

LOGO



# 青蒿素的生物合成

周衍庆

2011304110081

# 主要内容

1

青蒿素的介绍

2

青蒿素的生物合成

3

关键酶

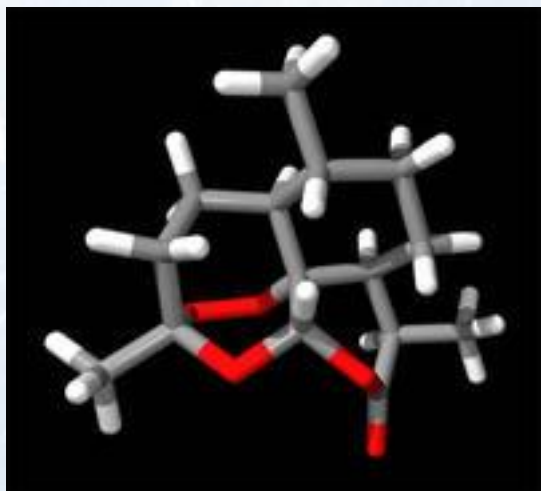
4

调控和展望

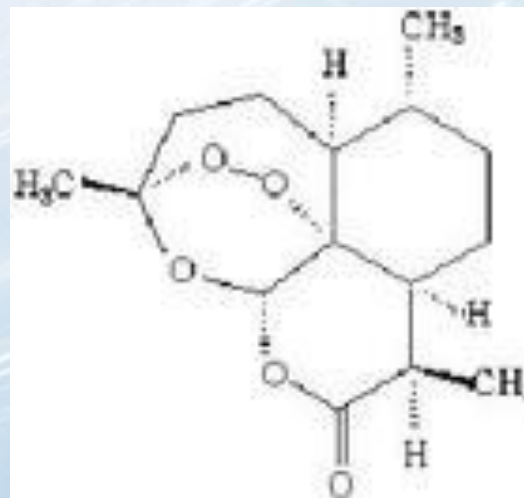
# 青蒿素Artemisinin

❖ 定义：从中药黄花蒿中提取的一种抗疟有效成分，具有抗白血病和免疫调节功能。

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>  
分子量：282.33



青蒿素空间结构



青蒿素分子结构

# 研究历史

- ❖ 中国于1969年开始抗疟药研究。历经380多次鼠疟筛选，1971年10月取得中药青蒿素筛选的成功。1972年从中药青蒿素中分离得到抗疟有效单体，命名为青蒿素，对鼠疟、猴疟的原虫抑制率达到100%。
- ❖ 1973年经临床研究取得与实验室一致的结果、抗疟新药青蒿素由此诞生。
- ❖ 1981年10月在北京召开的由世界卫生组织主办的“青蒿素”国际会议上，中国《青蒿素的化学研究》的发言，引起与会代表极大的兴趣，并认为“这一新的发现更重要的意义是在于将为进一步设计合成新药指出方向”。
- ❖ 1986年，青蒿素获得新一类新药证书，双氢青蒿素也获一类新药证书。这些成果分别获得国家发明奖和全国十大科技成就奖。
- ❖ 2011年9月，中国女药学家屠呦呦因创制新型抗疟药——青蒿素和双氢青蒿素的贡献，获得被誉为诺贝尔奖“风向标”的拉斯克奖。这是中国生物医学界迄今为止获得的世界级最高级大奖。

## 作用及原理

- ❖ **作用**：被WHO称为目前世界上唯一有效的疟疾治疗药物，具有高效低毒的抗疟特性。除了已探明能治疗疟疾外，青蒿素及其衍生物在抗肿瘤、抗心血管疾病、镇痛、免疫、抗吸虫、抗病原虫等方面有显著的疗效。
- ❖ **作用原理**：目前尚不清楚，该药物靶标还没有确定。有人认为该药作用于原虫膜系结构，损害线粒体外膜等而起抗疟作用。

# 青蒿素来源

❖ **直接提取**：青蒿素来源主要是从青蒿中直接提取得到；或提取青蒿中含量较高的青蒿酸，然后半合成得到。目前除青蒿外，尚未发现含有青蒿素的其它天然植物资源。青蒿虽然系世界广布品种，但青蒿素含量随产地不同差异极大。据迄今的研究结果，除中国重庆东部、福建、广西、海南部分地区外，世界绝大多数地区生产的青蒿中的青蒿素含量都很低，无利用价值。据国家有关部门调查，在全球范围内，目前只有中国重庆酉阳地区武陵山脉生长的青蒿素才具有工业提炼价值。



黄花蒿

❖ **化学合成**：国内有报道过青蒿素化学合成全途径，国外也有详尽的研究，但是合成难度大，成本高，没有商业价值。

# 生物合成

- ❖ 1 ) **组织培养** : 先诱导愈伤组织, 然后由愈伤组织诱导出丛生芽。
- ❖ 2 ) **发根培养** : 发根是发根农杆菌(*Agrobacterium rhizogenes*)感染整体植株, 其Ri质粒上的T-DNA片段整合进植物细胞核组中诱导产生的一种特殊表现型(形成多分枝的、生长迅速的不定根)。通过质粒转化的毛状根生长迅速, 遗传特性和生理生化特性稳定, 次级代谢产物合成能力强, 有可能用于大规模工业化生产。
- ❖ 3 ) **组合生物合成** : 组合生物合成是指将不同生物体来源的基因组合在微生物体内生产生物活性物质的方法

# 生物合成途径

青蒿素的生物合成途径属于植物类异戊二烯代谢途径。植物类异戊二烯的生物合成至少存在2条途径，即甲羟戊酸途径(MVA)和丙酮酸/磷酸甘油醛途径(DXP)。青蒿素等倍半萜类的生物合成途径属于MVA途径，该途径在细胞质中进行。

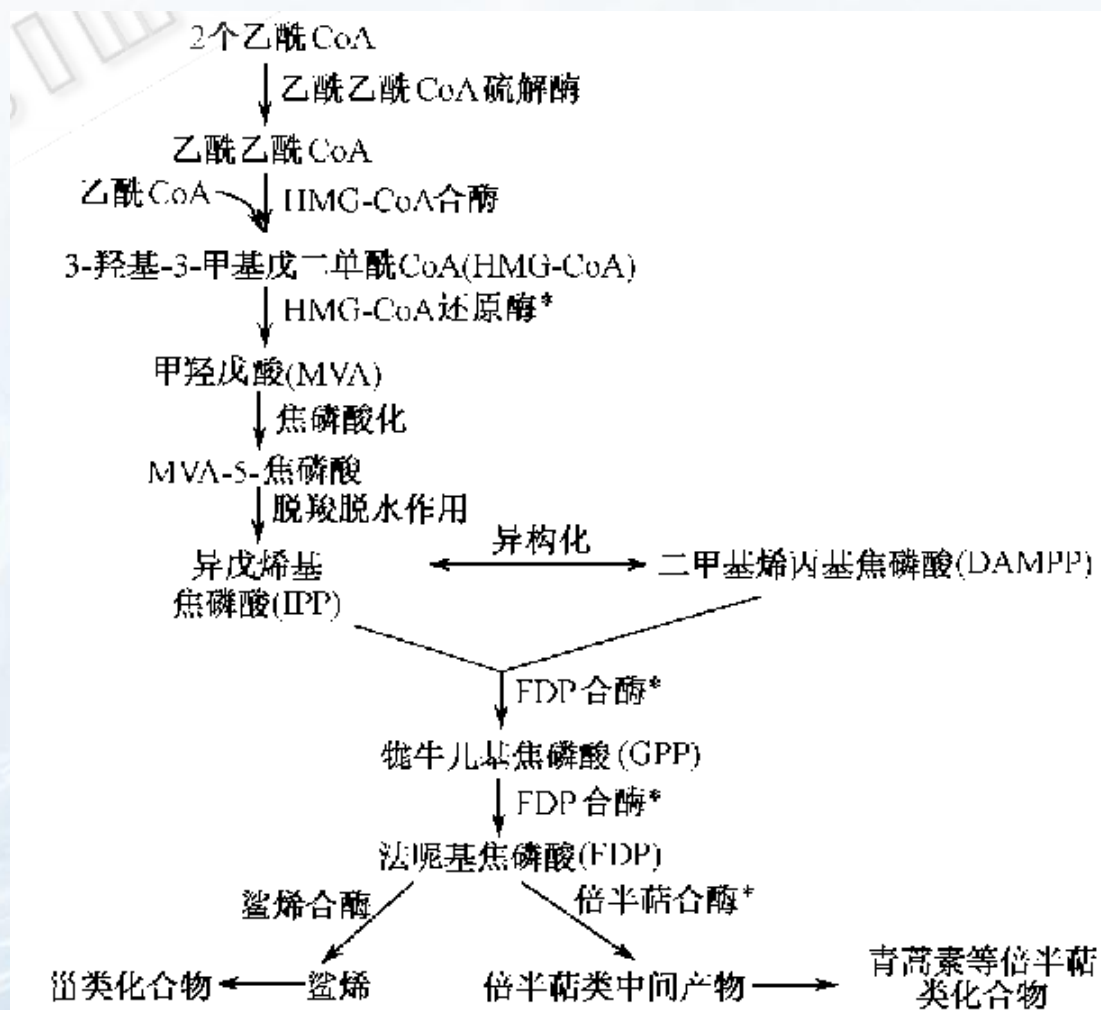
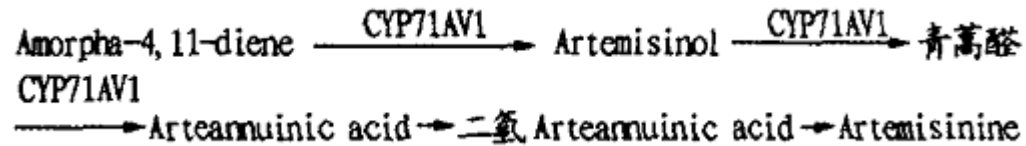


图1 植物类异戊二烯代谢途径示意图(\*为该途径的关键酶)

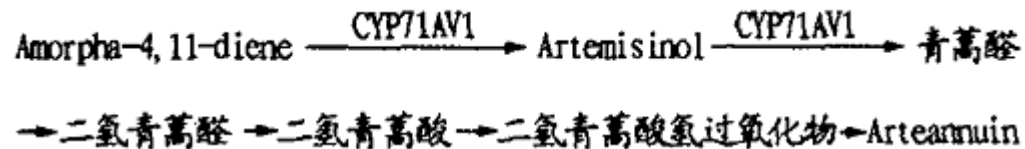


根据目前离体转化、活体转化及同位素饲喂试验结果，青蒿素的生物合成途径可能包括2种方式，见图一、二。其中第一种青蒿酸氧化途径可能为植物中青蒿素的主要生物合成途径。

图一



图二



# 倍半萜类中间产物

- ❖ 有人通过放射性同位素示踪法研究了青蒿素的生物合成途径，提出青蒿素生物合成的框架为：
- ❖ 法呢基焦磷酸 → 青蒿醛 → 青蒿酸 → 二氢青蒿酸 → 青蒿素。
- ❖ 在此过程中，首先由经过酶促反应形成一种未知的倍半萜类中间产物，该步反应被认为是青蒿素形成过程的重要限速步骤。1999年从青蒿叶片中分离到青蒿素生物合成途径的重要倍半萜类中间产物紫穗槐-4,11-二烯（amorpha-4,11-diene）并进一步分离了催化紫穗槐-4,11-二烯形成的酶紫穗槐-4,11-二烯合酶(ADS)，该酶是催化青蒿素生物合成的关键酶。



# HMGR

## ❖ 3-羟基-3-甲基戊二酰CoA还原酶 ( HMGR )

HMGR催化HMG-CoA形成甲羟戊酸 ( MVA ) ，由于MVA形成是不可逆的，因此HMGR被认为是动物植物的类异戊二烯代谢途径的一个限速酶。

以后的进一步研究表明，HMGR相关存在着一类基因家族，在这个基因家族中，不同同源基因的表达，可能控制着细胞质中甲羟戊酸代谢途径中“碳流”的向，HMGR2亚家族的成员表达与倍半萜类物质的合成密切相关。作为甲羟戊酸代谢途径的早期酶类，它决定“碳流”的流向，而各支路中最终产物的合成却受到各支路中其它关键酶的控制，如鲨烯合酶、倍半萜合酶等。

# FPPS

- ❖ 法尼基焦磷酸合酶 ( FPPS )
- ❖ FPPS催化IPP和DAMPP缩合形成GPP，再催化GPP形成FPP
- ❖ 在质体中，FPP是倍半萜、三萜、多萜的共同前体，GPP是二萜、四萜、叶绿醌等的前体。因此提高青蒿素产量，提高FPP的量是至关重要的。

# ADS

## ❖ 紫穗槐-4,11-二烯合酶 ( ADS )

❖ 该酶催化FPP生成紫穗槐-4,11-二烯，是该分支途径的第一个酶，也是整个青蒿素合成中最关键的酶。

# 调控

- ❖ 1)增加HMG-CoA还原酶和FPP合酶和基因拷贝可以显著增加酵母工程菌紫穗槐-4,11-二烯产量
- ❖ 2)导入FPP合成相关的外源基因如HMGR、FPPS可以提高FPP的量
- ❖ 3 ) 鲨烯合酶和紫穗槐-4,11-二烯合酶竞争利用FPP，通过反义RNA技术抑制鲨烯合酶表达，能增加青蒿素代谢流FPP的量

# 展望和挑战

## 展望：

青蒿素的生物合成研究是增加青蒿素供给的重要手段。近年来，随着分子生物学技术的迅速发展和对青蒿素生物合成途径认识的不断深入。青蒿素生物合成途径的重要关键酶紫穗槐-4,11-二烯合酶的基因已被几个实验室克隆，已进行了功能分析，并在烟草中得到表达。另外，青蒿中的鲨烯合酶基因和紫穗槐-4,11-二烯合酶以外的几种倍半萜合酶基因已经被克隆。使得通过基因工程方法获得青蒿素高产株系成为该研究领域新的热点。

## 挑战：

青蒿酸向青蒿素转化的机制；优化植物基因在微生物体内表达。

LOGO

Thank You !

