

■ 張德生

小分子藥物的新來源—— 生物轉化

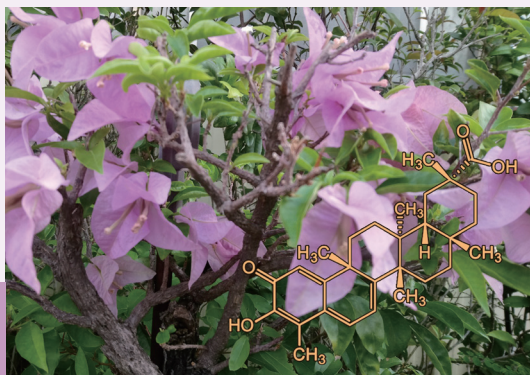
到目前為止，新開發的小分子化學藥物種類已達數千種。
這些小分子藥物過去可以分為
天然化學成分與有機合成化學成分兩種，
但是如今有一種新的來源——生物轉化。



從陸生植物、海洋生物來源和微生物中提取的天然化學分子，
在最早人類藥物開發歷史中成為小分子藥物豐富的來源。



藥物可以分為小分子藥物與大分子藥物。小分子藥物又稱為化學藥物，大家熟知的阿斯匹靈就是一種小分子藥物。大分子藥物又稱為生物製劑或蛋白質藥，治療糖尿病的胰島素就是第一個開發成功的蛋白質藥。



最早的小分子藥物來源是自植物中萃取分離出具有調控人體生理功能的天然物小分子藥物，從鴉片中分離出可以鎮痛的藥物—嗎啡—就是一例。

生物轉化

新藥研發是生物科技產業的重點發展方向，而新的化學分子開發則是新藥研發的基礎。然而，新的小分子藥物是哪裡來的？是天然的？還是化學合成的？

到目前為止，新開發的小分子化學藥物種類已達數千種。這些小分子藥物過去可以分為天然化學成分與有機合成化學成分兩種，但是如今有一種新的來源—生物轉化。

小分子藥物來源的歷史回顧

醫生為治療病人所開的處方箋，裡面幾乎所有的藥物都是化學分子。這些化學分子由不同的原子所組成，可能是由數千顆原子所組成的蛋白質「大」分子，也可能僅由數十顆原子所組成的化學「小」分子。其中，這些化學小分子藥物又可稱為化學藥物，最早的來源是取自天然素材。

從 19 世紀開始，生物化學家自植物中分離出一些化學成分，並發現這些成分具有調控人體生理的功能，也就成為最早的小分子藥物使用的起源，例如從鴉片中分離出可以鎮痛的藥物—嗎啡，從金雞納樹皮中分離出抗瘧疾藥物—奎寧等。這些從陸生植物、海洋生物來源和微生物中提取的天然化學分子，在最早人類藥物開發歷史中成為小分子藥物豐富的來源。

19 世紀中期以後，隨著化學合成理論與技術的快速發展，可以由簡單的化學原料合成較複雜的分子，使得化學合成藥物成為可能。另一方面，其他的科學，包括化學、生理學與生物化學在內等眾多科學知識也快速發展，人們更進一步了解藥物化學分子結構和生理活性之間的關係。

由於以上兩方面的發展，人們開始以化學合成方式生產天然來源的藥物分子，使得化學合成藥物取代了天然來源的

隨著化學合成理論與技術的快速發展，
可以由簡單的化學原料合成較複雜的分子，
使得化學合成藥物成為可能。



提取藥物，成為主要應用的藥品來源。自此，小分子藥物來源開始由起初的天然產物單一來源，加上人工化學合成的第二種來源。

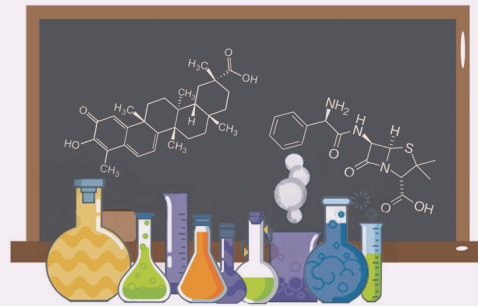
生物轉化產生新藥物分子

「生物轉化」是指利用細胞（細菌或動植物細胞）或酵素培養，使天然或有機合成的化學分子結構改變，以產生全新的化學分子。經過生物轉化所形成的新化學分子，經過各種生物活性分析，常常發現比生物轉化前的分子具有更高的生物活性，如此也就成為新藥開發的基礎。

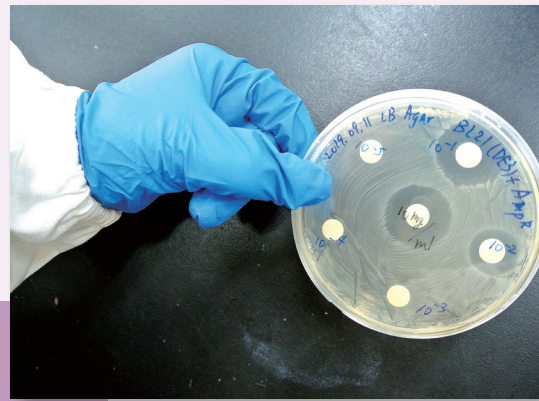
事實上，改造舊藥物分子成為新藥物分子，在藥物發展的歷史上並非新事。例如由真菌青黴菌所生產的青黴素，是人類科學史上第一個發現能夠殺死細菌的抗生素。隨後由於化學合成技術的發展，為了改善青黴素的效能（包括加強其殺菌效果、增強其抵抗胃酸能力、擴張青黴素殺菌的種類等），科學家利用化學合成的方式改變天然青黴素的分子結構，以產生全新的青黴素類似化學分子。

這些改良的分子中有許多具有比天然青黴素更高的抗菌效果，這種以化學合成方式進行天然小分子藥物的改良，稱為「化學轉化」。這些以化學轉化方式所產生的青黴素類似分子，則稱為「半合成藥物」。

在化學合成技術快速發展的年代，大量的半合成藥物被開發出來且相繼上市，成為小分子藥物最大的來源。然而，近年隨著合成技術的成熟與大量科學研究的成果累積，半合成藥物的開發與上市逐漸趨於緩和，因此需要有了新的方式產生新的小



隨著化學合成理論與技術的快速發展，人們開始以化學合成方式生產天然來源的藥物分子。



以「化學轉化」方式改變天然青黴素抗生素的分子結構，產生更具有殺菌效果的「半合成藥物」：青黴素類似分子。

分子藥物。於是生物轉化方式取代化學轉化方式生產新的小分子藥物，成為新的研究顯學。

生物轉化比過去的化學轉化具有更多的優點。由於生物轉化是經由酵素完成，根據酵素本身的特性，生物轉化具有比化學轉化更高的專一性。化學轉化反應則常常受到分子結構區域和立體選擇性的限制

以生物轉化方式取代化學轉化方式生產新的小分子藥物，
成為新的研究顯學。



「生物轉化」是利用細胞（細菌或動植物細胞）或酵素培養，改變天然或有機合成化學分子結構，以產生全新的化學分子。

無法進行，又或者需要多步驟化學反應，導致最終產物的總產率降低。

生物轉化反應的專一性則可經由一步驟完成，並產生與人體生理活性相容的區域和立體選擇性分子。除此之外，生物催化反應是完善的「綠色」技術，反應也可以在溫和的條件下完成。生物轉化反應溶液通常是水溶液，不含生物毒性分子。因此，生物轉化應用於藥物開發更具吸引力。

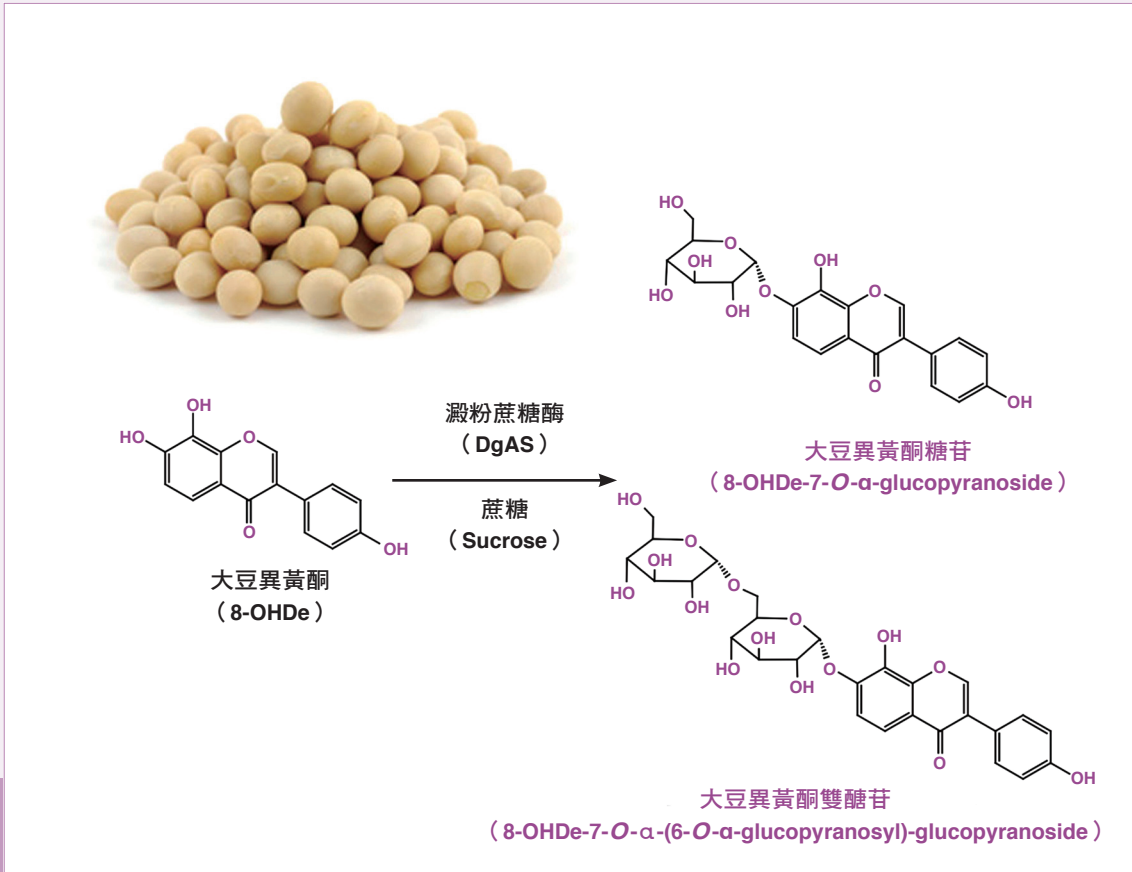
由於生物轉化是經由酵素完成反應，天然酵素種類超過數萬種，分別催化成千上萬的不同反應前驅物，也因而產生成千上萬的不同產物。而生物轉化的一大優點，是生物轉化反應幾乎可以涵蓋所有的化學反應，通過酵素對天然前驅物進行生物轉化，提供了改善原始前驅物分子性質的途徑，而這些轉化反應後的產物分子也具有各式各樣新的功能。由於篇幅關係，僅舉一個最近熱門的醣基化反應為例。

醣基化是天然化合物生物合成中常見的生物轉化反應，是指經過酵素催化反應，在基質分子上加上一個糖分子的反應，負責催化的酵素稱為醣基轉移酶。在各種生物轉化中，醣基化可以改善原分子的物理和化學

穩定性，並增加原分子的水溶性，以及降低天然化合物的細胞毒性，增加水溶性和降低細胞毒性可以擴大原分子於生理活性藥物的應用。水溶性差的藥物在腸道膜中很難吸收，因此提高水溶性差的藥物的溶解度是藥物研究中的一個重要課題。

此外，由於口服藥物必須經過酸性的胃到達微鹼性的腸，藥物在不同 pH 下的穩定性對於腸道吸收也是重要的，因此醣基化成為大多數天然分子的生物轉化改良修飾反應。例如，大豆中的異黃酮分子經過醣基化生物轉化反應，其產物大豆異黃酮醣苷的水溶性比原分子大豆異黃酮的水溶性提高了約 30 倍，而大豆異黃酮醣苷的化學穩定性比大豆異黃酮的化學穩定性提高超過 100 倍。由大豆異黃酮醣苷的例子，可以發現生物轉化如何有效提高天然分子的特性，因而提高其藥物活性。

另一個生物醣基化反應的例子是獨特靈芝酸皂苷的生產。靈芝用作傳統中藥的飲食療法已有二千多年的歷史，用於預防或治療許多疾病，特別是用於免疫調節和抗腫瘤治療。靈芝含有許多生物活性成分，其中多醣體和三萜是主要的生物活性成分，

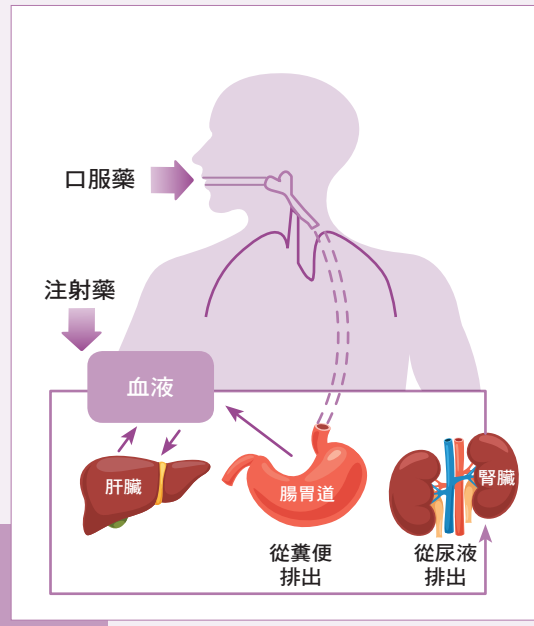


大豆中的異黃酮分子經過糖基化生物轉化反應，其產物大豆異黃酮糖苷的水溶性比原分子大豆異黃酮的水溶性提高了約 30 倍，而大豆異黃酮糖苷的化學穩定性比大豆異黃酮的化學穩定性提高超過 100 倍。

到目前為止，已從靈芝屬中鑑定出三百多種不同的三萜類化合物。

雖然靈芝中的三萜分子具有多種生理活性，然而其水溶性非常差。另一方面，雖然已自靈芝中發現三百多種不同的三萜類分子，但是至今沒有發現一個糖基化的靈芝三萜皂苷分子。因此，使靈芝三萜分子進行糖基化生物轉化反應，不但可以生成水溶性更高的三萜皂苷分子，有利於其在藥物上的利用，更可以產生新的從未發現的靈芝三萜皂苷。

如今，科學家已經成功開發出數種獨特的靈芝三萜皂苷分子，這些新的靈芝三萜皂苷分子的水溶性比原靈芝三萜分子提高數十倍。至於這些獨特的靈芝三萜皂苷分子是否就像人蔘三萜皂苷一樣，具有調節免疫、抵抗腫瘤生長的活性，則仍在研究中。



除了新藥開發外，生物轉化的另一個應用是可以進行人體對藥物代謝研究的模擬試驗。



靈芝酸三萜經過糖基化生物轉化反應，產生靈芝中沒有發現的新靈芝酸三萜皂苷分子，這些新的靈芝三萜皂苷分子的水溶性比原靈芝三萜分子提高數十倍。

生物轉化的其他應用

除了新藥開發之外，生物轉化的另一個應用是可以進行人體對藥物代謝研究的模擬試驗。在新藥開發的過程中，新藥經過人體肝臟生物轉化所生成的代謝產物必須研究透徹。然而即使知道新藥進入人體會轉化生成哪種代謝產物，在人體試驗中通常不可能分離出這些新藥的代謝物，更無法用於進一步的毒理學評估。

這時，以微生物或酵素作為催化劑進行體外生物轉化，就成為一個可能的研究途徑。由於以微生物或酵素催化新藥生成的代謝產物與人體對新藥代謝的產物相同，因此可以利用微生物或酵素轉化出大量的代謝產物並分離純化，就可以得到大量代謝產物進行後續各種研究。

除此之外，微生物轉化可用於研究新藥在人體中的代謝途徑分析。如上所述，當新藥進入人體形成多種不同的代謝產物時，如何知道這些代謝產物彼此之間的代謝次序呢？這時候同樣可以依照上述的方式，先以微生物轉化大量產生各種不同的代謝產物，然後分別進行活體代謝分析，如此就可以解開這些新藥在人體內的代謝產物彼此之間的代謝路徑。

生物轉化的研究發展

生物轉化是產生新型分子結構的有效方法，所產生的新型分子往往具有其他方法難以獲得的化學結構，因此生物轉化可以擴展化學分子的多樣性。除此之外，經過生物轉化所形成的新化學分子，常常可



生物轉化產生的新型分子往往具有其他方法難以獲得的化學結構，
可以擴展化學分子的多樣性。

以提高生物轉化前分子的生物活性，因此生物轉化也成為新藥開發的基礎。

然而，要進行生物轉化，尋找適合的微生物或酵素是關鍵的步驟。微生物是地球上生物多樣性最豐富的生物種類，幾乎可催化所有的生物轉化反應。因此，要開發一種新的生物轉化反應應用於新藥開發，從大自然界篩選微生物，找尋可以進行目標生物轉化反應的微生物，成為未來生物轉化的重要發展方向。

現在基因解碼十分快速便利，一旦篩選出可以進行目標生物轉化反應的微生物，就可以利用全基因體解碼的技術，快速自該微生物的基因體中選殖出負責生產催化該目標生物轉化反應的酵素基因。再透過已經成熟的基因重組技術，可以在大腸桿菌中大量生產該重組酵素，最後就可以重組酵素大量進行目標生物轉化反應，並獲得足夠的新分子產物，進行更多的生理活性或藥理活性研究。

另一方面，由於基因工程技術成熟，所選殖出來的基因也可以利用基因定點突變技術、實驗室基因演化技術、基因活性位點突變技術等最新基因改良技術，進行酵素功能提升，進一步提升目標生物轉化效能，並降低新藥物分子生產的成本，最後達到新藥上市前的生產、研究等目標。

生物轉化是新分子生產與新藥開發的新技術，研究內容涵蓋：天然物分子分析、生物化學反應分析、微生物篩選、基因選殖、基因重組與工程技術等領域，未來

天然物分子 → 新藥物分子
?

篩選微生物

基因體解碼

目標基因選殖

重組酵素生產

生物轉化放大生產

新藥物分子純化分離

新藥物更多藥理研究

生物轉化是生產新分子與開發新藥的新技術，研究內容涵蓋：天然物分子分析、生物化學反應分析、微生物篩選、基因選殖、基因重組與工程技術等領域，未來還有非常多的研究題材會陸續成為科學家研究的主題。

還有非常多的研究題材會陸續成為科學家研究的主題。期待讀者在閱讀本文後，有志未來成為新生物轉化的研發者，一同成為科學研究的拓荒者。

張德生

臺南大學生物科技學系