabolites as combination agents for the treatment of fungal infections. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 4606–4611

- 2 Guo H, Ren B, Dai H, et al. Reversal of meticillin resistance in *Staphylococcus aureus* by the anthelmintic avermectin. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44: 274
- 3 Zhuo Y, Zhang W, Chen D, et al. Reverse biological engineering of *hrdB* to enhance the production of avermectins in an industrial strain of *Streptomyces avermitilis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11250–11254
- 4 Bai C, Zhang Y, Zhao X, et al. Exploiting a precise design of universal synthetic modular regulatory elements to unlock the microbial natural products in *Streptomyces*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 12181–12186
- 5 陈金松, 刘梅, 张立新. 从阿维菌素获得诺贝尔奖到中国创造. *微生物学报*, 2016, 56: 1–8
- 6 Yan W, Song H, Song F, et al. Endoperoxide formation by an α -ketoglutarate-dependent mononuclear non-haem iron enzyme. *Nature*, 2015, 527: 539–543