

生物技术在手性药物合成中的应用进展

●曹小伟



[摘要] 近年来,随着社会建设进程的不断加快以及技术水平的逐渐上升,人们在选择药品时,不仅重视相关药品的治疗效果,更关注药品本身的毒副作用。毒副作用小且治疗效果良好的药物自然成为人们的首选,这也就推动了手性药物行业的发展。为了确保手性药物能够充分地发挥其本身的治疗作用,研究人员较为重视手性药物的合成和转化工作,生物技术就是其中的一种。本文从手性药物入手,针对生物技术在手性药物合成中的应用进展展开了详细论述。

[关键词] 生物技术;手性药物;合成;应用

在自然界当中,手性是普遍存在的一种现象,手性药物就是含有手性因素的一类药物。现如今,在全世界的药物研发工作当中,超过一半的新药都是手性药物。可以说,手性药物在现如今社会生产过程当中发挥着重要的作用,手性分子的构筑也成为众多领域专业研究人员的重要研究内容和研究难题。为了获取具有良好治疗效果、副作用小的药物,研发人员较为重视对手性药物的合成制备工作,主要的合成方法有化学技术和生物技术两种。其中生物技术与化学技术相比,具有节能环保的特点,较为符合现阶段保护生态环境的建设理念,生物技术主要有酶拆分外消旋体法、酶法不对称合成以及微生物发酵法三种。技术研究人員也常常应用定向进化技术、酶分子修饰以及辅酶再生方法等,对生物技术在手性药物合成中的应用进行改进。本文主要分析生物技术在手性药物合成工作中的应用,希望可以进一步推动手性药物行业的发展。

Q 手性药物的基本概述

“手性”一词最早是由开尔文勋爵提出来用来描述物质及其镜像体的不可重叠性的,这种现象在人们的日常生活当中也较为常见,人类的左右手、呈现螺旋状的植物以及DNA、蛋白质等都是自然界中存在的手性物质,人们也将一对镜像对称的手性分子称为对映异构体。对映异构体从物理性质来看具有一致性,但是二者的旋光方向存在不同之处,有左旋和右旋之分,而同一分子左旋与右旋手性分子的混合物就是外消旋体,它没有旋光性。具有手性因素的药物就是手性药物,现如今,手性药物实现了较大范围的应用,在医药行业发挥着重要的作用,更具有较为广阔的发展

前景。手性药物在进入人体之后,往往会通过与具有特定物理形态的受体发挥作用,从而起到治疗的效果。

对映异构体虽然具有相同的物理性质,但由于其本质的不同,如果作为药物进入生命体当中,将会发挥不同的作用,不仅有治疗作用,更可能是“毒药”。如果对映异构体之间存在相同或相似的活性,其药物的作用也将具有相似性;如果对映异构体之间的活性存在很大的差别,其相关药物的治疗作用则由活性强的对映异构体决定;而如果对映异构体的活性相反,其药物的作用则呈现出相反的状态。也就是说,其中一个异构体能够起到治疗作用,而另一个却无法起到治疗作用,甚至是毒副作用。在手性药物的使用历史中就出现过此类情况,由于人们对手性药物的认识不充分,欧洲曾经出现过史上最大的药害事件——“反应停”,造成胎儿的严重畸形。因此,人们可以知晓,手性药物的对映异构体在药物的有效性以及安全性上都存在着一定的差别。为了保证相关药物的治疗效果,人们也尝试使用了各种方法对对映异构体进行拆分,旨在获得单一手性的物质,确保手性药物的治疗效果,减少毒副作用的发生。

在进行手性药物的合成制备过程中,技术人员主要应用化学合成方法和生物合成方法两种。其中化学合成方法是技术人员应用化学控制技术来实现的,主要包括不对称合成法、化学拆分法、选择吸附法、动力学拆分法、色谱拆分法、物理拆分法以及手性源合成法等;生物合成方法则是技术人员在生物催化剂的帮助下进行的,主要有天然产物提取法、酶法拆分外消旋体法以及酶法不对称合成法、微生物法、催化抗体法以及现代生物技术等方法。与化学合成方法相比,生物合成方法在应用的过程中相对比较温和,不仅

不会产生污染、消耗过多的能量，还具有更高水平的产率，副作用也相对较小，在现阶段的手性药物合成工作当中占据着较为重要的地位，能够有效地提高手性药物的研究和开发水准，加快推动手性药物的产业化进程。

Q 生物技术在手性药物合成中的应用

（一）酶法拆分外消旋体合成手性药物

就现今的众多手性药物来看，绝大多数的手性药物中只有一种对映异构体能够起到治疗的作用，而剩下的另外一种对映异构体很有可能起不到治疗的作用，甚至可能出现削弱药效或产生毒副作用的情况。因此，为了保证手性药物的良好治疗作用，研究人员较为重视对单一手性药物的研究工作，人们对单一手性药物的需求也不断提升。在其中，外消旋体的拆分一直是重点内容，技术人员为了实现外消旋体的拆分，也常常应用化学拆分技术、生物酶法拆分技术、色谱拆分技术等开展相应的手性药物合成工作。与其他的拆分技术相比，生物酶法拆分技术在手性药物合成中的应用则具有较强的优越性，不仅能够减少成本的支出和污染的产生，其合成的程序也相对比较简单，能够有效地弥补化学技术在手性药物合成中存在的问题，提高手性药物的疗效，在将来手性药物的合成工作当中具有广阔的发展前景。在应用生物酶法拆分外消旋体时，相关生物酶活性中心的不对称结构能够有效且迅速地识别外消旋体，进而通过生物酶的催化作用将外消旋体中的一个对映异构体转变成其他的化合物，从而使手性药物当中的两个对映异构体能够分隔开来，确保手性药物能够充分地发挥自身的药效，避免出现药效削弱或产生毒副作用的情况。现如今，在手性药物的合成制备过程中，生物酶法拆分技术在其中实现了一定程度上的应用，相关技术以及合成设备也实现了飞速发展，各种生物酶，如脂肪酶、酯酶、蛋白酶以及转氨酶等都在外消旋体的拆分过程中得到较为广泛的应用，能够更好地满足研发人员的要求，确保手性药物药效的充分发挥。在将来，使用酶法进行外消旋体的拆分、制备手性药物一定会获得更高层次的发展，越来越多的生物酶也会在其中得到更加广泛的应用，提高其规模化的水平，从而有效地推动手性药物行业的快速发展。

（二）酶催化手性药物合成

技术人员在手性药物合成的过程中，应用酶催化法主要是利用催化酶本身的不对称性合成各种手性分子，也就是在酶促反应高度立体、活性以及区域选择性的帮助下，将前体化合物不对称合成各种复杂的手性化合物，是手性药物合成过程中生物技术应用的一种重要手段。在应用酶催化技术进行手性药物合成时，工作人员只需要提供常温、常压以及中性的条件，催化的效率比较高，在手性药物的合成工作当

中具有一定的优势。在应用酶催化法进行手性药物合成时，技术人员主要利用酶催化的不对称还原反应以及酶催化的不对称水解反应，得到光学纯的单一异构体，可以大大地简化手性药物的生产过程，实现生产效率的提升。随着现阶段生物技术的不断进步，酶催化技术在手性药物合成中的应用也越来越广泛。在利用酶催化的不对称还原反应以及不对称水解反应时，技术人员可以将具有一定氧化或还原作用的生物酶作为手性药物合成的催化剂，合成各种手性化合物和药物，从而有效地降低应用化学技术进行手性药物合成工作造成的环境污染，提高物质的转化率。

（三）微生物发酵法合成手性药物

现如今，在手性药物的合成工作当中，技术人员应用生物技术时可以应用微生物发酵法开展相应的合成工作，将动物细胞和微生物作为酶源，在辅助因子和能量的作用下，通过生物细胞自身的多酶系统和代谢途径来实现手性药物的有效合成。在现阶段各种维生素、抗生素、氨基酸等药物的合成过程中，微生物发酵法实现了一定范围的应用，可以有效地丰富手性药物的合成途径，推动手性药物行业的进一步发展。

（四）膜分离技术合成手性药物

在应用膜分离技术进行手性药物的合成工作时，技术人员主要利用的是相关过滤介质对部分物质的选择透过性，从而确保能够在膜分离技术的帮助下获得一些纯物质或组成部分。一般来说，在手性药物的合成过程中，相关人员在开展完成一系列的化学反应之后，进行过滤和精制工作，保证药物良好的治疗效果。但是在实际的制备过程中，不少的工厂和工作人员仍然使用最为传统的技术以及设备进行过滤，不仅难以提高过滤的效率，也很难保证相关物质的纯度，影响手性药物的治疗效果，甚至还会对生态环境造成一定的污染，加大对各种能源物质的消耗，难以推动手性药物行业的可持续发展。在这样的情况下，膜分离技术的应用起到了较大的作用，能够有效地减轻工作人员的负担和工作压力，提高药物的纯度，从而实现手性药物治疗效果的强化，进一步提升生物技术在手性药物合成过程中的科学有效应用。

Q 生物技术在手性药物合成中的进展

（一）交联酶晶体技术

交联酶晶体是一种具有稳定结构和高强度酶催化活性的晶态物质，不仅可以提供具有高活性和高选择性的酶，还能够实现循环利用，对环境的适应性也比较强。因此，在有机合成尤其是手性药物的合成工作中，交联酶晶体催化剂发挥了重要的作用。与原酶粉相比，交联酶晶体的纯度更高，且催化活力也更强，能够在手性药物的合成过程中体现

更高水平的效率，减少相关物质的使用。不仅如此，与各类可溶酶相比，交联酶晶体有着更高强度的活性、稳定性以及更高水平的机械强度，还能够实现回收再利用。因此，交联酶晶体技术在手性药物合成过程中的应用发挥了重要的作用。

(二) 分子进化法

分子进化法又被称为体外进化法和直接进化法，主要包括 DNA 改组、体外随机引发重组以及交错延伸等方法，能够通过相关的反应进行随机组合，从而实现天然酶化学结构的改变，可以有效地强化进化酶的性质，确保进化酶能够更加符合实际的生产需求和应用。应用分子进化法，酶自身的热稳定性、反应活性能够不断提升，其自身对映异构体的选择性也会实现一定的改进，能够在手性药物的合成以及制备过程中发挥更大的作用，不断地提升手性药物的合成效率和质量。其更适用于手性药物的大规模生产和合成工作，从而更好地满足现如今人们对手性药物的巨大需求，进一步优化生物技术在手性药物合成中的应用。不仅如此，与其他生物技术相似的是，分子进化法的应用还能够实现对生态环境的保护，降低能源的消耗，加快推动手性药物产业的进一步发展。

(三) 酶分子修饰方法

在传统的手性药物合成过程中，技术人员虽然能够在生物技术的帮助下突破各类限制，不断地提升手性药物的质量，但是由于各类天然酶本身性质的限制，在应用的过程中常常会阻碍手性药物的快速高效合成，也容易在实际应用的过程中出现各类局限性，难以推动相关药物行业的发展。在这样的情况下，酶分子修饰方法起到了重要的作用，酶分子修饰方法的应用可以有效改造天然酶，优化天然酶的性质，减少酶的局限性以及缺点，并且创造出天然酶本身不具有的优良性状，进而保证酶能够在更加广泛的范围内发挥作用。酶的应用水平的提升可以提高生物技术的效率和质

量，确保生物技术能够在手性药物的合成过程中得到更高层次的应用，生产出更优品质的手性药物，满足大众的医药卫生需求的同时，也能够创造可观的经济效益，使手性药物的产业规模能够实现飞速扩张。

Q 结束语

综上所述，为了提高医疗服务水平，为大众提供具有更好疗效、更小副作用的手性药物，研究人员一定要做好药物的合成工作，提高生物技术在手性药物合成过程中的应用效果。此外，还要积极进行相关技术的开发和创新，加强与其他学科专业技术人员的合作和交流，不断地推进生物技术在手性药物合成过程中的应用进展，提高手性药物的治疗效果，降低手性药物的风险，加快推动手性药物行业的进一步发展。

参考文献

- [1]李周敏,曾韬,姚开安,等.手性药物的检测方法研究进展[J].分析仪器,2019(03):1-7.
- [2]赵丙勇,杨永红,王东,等.生物转化及其在药物合成上的应用[J].云南农业大学学报,2006(06):765-769.
- [3]王丹,何浪.手性与手性药物[J].成都医学院学报,2006(02):155-157.
- [4]赵文献,晁瑞青,刘聚胜.蓬勃兴起的手性技术产业[J].商丘师范学院学报,2005(05):108-111,115.
- [5]陈绍怡,杨秀,秦玉静.手性药物合成中的生物转化[J].生物工程进展,2000(04):60-63.
- [6]徐礼生,王治元,刘均忠,等.生物技术在手性药物合成中的应用进展[J].精细化工,2013,30(04):370-373,397.

作者简介:

曹小伟(1988—),男,汉族,山东潍坊人,硕士,工程师,正大天晴药业集团股份有限公司,研究方向:药物合成。